

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2015

Thèse N° 25

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
présentée et soutenue publiquement le 30/03/2015

BLANCHARD Aude

Née le 15 octobre 1990
à Oullins (69)

**Étude en Vie Réelle des Anticoagulants oraux
Directs (EVRAD) : suivi d'un groupe de 50 patients au
Groupement Hospitalier Sud (GHS) à Lyon en 2013.**

JURY

Dr RIOUFOL Catherine, Maître de conférences, Praticien Hospitalier (Présidente du jury)

Dr FAUDEL Amélie, Pharmacien assistant (Directeur de thèse)

Dr GRANGE Claire, Médecin interniste, Praticien Hospitalier

Dr CHAMOUARD Valérie, Pharmacien, Praticien Hospitalier

Dr REBEYROL Isabelle, Pharmacien d'Officine

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. François-Noël GILLY
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. Germain GILLET
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU - HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)

Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE
AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques

Madame Emilie BLOND

Madame Florence RANCHON

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Madame Sophie ASSANT 85ème section

Monsieur Benoit BESTGEN 85ème section

Madame Marine CROZE 86ème section

Madame Mylène HONORAT MEYER 85ème section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Serment de Galien

Je Jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

Remerciements

A la présidente du jury, Madame le Docteur Catherine RIOUFOL, Maître de conférence à la faculté de Pharmacie de Lyon, pour votre accueil au sein de votre service sans laquelle je n'aurai pas pu effectuer ce travail et pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

A Madame le Docteur Claire GRANGE, pour vos conseils avertis et votre aide précieuse dans la réalisation dans ce projet ainsi que pour avoir accepté de siéger dans ce jury.

A Madame le Docteur Valérie CHAMOUARD pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'attention que vous y portez.

A Madame le Docteur Isabelle REBEYROL, pour l'intérêt que vous avez manifesté à mon travail et pour votre aimable participation au sein de ce jury.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Amélie FAUDEL, pour m'avoir proposé ce sujet et dirigé dans ce travail, pour votre infinie patience et votre immense implication.

Et aussi,

A Madame le Docteur Stéphanie PARAT, pour votre relecture et vos conseils avisés, ainsi que pour m'avoir permis de réaliser cette étude au sein de la Pharmacie du GHS.

Je tiens ensuite à dédier cette thèse :

À mes parents, pour votre immense soutien durant toutes ces années d'étude, vos encouragements dans les moments difficiles et votre dévouement.

À ma sœur, pour sa relecture attentionnée et ses talents culinaires.

À Mamie Jo, pour sa gentillesse et sa fierté dans chacune de mes réussites.

À mes grands-parents, pour votre savoir et votre joie de vivre qui m'ont toujours inspiré.

À ma cousine Aurore, pour notre amitié et notre complicité toujours aussi intacte après tant d'années, j'espère que tu réalises tes rêves en Afrique.

À mes Oncles, Tantes, cousins et cousines, pour les toutes les occasions passés à vos côtés.

À Sacha, ma moitié, pour ton soutien sans faille et ton amitié précieuse.

À Claire, mon acolyte, pour ta présence et ton écoute.

À Julia, parce que j'espère que tu repasseras en France pour nous voir de temps à autre.

À Etienne, pour son coup de main précieux dans la réalisation de cette thèse.

Et aussi à Samantha, Agathe, Etienne, Alex, Tonio, Xavier, Lily, Sami, Alix, Laureline, Lara, Adrien, Thomas, Ilhem, Coline, Flora, Aubry et tous les autres pour avoir partagé avec moi tous les bons moments ces dernières années.

À mes collègues, Fabien, Eloïse, Béatrice, à mes camarades de promo, ainsi qu'aux Pharmaciens titulaires qui m'ont accueilli dans leurs officines, vous avez tous contribué à orienter et forger ma formation.

Table des matières

Serment de Galien.....	8
Remerciements.....	9
Table des matières.....	11
Table des abréviations.....	16
Table des figures	18
Liste des tableaux.....	20
Liste des annexes	22
Introduction.....	23
Partie 1 : Revue générale et mise au point sur les Anticoagulants Oraux Directs	25
1. Rappels sur l'hémostase	26
1.1. L'hémostase primaire	26
1.2. La coagulation	28
1.3. La fibrinolyse.....	32
2. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD).....	34
2.1. Propriétés et mécanismes d'action.....	34
2.1.1. Dabigatran PRADAXA®	34
2.1.2. Rivaroxaban XARELTO®	35
2.1.3. Apixaban ELIQUIS®	36
2.2. Contre-indications et précautions d'emploi.....	37
2.2.1. Dabigatran	37
2.2.2. Rivaroxaban, apixaban	39
2.3. Effets indésirables.....	41
2.4. Interactions	45

2.4.1. Les interactions alimentaires	45
2.4.2. Les interactions médicamenteuses	45
2.5. Indications et posologies.....	47
2.5.1. La chirurgie orthopédique	47
2.5.2. La fibrillation atriale	48
2.5.3. Les Thromboses Veineuses Profondes (TVP)	50
2.5.4. Le syndrome coronarien aigu (SCA)	51
2.6. Modalités d'utilisations et prises en charge.....	52
2.6.1. Prise en charge par la sécurité sociale	52
2.6.2. Relais et substitutions des AOD	53
2.6.2.1. Relais des AVK par un AOD	54
2.6.2.2. Relais des AOD par les AVK.....	54
2.6.2.3. Relais des anticoagulants parentéraux par un AOD	54
2.6.2.4. Relais des AOD par les anticoagulants parentéraux.....	55
2.6.3. Recommandations en cas d'oublis	55
2.6.4. Recommandations en cas de gestes invasifs.....	55
2.6.5. Prise en charge des saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital	57
2.6.6. Test biologiques réalisables	57
2.7. Etudes cliniques	58
2.7.1. Rivaroxaban.....	58
2.7.2. Dabigatran	60
2.7.3. Apixaban.....	61
2.8. Polémiques autour des AOD.....	62
Partie 2 : Etude en Vie Réelle des Anticoagulants oraux Directs (EVRAD) : suivi d'un groupe de patients au Groupement Hospitalier Sud à Lyon.	68
1. Matériel et méthodes.....	68

1.1.	Mise en place de l'étude EVRAD	68
1.1.1.	Schéma général de l'étude.....	68
1.1.2.	Objectifs de l'étude.....	68
1.1.3.	Lieux de mise en place de l'étude	69
1.1.4.	Population de l'étude	70
1.1.4.1.	Critères d'inclusion	70
1.1.4.2.	Critères d'exclusion.....	71
1.1.5.	Résultats et événements étudiés	71
1.2.	Recueil des données.....	72
1.2.1.	Paramètres étudiés	72
1.2.2.	Investigations à l'instauration du traitement chez un patient	73
1.2.2.1.	Recrutement et recueil des données patient.....	73
1.2.2.2.	Entretiens et recherche des coordonnées de médecins et pharmaciens ...	74
1.2.2.3.	Synthèse et registres des données	75
1.2.3.	Préparation de la sortie des patients et liaison hôpital-ville	76
1.2.4.	Evaluation du traitement 3 mois après l'instauration	78
1.2.4.1.	Correspondants et cas particuliers	78
1.2.4.2.	Evaluation et bilan	79
1.3.	Analyse des données.....	83
2.	Résultats de l'étude.....	84
2.1.	Données démographiques	84
2.2.	Données physiopathologiques	85
2.2.1.	Indice de Masse Corporelle (IMC).....	85
2.2.2.	Facteurs de comorbidité.....	85
2.2.3.	Insuffisance rénale	88
2.2.4.	Traitements associés	89

2.3. Prescriptions des AOD.....	90
2.3.1. Instaurations de traitement par AOD	90
2.3.2. Indications des AOD.....	91
2.3.3. Anticoagulants oraux directs prescrits.....	91
2.3.4. Services prescripteurs	93
2.3.5. Conformité des prescriptions.....	95
2.4. Le suivi des patients durant l'étude	96
2.4.1. Personnes contactées	96
2.4.2. Evènements indésirables.....	97
2.4.2.1. Evènements hémorragiques majeurs	97
2.4.2.2. Evènements thrombotiques	98
2.4.2.3. Effets indésirables rapportés.....	98
2.4.2.4. Décès au cours de l'étude	100
2.4.2.5. Patients insuffisants rénaux	100
2.4.3. Interruptions de traitement	100
2.4.4. Modifications de traitements	102
2.4.5. Hospitalisations durant l'étude	102
2.4.6. Informations sur les AOD auprès des patients	102
3. Discussion.....	104
3.1. Le profil des patients	104
3.2. Bilan des prescriptions des AOD	109
3.2.1. Services prescripteurs	109
3.2.2. Indications et conformité de prescriptions.....	110
3.2.3. Interventions pharmaceutiques	111
3.3. Suivi des patients et sécurité du médicament anticoagulant.....	112
3.3.1. Hémorragies majeures	112

3.3.2. Décès et hospitalisations.....	114
3.3.3. Effets indésirables.....	116
3.3.4. Efficacité.....	117
3.3.5. Interactions médicamenteuses	117
3.3.6. Information thérapeutique	119
3.4. Difficultés rencontrées lors de l'étude	120
3.5. Forces de l'étude.....	122
3.6. Limites de l'étude	123
3.7. Bilan de l'étude.....	125
3.8. Perspectives	126
Conclusion	128
Bibliographie	130
Annexes	137

Table des abréviations

γ -GT :	Gamma glutamyl transférase
AAS :	Acide acétylsalicylique
ACFA :	Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire
AOD :	Anticoagulants Oraux Directs
AT :	Antithrombine
AVC :	Accidents Vasculaires Cérébraux
AVK :	Anti-vitamine K
CNAM :	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CYP :	Cytochrome P450
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire (mL/min)
dTT :	Temps de Thrombine diluée
EP :	Embolie Pulmonaire
EVRAD :	Etude en Vie Réelle des Anticoagulants oraux Directs
FA :	Fibrillation Auriculaire
GHS :	Groupe Hospitalier Sud
HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF :	Héparine Non Fractionnée
IMC :	Indice de Masse Corporelle
INR :	International Normalized Ratio
IR :	Insuffisance rénale
IV :	Intraveineux
LDHA :	Lactate Déshydrogénase A
MTEV :	Maladie Thrombo Embolique Veineuse

P-gp :	P-glycoprotéine
PAL :	Phosphatase alcaline
PTG :	Prothèse Totale de Genou
PTH :	Prothèse Totale de Hanche
SC :	Sous-cutané
SCA :	Syndrome Coronarien Aigu
SMR :	Service Médical Rendu
TCA :	Temps de Céphaline Activée
TVP :	Thrombose Veineuse Profonde

Table des figures

Figure 1 : Structure schématique de la membrane vasculaire artérielle.	26
Figure 2: Les principales étapes de l'hémostase primaire	27
Figure 3 : Les voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de coagulation.....	30
Figure 4 : Activation et inhibition de la fibrinolyse.....	33
Figure 5: Concentration plasmatique du dabigatran éxilate après une seule dose de 200mg et évolution des différents facteurs de coagulation TCA (aPTT), INR, Temps de thrombine (TT) et ECT (Ecarin clotting time)	34
Figure 6 : Action spécifique des AOD dans la cascade de coagulation.....	35
Figure 7 : La consommation des AOD et des AVK depuis 2000	65
Figure 8 : Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par NACO ou AVK.	66
Figure 9 : La lettre de l'ANSM aux professionnels de santé concernant les recommandations sur les AOD daté de septembre 2013	67
Figure 10 : Protocole schématisé des recueils d'informations concernant le patient	74
Figure 11 : Extrait du tableau de synthèse des patients	76
Figure 12: Page de présentation du livret d'information à destination des professionnels de santé et rédigé dans le cadre de l'étude EVRAD	78
Figure 13 : Questionnaire en cas d'interruption prématurée du traitement	80
Figure 14 : Evaluation de la tolérance et de l'adhérence au traitement	81
Figure 15 : Evaluation de l'encadrement thérapeutique du patient.....	82
Figure 16 : Notification des changements éventuels du traitement habituel du patient.....	83
Figure 17 : Répartition de l'âge des patients.....	84

Figure 18: Distribution des IMC dans la population de patient	85
Figure 19 : Pourcentage des facteurs de comorbidités dans la population étudiée	86
Figure 20 : Les facteurs de comorbidités dans la population de l'étude EVRAD selon l'indication orthopédique ou non	87
Figure 21 : Répartition des facteurs de comorbidité cumulés dans la population étudiée	87
Figure 22 : Fréquence des différents stades de l'insuffisance rénale dans notre échantillon de patient	88
Figure 23: Fréquence des différentes indications du XARELTO et du PRADAXA dans l'étude EVRAD	92
Figure 24 : Répartition des patients par services et par indications orthopédiques ou non orthopédiques	94
Figure 25 : Personnes contactées pour obtenir les informations nécessaires au suivi des patients.....	97
Figure 26 : Réponses des patients et des professionnels de santé sur la personne qui a selon eux informé le patient au sujet des AOD.....	103

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les facteurs circulants de la coagulation	29
Tableau 2 : Conclusion et comparaison des propriétés pharmacocinétiques des AOD, HNF et AVK	37
Tableau 3 : Conditions de prescription des AOD pour une population particulière. (Source : ANSM.fr).....	41
Tableau 4 : Incidences annualisées des critères d'évaluation de l'innocuité clés de l'étude RE-LY chez les patients âgés de plus de 75 ans prenant ou non des antiplaquettaires (AP) ou des inhibiteurs de la P-glycoprotéine (i-Pgp). (18).....	43
Tableau 5 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques du dabigatran, rivaroxaban et apixaban.....	44
Tableau 6 : Interactions résumées des Anticoagulants oraux directs.....	46
Tableau 7 : Indications et posologies des AOD	51
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des études sur le Rivaroxaban.....	59
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des études sur le Dabigatran	61
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des études sur l'Apixaban.....	62
Tableau 11 : Paramètres étudiés recueillis lors de l'étude EVRAD.....	72
Tableau 12 : Fréquence des différents stades d'insuffisance rénale dans nos deux groupes distincts 'Orthopédie' et 'hors orthopédie'.	89
Tableau 13 : Fréquence des patients sous traitement pouvant augmenter les risques thrombotiques et hémorragiques	90
Tableau 14: Répartition des patients traités par AOD lors de l'étude EVRAD selon les différentes indications.....	91

Tableau 15 : Les prescriptions d'AOD relatives aux deux types d'indications, orthopédiques ou hors orthopédiques.....	92
Tableau 16 : Services prescripteurs et instaurations de traitements par AOD pour une indication hors orthopédie	95
Tableau 17 : Conformité des prescriptions des AOD dans l'étude EVRAD.....	96
Tableau 18 : Les évènements hémorragiques majeurs rapportés dans l'étude EVRAD.....	97
Tableau 19 : Effets indésirables rapportés durant le traitement.....	99
Tableau 20 : Effets indésirables rapportées et classées par médicaments et indications.....	99
Tableau 21 : Les évènements indésirables rapportés en fonction de l'insuffisance rénale	100
Tableau 22 : Nombre de patients et motifs d'interruptions de traitement lors de l'étude...	101
Tableau 23 : Traitements instaurés après l'arrêt du rivaroxaban ou du dabigatran.....	101
Tableau 24 : Résumé des caractéristiques des patients dans les études cliniques	105
Tableau 25 : Fréquence des facteurs de risques cardiaques dans les études cliniques hors orthopédie	107
Tableau 26 : Répartition obtenue selon l'âge et les facteurs de risques des patients	108
Tableau 27 : Comparaison des études cliniques et de l'étude EVRAD dans les indications de prévention dans l'ACFA et les traitements des EP et TVP	113
Tableau 28 : Résultats des études cliniques des AOD en orthopédie (PTG et PTH) et comparaison avec l'étude EVRAD.....	114
Tableau 29 : Comparaison aux études cliniques dans la chirurgie orthopédique des taux d'hospitalisations et de décès	115
Tableau 30 : Comparaison aux études cliniques dans la prévention des ACFA et en traitement des TVP et EP des taux d'hospitalisations et de décès	115

Liste des annexes

Annexe 1 : Fiche de recueil des données des patients	138
Annexe 2 : Fiche de suivi des patients après 3 mois ou en fin de traitement.....	141
Annexe 3 : Tableau synthétique des données des patients recueillies durant l'étude à l'instauration du traitement.....	144
Annexe 4 : Tableau synthétique des résultats obtenus lors du suivi des patients.....	149
Annexe 5 : Document à destination des professionnels de santé sur les recommandations des AOD et un résumé de l'étude.....	154

Introduction

Les anticoagulants oraux sont des médicaments indispensables à la prévention des accidents thromboemboliques et leur vente ne cesse d'augmenter chaque année. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD), autrement appelés « Nouveaux Anticoagulants Oraux » (NACO), sont une nouvelle classe d'anticoagulants commercialisés en 2009 qui se distinguent de leurs prédécesseurs, les Anti-Vitamines K (AVK), par leur mécanisme d'action plus spécifique. L'absence de surveillance biologique est un avantage certain pour le patient mais ne dispense pas d'un suivi médical régulier.

En effet le risque hémorragique inhérent à ces médicaments est toujours présent et l'absence d'antidotes ou de contrôles biologiques de routine inquiète. Bien que les études se veulent rassurantes, le manque de recul sur ces AOD rend difficile la mesure du risque hémorragique ou leur gravité, notamment chez les personnes très fragiles, souvent peu représentées dans les études cliniques.

Dans ce contexte il nous a semblé pertinent d'évaluer en vie réelle la fréquence des hémorragies et des effets indésirables graves dans un groupe de 50 patients sous AOD hospitalisés au Groupement Hospitalier Sud (GHS) à Lyon durant 3 mois.

L'objectif de notre travail a été de mesurer la fréquence des effets indésirables hémorragiques, la tolérance de ces médicaments, de s'intéresser aux profils des patients placés sous AOD et au suivi des recommandations et enfin d'évaluer l'information faite

par les professionnels de santé sur les AOD auprès des patients pour prévenir les risques iatrogéniques.

Nous vous présenterons dans une première partie un rappel sur la coagulation sanguine et les généralités sur les Anticoagulants Oraux Directs, leurs propriétés, leurs indications, les précautions d'emploi, les résultats des essais cliniques ainsi qu'un point sur l'actualité. Puis dans une seconde partie nous décrirons l'étude EVRAD que nous avons menée au GHS sur un groupe de patient sous AOD, comment nous avons recueilli nos données, les résultats que nous avons obtenu et ce que l'on peut en conclure.

Partie 1 : Revue générale et mise au point sur les Anticoagulants Oraux Directs

En France, les maladies cardio-vasculaires figurent en seconde place des causes de mortalité et les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) sont les premiers responsables d'handicap. Les anticoagulants, particulièrement les Anti-Vitamine K (AVK) et les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM), ont une place importante dans la prise en charge préventive ou curative des pathologies thrombotiques et cardio-vasculaires. En 2013, l'ANSM estime à 3,12 millions le nombre de patients ayant reçu au moins un anticoagulant (dont 1,49 millions d'anticoagulants oraux) et la consommation des AVK aurait même doublée en 10 ans. Ces derniers sont aussi responsables de 13% des hospitalisations pour effets indésirables graves, soit la première cause d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse (1).

Ces dernières années ont vu émerger de nouvelles classes d'anticoagulants alternatives dans la prise en charge de la prévention des accidents thromboemboliques. Cette classe communément appelée Anticoagulants Oraux Directs (AOD) est représentée actuellement par trois molécules, le rivaroxaban (XARELTO®, Bayer) le dabigatran (PRADAXA®, Boehringer Ingelheim) et l'apixaban (ELIQUIS®, BMS-Pfizer).

1. Rappels sur l'hémostase

L'hémostase est un phénomène physiologique consécutif à une lésion vasculaire faisant intervenir différents mécanismes complexes dans le but de résorber le saignement. Elle regroupe trois étapes distinctes et simultanées : L'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

1.1. L'hémostase primaire

Cette étape intervient en premier lieu lorsque le sang entre en contact avec le sous-endothélium vasculaire suite à une lésion du tissu vasculaire (*Figure 1*). Cela va entraîner une vasoconstriction rapide et localisée et ainsi limiter les pertes sanguines et favoriser l'hémostase. (2)

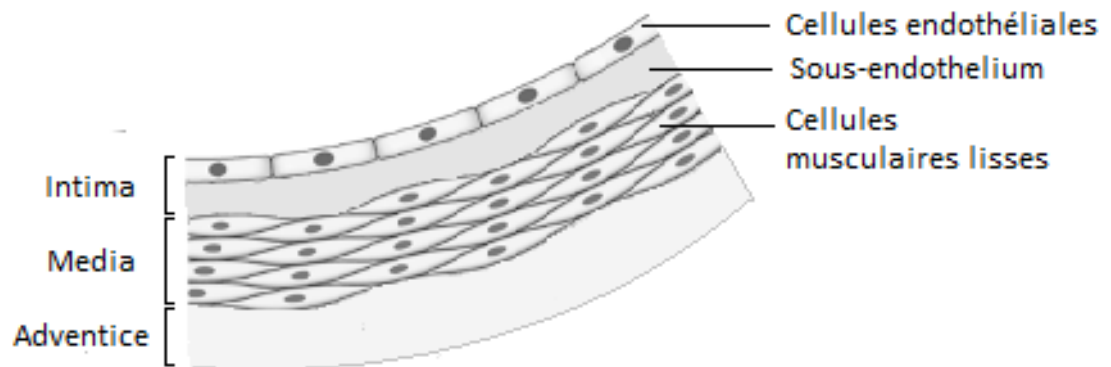


Figure 1 : Structure schématique de la membrane vasculaire artérielle.

En contact avec le sang lorsque la couche de cellules endothéliales est endommagée, le sous-endothélium possède une surface thrombogène qui lui permet de fixer les plaquettes ainsi qu'une protéine adhésive plasmatique, le facteur de Willebrand (3).

Le facteur de Willebrand, synthétisé par les cellules endothéliales et présent dans le sang circulant, est une protéine d'adhésion qui va permettre au collagène du sous-endothélium de se fixer aux plaquettes circulantes au niveau de leur récepteur membranaire GPIb-IX-V. Les plaquettes vont alors s'activer au contact du Facteur de Willebrand, adhérer à la brèche et recruter d'autres plaquettes (*figure 2*) (2) (3).

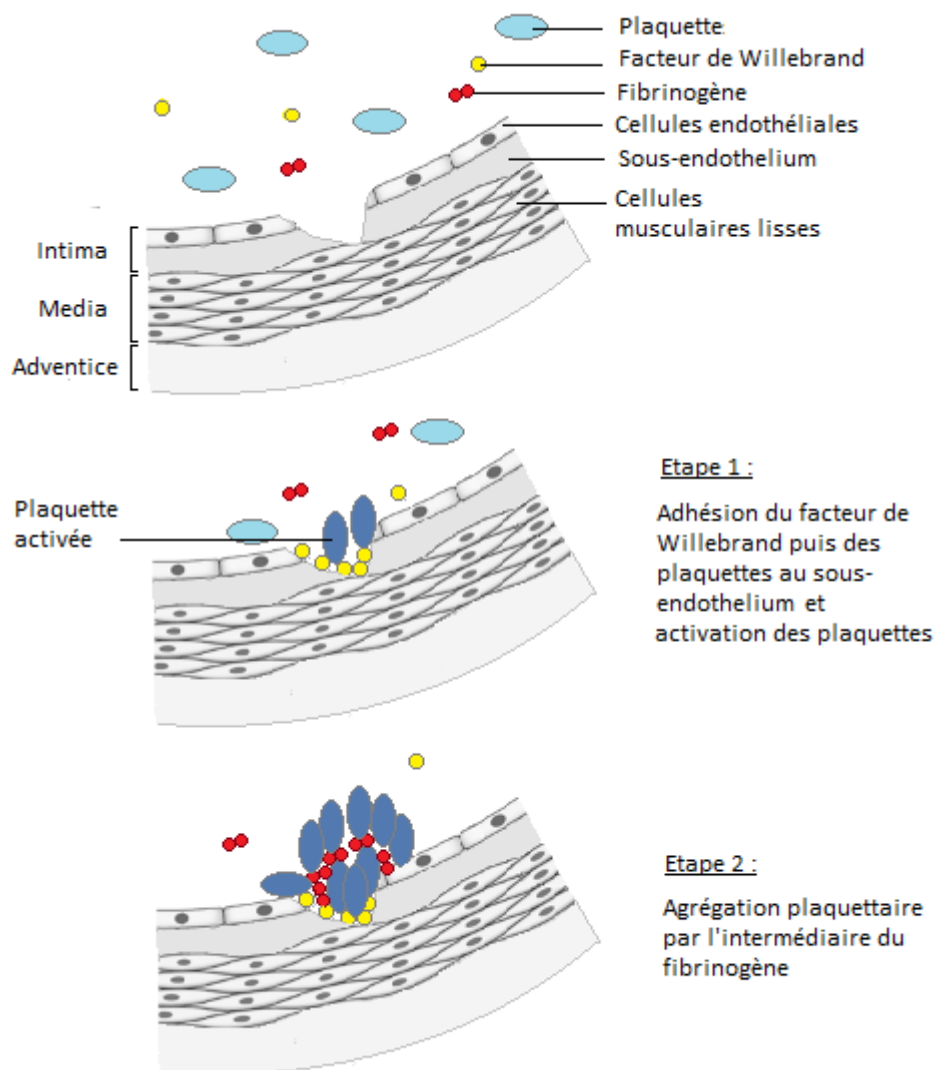


Figure 2: Les principales étapes de l'hémostase primaire

L'agrégation plaquettaire, initiée par la thrombine, la thromboxane A2 et le collagène, va se faire grâce au fibrinogène qui va créer des ponts entre les plaquettes par leur récepteur GPIIb-IIIa et ainsi former un thrombus blanc (3).

Les plaquettes alors activées libéreront aussi leur contenu granulaire (ADP, fibrinogènes, facteurs V, Calcium, Thromboxane A2, PAI-1, protéine S...) pour entretenir la vasoconstriction, réguler le phénomène et solidifier le thrombus. (2)

Le temps de saignement ou le temps d'occlusion et la numération plaquettaire sont les tests de référence pour mesurer l'efficacité de l'hémostase primaire.

1.2. La coagulation

Le thrombus formé précédemment étant fragile, un second mécanisme de consolidation va se mettre en place. Il s'agit d'une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble (2).

Pour comprendre cette cascade de coagulation, nous allons d'abord revenir sur les différents facteurs de coagulation :

N° facteur	Nom	Particularités
I	Fibrinogène	
II	Prothrombine	Vitamine K dépendant
V	Proaccélérine	
VII	Proconvertine	Vitamine K dépendant
VIII	Facteur anti-hémophilique A	
IX	Facteur anti-hémophilique B	Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart	Vitamine K dépendant
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	
XII	Hageman	
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine (FSF)	

Tableau 1 : Les facteurs circulants de la coagulation

Le facteur tissulaire (FT) n'est pas classifié dans ce tableau bien que son rôle soit primordial car il est uniquement présent dans les cellules endothéliales, les monocytes et les cellules musculaires lisses (4).

Il est admis que cette étape soit initiée par la libération du facteur tissulaire par le biais de la brèche dans la membrane vasculaire. Normalement absent du sang circulant, il va se lier au facteur VII, avec lequel il possède une grande affinité, pour former un complexe FT-VII qui, avec l'action du calcium, va s'activer et donner le complexe activé FT-VIIa (*Figure 3*) (3) (4).

Dès lors deux voies sont possibles :

➤ **Voie extrinsèque ou exogène :**

Lorsque la concentration en FT est importante, le complexe [FT-VIIa] est capable d'activer directement le facteur X en Xa (4).

➤ **Voie intrinsèque ou endogène :**

C'est le complexe tenase [IXa-VIIIa] qui va activer le facteur X en Xa. Sa formation nécessite une cascade plus longue dans laquelle interviennent la prékalicréine (PK) et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) qui vont agir sur le facteur XII qui va activer le facteur XI qui va lui-même activer le facteur IX. Enfin le complexe tenase est issu de la liaison de ce dernier facteur IX au facteur VIII par l'action du complexe FT VIIa (3) (4).

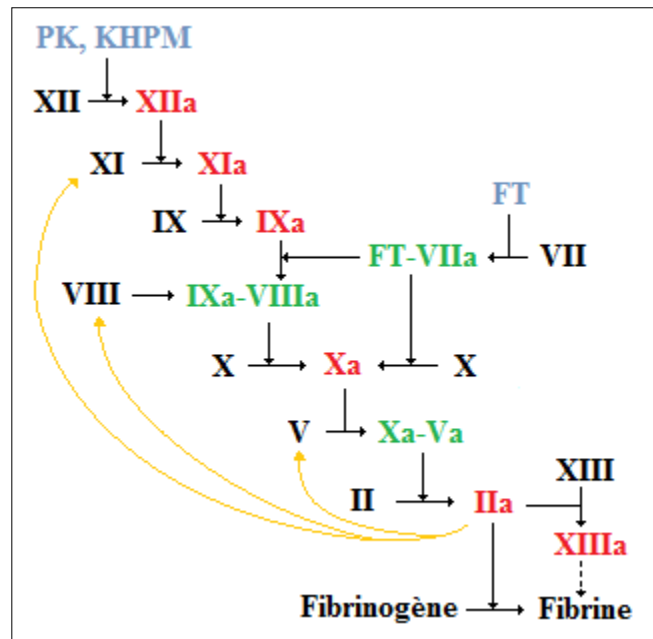


Figure 3 : Les voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de coagulation

Ensuite ces deux voies se rejoignent pour former le complexe prothrombinase [Xa-Va], par l'activation du facteur X, qui va alors activer à son tour le facteur II ou Prothrombine en Thrombine (IIa).

La thrombine possède un rôle prépondérant par la suite car c'est un puissant amplificateur de la coagulation. En effet une seule molécule va activer les facteurs V, VIII, XI (Figure 3) ainsi que les plaquettes et ainsi produire massivement des molécules de thrombine, puis secondairement de fibrine (3).

D'autre part la thrombine est une enzyme qui va catalyser la transformation du fibrinogène en fibrine, c'est ce qu'on appelle la fibrinoformation. Les monomères de fibrines étant instables elles vont former ensemble un polymère soluble par l'intermédiaire de forces d'attraction électrostatique. Puis, à l'aide du facteur XIIIa, ou facteur de stabilisation de fibrine, le polymère va se consolider par des liaisons covalentes et former un réseau qui va emprisonner les globules rouges, les plaquettes et les leucocytes. Ce réseau forme le thrombus rouge, plus dense et plus solide que précédemment (4).

Mais l'activation exponentielle de la thrombine nécessite un système de régulation très important pour maîtriser la formation du caillot et contenir le phénomène localement. On en connaît aujourd'hui trois :

➤ *L'antithrombine*

Principal inhibiteur de la thrombine (75%), il inhibe aussi les facteurs IXa, Xa et XIa. Indispensable à la vie, il circule dans le sang en permanence et est synthétisé par les hépatocytes et les cellules endothéliales. Son activité est augmentée par l'héparine (4).

➤ *Le système de la protéine-C*

La thrombine est capable de réguler sa propre formation en la limitant en activant la protéine-C. C'est une protéine plasmatique vitamine K dépendante qui inhibe les facteurs Va et VIIIa. Elle est activée par la thrombine associée à la thrombomoduline, une protéine transmembranaire. Son action est favorisée par un cofacteur circulant, la protéine S, une autre protéine K dépendante (2) (3).

➤ *TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) ou inhibiteur du facteur tissulaire*

Il n'existe pas de régulation du facteur VIIa, en revanche le TFPI inhibe le complexe FT-VIIa. Il neutralise pour cela le facteur Xa par formation du complexe TFPI-Xa et se lie ensuite au complexe FT-VIIa, bloquant ainsi son activité (4).

1.3. La fibrinolyse

Retardée et inhibée au début de la coagulation pour permettre la formation du caillot, la fibrinolyse va intervenir en fin de parcours pour métaboliser le caillot formé. Comme son nom l'indique elle consiste à lyser les dépôts de fibrine et d'éviter leur accumulation sur la paroi vasculaire. Le plasminogène est une molécule inactive circulante et synthétisée au niveau hépatique, qui se transforme en plasmine, l'enzyme responsable de cette fibrinolyse, une fois activée (4).

Les activateurs du plasminogène sont de deux types :

➤ *Les activateurs tissulaires du plasminogène (t-PA)*

Synthétisés par les cellules endothéliales, ils permettent d'activer le plasminogène en présence de fibrine (donc uniquement à proximité d'un caillot) (3).

➤ *Les activateurs de type urokinase (u-PA)*

Synthétisés au niveau rénal et endothélial sous forme inactive, la pro-urokinase s'active en urokinase au contact de thrombine (donc uniquement à proximité d'un caillot) puis active la plasminogène en plasmine avec ou sans la présence cette fois de fibrine (3) (4).

La plasmine va être générée au niveau du caillot et se lier au réseau de fibrine pour la dégrader. Des produits issus de la protéolyse vont être libérés : PDF et D-Dimères.

La plasmine est l'enzyme la plus puissante de ce phénomène anticoagulant, c'est pourquoi de nombreux systèmes de régulations l'entourent :

➤ *PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor)*

Inhibe les activateurs t-PA et u-PA, présent physiologiquement dans le plasma, son taux varie très rapidement grâce à une demi-vie courte (*Figure 4*) (3).

➤ *α 2-antiplasmine*

Synthétisé par le foie, donc diminué en cas d'atteintes hépatiques sévères, elle circule dans le plasma en permanence et inhibe la plasmine (4). (*Figure 4*)

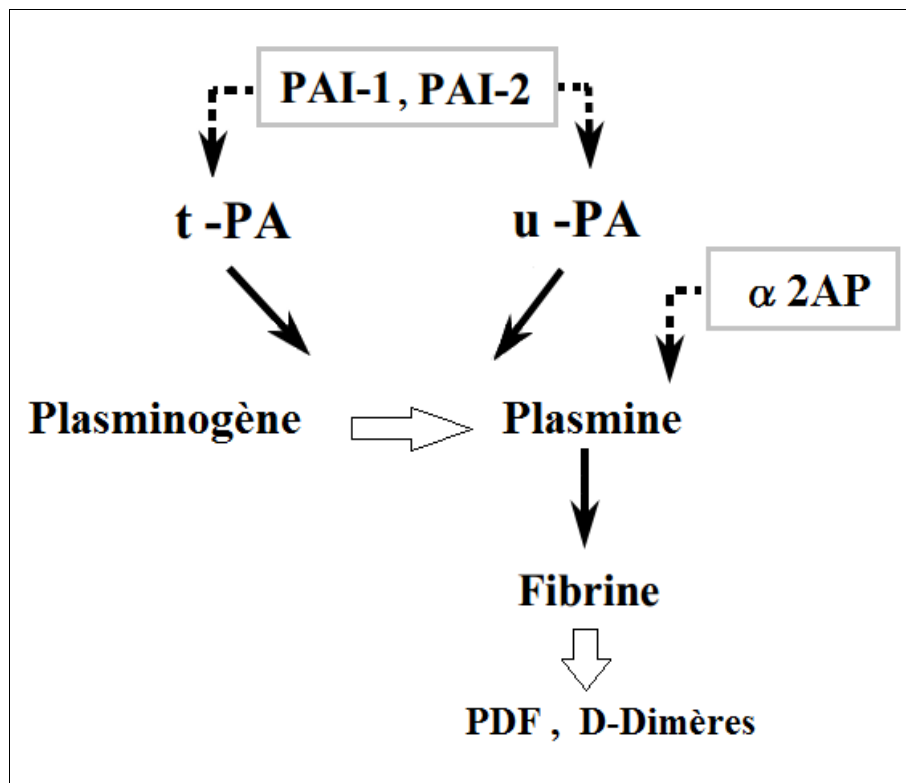


Figure 4 : Activation et inhibition de la fibrinolyse

2. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

2.1. Propriétés et mécanismes d'action

2.1.1. Dabigatran PRADAXA®

Le dabigatran est administré sous forme de pro-drogue (dabigatran étexilate) rapidement hydrolysée par une estérase sérique et hépatique pour obtenir sa molécule active (5). Son action anti-IIa ou anti-thrombinique est directe, compétitive et réversible. Il se lie en effet au site actif de la thrombine libre et liée à la fibrine et ainsi prévient la formation du thrombus (6).

La biodisponibilité du dabigatran est d'environ 6% et stable à dose fixe avec une liaison protéique faible (35%) (7). L'inhibition de la thrombine par le dabigatran est directement liée au compartiment plasmatique central c'est-à-dire que l'effet maximal (Emax) correspond à la concentration maximale de dabigatran (Cmax) (8).

Figure 2: Geometric mean plots of aPTT prolongation, INR, TT and ECT together with plasma concentrations of dabigatran vs. time following a single dose oral dose of 200 mg dabigatran etexilate (N = 6) (14).

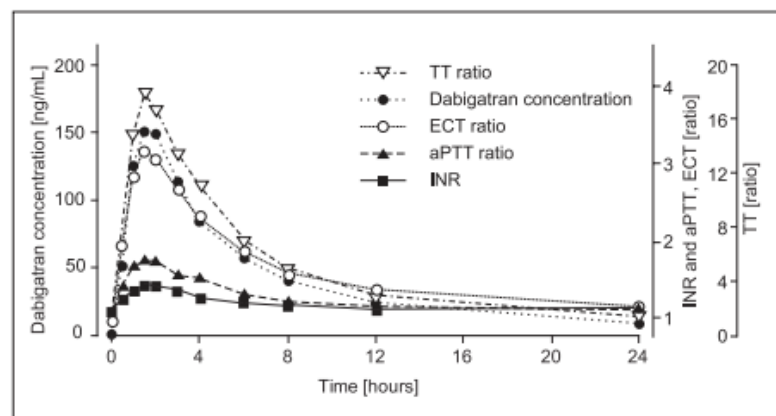


Figure 5: Concentration plasmatique du dabigatran étexilate après une seule dose de 200mg et évolution des différents facteurs de coagulation TCA (aPTT), INR, Temps de thrombine (TT) et ECT (Ecarin clotting time)

Source : J. Van Ryl and al. extrait de "Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor : Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity." (6)

On remarque aussi sur cette figure que la demi-vie du dabigatran est assez courte, de l'ordre de 12 à 14 heures avec un pic plasmatique aux alentours de 0,5-2 h.

Sa métabolisation est hépatique et totalement indépendante du cytochrome P450, en revanche c'est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), transporteur digestif. Son élimination se fait à environ 6% par les selles et à 85% par voie rénale (9).

2.1.2. Rivaroxaban XARELTO®

Le rivaroxaban est un anti-Xa, il n'a aucun effet sur le facteur IIa ou les plaquettes. C'est un inhibiteur synthétique direct, compétitif, hautement spécifique et réversible. Il inhibe l'activité du Xa libre et lié dans le complexe prothrombinase [Xa-Va] (*figure 6*) (10).

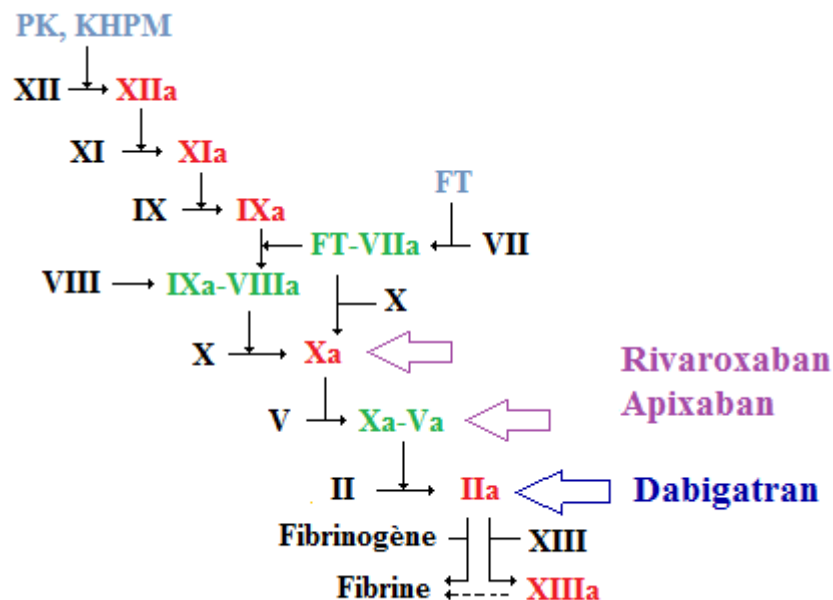


Figure 6 : Action spécifique des AOD dans la cascade de coagulation

Au niveau pharmacocinétique, le pic plasmatique est plus tardif que pour le dabigatran entre 2 et 4 heures et la demi-vie entre 7 et 11 heures. Quant à la biodisponibilité, elle atteint les 80-100% pour une dose de 10mg mais n'est que d'environ 60% pour des dosages plus élevés à jeun (11). Cependant cette biodisponibilité remonte à 100% lors de la prise du médicament avec de la nourriture, sa prise devra donc toujours se faire en mangeant au-delà de 15mg. Les liaisons protéiques plasmatiques sont élevées (92 à 95%) contrairement au dabigatran et sa métabolisation fait intervenir les CYP3A4, CYP2J2. C'est aussi un substrat de la P-gp, c'est pourquoi il aura des interactions communes au dabigatran (8).

Durant son élimination, deux tiers environ seront dégradés puis éliminés par les reins ou les selles à quantité équivalente et un tiers des métabolites actifs ne seront pas dégradés et éliminés par voie rénale majoritairement ou digestive (12).

2.1.3. *Apixaban ELIQUIS®*

Inhibiteur du Xa libre et lié avec les mêmes spécificités que le rivaroxaban, ses propriétés sont aussi très proches du rivaroxaban, avec un pic plasmatique entre 3 et 4h et une demi-vie à 12h, une biodisponibilité plus faible à 50% et une liaison protéique forte à 87%.

La métabolisation se fait par l'intermédiaire des CYP3A4/5 avec une contribution mineure des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2 mais aussi des protéines de transport P-gp. On notera aussi la participation des protéines de résistance au cancer du sein (BCRP) bien que le mécanisme soit encore mal élucidé pour le moment.

En revanche près de 75% du produit est éliminé inchangé, avec 27% par voie rénale et le reste par voir biliaire et intestinale, et 25% métabolisé retrouvé majoritairement dans les selles (*Tableau 2*) (13).

	Warfarine	HNF	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cibles d'action	II, VII, IX, X	IIa et Xa	IIa	Xa	Xa
Administration	Orale	IV, SC	Orale	Orale	Orale
Pic plasmatique	36-72h	Immédiat	0,5-2h	2-4h	3-4h
Demi-vie	20-60h	Dose dépendante (30'-150')	12-14h	7-11h	12h
Biodisponibilité			6.5 %	< 15mg : 100% ≥ 15mg : 66% et 100% au repas	50%
Elimination Rénale	92% inactifs	-	85%	66% (dont 33% inactifs)	27%
Fécale	-	-	6%	33% inactifs	> 46% (25% inactifs)
Métabolisme	CYP2C9	-	P-gp	P-gp, CYP3A4, CYP2J2	P-gp, BCRP, CYP3A4/5
Fixation protéiques	99%		35%	92-95%	87%
Tests spécifiques	INR	TCA	-	-	-

Tableau 2 : Conclusion et comparaison des propriétés pharmacocinétiques des AOD, HNF et AVK

2.2. Contre-indications et précautions d'emploi

2.2.1. Dabigatran

En raison de son action anticoagulante, ce médicament est contre-indiqué en cas de lésions favorisant un risque de saignement majeur. Il s'agit par exemple des ulcères

gastriques en évolution, des interventions chirurgicales cérébrales récentes, des AVC hémorragiques, des manifestations hémorragiques, des coagulopathies ou des troubles de l'hémostase. D'autres situations peuvent augmenter le risque hémorragique, notamment au niveau gastro-intestinal, telles que les gastrites, les œsophagites ou les reflux gastro-œsophagiens. Ce risque augmente d'autant plus après l'âge de 75 ans. La prise concomitante de certains médicaments peut augmenter les risques hémorragiques, nous le reverrons dans la partie Interactions (14). Enfin un patient avec un faible poids corporel (< 50kg) doit être suivi avec précaution.

L'élimination du dabigatran étant à 85% rénale, sa posologie sera à adapter en cas d'insuffisance rénale. Les seuils d'adaptation posologiques sont les suivants :

- $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ (insuffisance rénale sévère) : contre-indication formelle
- $30 \text{ mL/min} < \text{ClCr} < 50 \text{ mL/min}$ (insuffisance rénale modérée) : adaptation posologique.

L'utilisation du dabigatran n'ayant pas été validée chez les patients porteurs de prothèses mécaniques valvulaires cardiaques en raison d'un nombre plus important d'événements hémorragiques par rapport à la Warfarine, cette indication est proscrite (15).

Par ailleurs la grossesse et l'allaitement sont déconseillés avec le dabigatran à cause du manque de données cliniques, de même pour l'insuffisance ou les pathologies hépatiques (les patients avec des transaminases supérieures à deux fois la normale ayant été exclus des études). L'hypersensibilité connue à cette molécule ou à tout autre excipient de la spécialité est évidemment une contre-indication (14).

Enfin il est contre-indiqué d'ouvrir ou de mâcher les gélules de PRADAXA® car des cas associés d'ulcères de l'œsophage ont été rapportés pendant les études (16).

2.2.2. Rivaroxaban, apixaban

➤ Contre-indications

Les contre-indications de ces deux molécules sont quasiment les mêmes du fait de leurs propriétés semblables. L'hypersensibilité à l'apixaban, au rivaroxaban ou à l'un des excipients est une contre-indication. Là encore en raison de leur action anticoagulante, les saignements évolutifs cliniquement significatifs et l'insuffisance hépatique sévère associée à une coagulopathie sont des contre-indications (13) (17).

➤ Précautions d'emploi

L'élimination rénale de ces molécules étant moins importante, il n'y a pas de contre-indications pour ces deux médicaments dans l'insuffisance rénale contrairement au dabigatran. L'utilisation dans l'insuffisance rénale sévère ($15 \text{ mL/min} < \text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) est possible, néanmoins sa posologie devra être ajustée (voir partie 2.5. Indications et posologies). En revanche elle est déconseillée en dessous de 15 mL/min . D'autre part les patients présentant une créatinine sérique $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel $\leq 60 \text{ kg}$ nécessitent une précaution particulière et un ajustement posologique pour l'apixaban dans l'indication de prévention des AVC.

L'insuffisance hépatique légère ou modérée pouvant augmenter leur concentration plasmatique, des précautions sont nécessaires avec l'utilisation de ces médicaments sans aucun ajustement posologique.

La grossesse et l'allaitement sont aussi déconseillés du fait du manque d'information sur les données d'embryotoxicité ou sur le passage des molécules dans le lait. Ces médicaments sont non recommandés chez les jeunes de moins de 18 ans pour les mêmes motifs (13) (17).

Plusieurs situations à risque hémorragique significatif doivent aussi être traitées avec précaution, par exemple les ulcères gastro-intestinaux récents, les syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis, les lésions ou chirurgies cérébrales, ophtalmologique ou spinales récentes, les anomalies artério-veineuses, intrarachidiennes ou intracérébrales majeures, les hémorragies intracrâniennes récentes ou les rétinopathies vasculaires (16).

L'ANSM a dressé un tableau récapitulatif des différentes conditions particulières (*tableau 3*).

Populations particulières		Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban	
		ETEV	FA	ETEV	FA	TVP/EP	ETEV	FA
Insuffisance rénale (ClCr Cockcroft en mL/min)	ClCr < 15	Contre-Indiqué	Contre-Indiqué	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé
	15 < ClCr < 30	Contre-Indiqué	Contre-Indiqué	Prudence	Prudence (↓posologie)	Prudence (↓posologie)	Prudence	Prudence (↓posologie)
	30 < ClCr < 50	Prudence (↓posologie)	Prudence (↓posologie)		Prudence (↓posologie)	Prudence (↓posologie)		
	Cr _{sérique} ≥ 133 µM/L							Prudence (↓posologie)*
Atteinte hépatique (AH)	IH ou MH	Contre-Indiqué	Contre-Indiqué					
	AH + coagulo-pathie			Contre-Indiqué	Contre-Indiqué	Contre-Indiqué	Contre-Indiqué	Contre-Indiqué
	Transaminases > 2x LSN**	Déconseillé	Déconseillé				Prudence	Prudence
	IH sévère						Déconseillé	Déconseillé
Personnes âgées	75-80 ans	Prudence (↓posologie)	Prudence (↓posologie)	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + Aspirine	Prudence si + Aspirine
	>80 ans		Prudence (↓posologie)	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + Aspirine	Prudence (↓posologie)*
Poids	< 50 kg	Prudence	Prudence					
	< 60kg							Prudence (↓posologie)*
	> 110 kg	Prudence						
Gastrite, œsophagite, RGO		Prudence	Prudence (↓posologie)					

Tableau 3 : Conditions de prescription des AOD pour une population particulière.
(Source : ANSM.fr)

* Diminution des posologies pour l'apixaban si au moins deux des conditions sont présentes ou s'ils sont associés à de l'aspirine.

** Limite Supérieure Normale (LSN)

2.3. Effets indésirables

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), jusqu'à 73 % des patients traités sous rivaroxaban dans les études de phase III ont eu des effets indésirables dont 24% attribué par les investigateurs à l'AOD. Ont été rapporté en majorité des saignements (6,8% à 28% selon l'indication), une anémie (2,1 à 5,9 %), des nausées, des vertiges, une

élévation des gamma-glutamyl transférase (δ GT) et des transaminases. Quant aux évènements hémorragiques majeurs ce pourcentage serait de 3,6% (17).

Les effets indésirables attribués au dabigatran apparaissent chez 22 % des patients dans l'étude RELY en prévention de fibrillation auriculaire, 9% en chirurgie orthopédique (RE-MODEL) et 14% des patients traités pour une TVP/EP (RE-COVER et RE-COVER II). Les effets indésirables les plus fréquents du dabigatran sont essentiellement d'ordre hématologique, entre 14 et 16% selon l'indication. On retrouve notamment des anémies, épistaxis, hémorragies gastro-intestinales et génito-urinaires. Les saignements majeurs représentent 1.8% des patients sous dabigatran 220 mg et 1,3% sous dabigatran 150mg dans l'étude REMODEL. Les autres manifestations fréquentes (>1%) sont des douleurs abdominales, dyspepsies, diarrhées et nausées.

Par ailleurs le RCP du dabigatran fait apparaître une augmentation du nombre de syndrome coronarien aigu dans l'étude RE-MEDY par rapport à la warfarine (0.9% contre 0.2%) mais sans différence significative par rapport au placebo. (18) Si le rôle du dabigatran dans cette augmentation est incertain, la warfarine a déjà prouvé son bénéfice cardio-protecteur en diminuant le nombre d'infarctus. (19) Cette différence serait donc liée à une efficacité moins importante pour réduire les risques de récurrences d'infarctus du myocarde avec le dabigatran. Notons que le rivaroxaban et l'apixaban auraient bien un bénéfice sur le syndrome coronarien aigu.

Enfin le risque hémorragique serait deux fois plus important chez les patients de plus de 75 ans sous dabigatran associé à un antiplaquettaire. (*Tableau 4*) (14).

Groupe	Traitement	Nom- bre de patients	Hémor- ragie majeure (%/a)	Hémor- ragie menaçant la vie (%/a)	Hémor- ragie GI majeure (%/a)	Hémor- ragie intra- crânienne (%/a)	AVC/ ES (%/a)	AVC isché- mique (%/a)	Tout décès (%/a)
>75 ans sous AP ou i-Pgp	DE 110*	1356	5,65	2,30	2,42	0,31	2,11	1,81	6,11
	DE 150**	1446	6,52	2,71	3,21	0,50	1,89	1,57	5,85
	Warfa- rine ⁺	1422	5,16	2,67	1,57	1,13	2,53	1,72	5,53
>75 ans sans AP ou i-Pgp	DE 110*	993	2,86	1,40	1,10	0,45	1,61	1,25	4,06
	DE 150**	1020	3,15	1,50	1,35	0,25	0,8	0,45	4,09
	Warfa- rine ⁺	1001	3,57	1,85	1,06	0,76	1,71	1,14	4,13

*Dabigatran etexilate à 110 mg deux fois par jour

** Dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour

+dose ajustée, RIN de 2,0 à 3,0

Les résultats relatifs à l'AVC/ES et l'AVC ischémique sont fournis à titre de comparaison seulement.

Tableau 4 : Incidences annualisées des critères d'évaluation de l'innocuité clés de l'étude RE-LY chez les patients âgés de plus de 75 ans prenant ou non des antiplaquettaires (AP) ou des inhibiteurs de la P-glycoprotéine (i-Pgp). (18)

Selon l'étude ARISTOTLE 81,5% des patients sous apixaban ont manifesté au moins un effet indésirable, contre 83,1% sous warfarine, mais comme pour le rivaroxaban ces manifestations ne sont très probablement pas toutes imputables à l'apixaban. Selon le RCP, la fréquence d'apparition d'effets indésirables est de 11% en prévention des chirurgies orthopédiques et de 24,4% pour apixaban 5 mg deux fois par jour pour une ACFA. Les principales réactions rapportées sont des épistaxis, anémies, contusions, hématuries, hématomes, hémorragies oculaires, hémorragie gastro-intestinale et des nausées. Les hémorragies intracrâniennes sont quant à elles peu fréquentes avec 0,57% des patients (13) (20). Les effets indésirables fréquents à rares rapportés lors des études cliniques sont répertoriés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5).

TROUBLES	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Lymphatique	Thrombocytopénie	Thrombocytémie	Thrombocytopénie
Gastro-intestinal	Douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, nausées, vomissements, ulcère gastro-intestinal, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie	Douleurs, dyspepsies, nausées, diarrhées, vomissements, constipation, Sécheresse buccale	Nausées
Hépatobiliaire et rénale	Fonction hépatique anormale, élévation de la concentration de transaminase, des enzymes hépatiques et des γ-GT	Insuffisance rénale ; Fonction hépatique anormale, élévation des transaminases, de la bilirubine et bilirubine conjuguée, des PAL, de la LDHA, de la lipase, de l'α-amylase et des γ-GT, Ictère*	Fonction hépatique anormale, élévation de bilirubine, des PAL, des transaminases et des γ-GT
Vasculaires et hémorragique	<ul style="list-style-type: none"> – Hémorragie gastro-intestinale – Hémorragie urogénital – Anémie – Épistaxis – Hémorragie aux points d'incision – Hémorragie traumatique – Hémoptysie – Hémorragie intracrânienne – baisse de l'hématocrite – Hémarthrose – Hémorragie hémorroïdale, hémorragie rectale – Syndrome coronaire aigu 	<ul style="list-style-type: none"> – Hémorragie gastro-intestinale – Hémorragie urogénital – Anémie – Épistaxis – Hémorragie oculaire – Gingivorragie – Hypotension – Hémoptysie – Hémorragie cérébrale et intracrânienne – Hémarthrose – Hémorragie musculaire* 	<ul style="list-style-type: none"> – Hémorragie gastro-intestinale – Hémorragie urogénital – Anémie – Épistaxis – Hémorragie oculaire – Gingivorragies – Hémorragie rectale – Hémorragie hémorroïdale – Hémorragie cérébrale et intracrânienne – Hypotension – Hémorragie aux points d'incisions – Hémorragie intraabdominale – Hémoptysie* – Hémorragie pulmonaire* – Hémorragie musculaire*
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :	Prurit, ecchymose, éruption cutanée, hémorragie cutanée, urticaire	Hématomes, prurit, ecchymose, éruption cutanée, hémorragie cutanée	Hématomes, hémorragies cutanées, hémorragies traumatiques, ecchymoses
Immunitaire	Hypersensibilité, anaphylaxie*, œdème de Quincke*, urticaire*	Urticaire, réaction allergique, dermatite allergique, œdème localisé et périphérique	Hypersensibilité*, Urticaire Réaction allergique, anaphylaxie
Autres	Bronchospasme**	Douleur des extrémités, vertiges, céphalées, fièvre, malaises, Pseudoanévrisme*	
Légende : Fréquent ; Peu fréquent ; Rare* ; Fréquence indéterminée**			

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques du dabigatran, rivaroxaban et apixaban

2.4. Interactions

Comme nous l'avons vu précédemment, le métabolisme des AOD fait intervenir la protéine de transport P-gp et l'enzyme hépatique CYP 3A4 pour l'apixaban et le rivaroxaban. Il existe donc potentiellement des interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs de ces enzymes.

2.4.1. Les interactions alimentaires

Selon une étude sur 39 patients, le dabigatran aurait une légère interaction avec l'alimentation riche en graisses et en calories qui retarderait l'absorption du médicament, en revanche à l'inverse la prise du dabigatran à jeun ne modifierait pas sa pharmacocinétique (9).

Pour le rivaroxaban, la prise d'un repas pour un dosage égal ou supérieur à 15mg par jour modifierait la concentration maximale de la molécule. Sa biodisponibilité varie de 60% à 100% entre sans et avec prise de nourriture. On conseillera donc de prendre le rivaroxaban 15mg et 20mg au repas. En dessous de ces dosages, la prise pendant ou en dehors des repas est indifférente (17).

2.4.2. Les interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs de la P-gp, protéine de transport de ces AOD et majoritairement du dabigatran, et du cytochrome CYP3A4, devraient, par leurs propriétés, augmenter la concentration des AOD. Cependant en raison des variabilités individuelles et du faible métabolisme exercé par ces enzymes, seuls les inhibiteurs puissants auront une action

significative. Il s'agit de l'amiodarone, du vérapamil, de la quinidine, des anti-infectieux azolés (kétoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole), de la dronédarone, de la clarithromycine, de la ciclosporine, du tacrolimus, du tamoxifène et des inhibiteurs de protéases (13) (17). Tous ces médicaments seront déconseillés pendant le traitement ou à utiliser avec une grande prudence. Les seules contre-indications concernent l'association du dabigatran avec la ciclosporine, le tacrolimus, la dronédarone, le kétoconazole et l'itraconazole. (Tableau 6) (14). Par ailleurs, les antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS et IRSNA), inhibiteurs de la P-gp, ont augmenté le risque de saignement chez les patients sous PRADAXA® dans l'étude RE-LY. Enfin le millepertuis est un inducteur de la P-gp et le jus de pamplemousse un inhibiteur de la P-gp, il faudra donc s'en méfier.

Notons que la digoxine et les statines sont des substrats et non des inhibiteurs de la P-gp et qu'aucune interaction n'a été relevée durant les études. (13) (17) (14)

Interactions	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Augmente leur concentration	Ciclosporine, tacrolimus, itraconazole, kétoconazole, dronédarone	Itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole, diltiazem, dronédarone	
	Amiodarone, vérapamil, quinidine , clarithromycine, tamoxifène, inhibiteurs de protéase (VIH), jus de pamplemousse		
Diminue leur concentration	Rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis, charbon activé		
Augmente le risque hémorragique	Tout autre anticoagulant, antiagrégants plaquettaires, AINS et Aspirine		
	ISRS et IRSNA		

Tableau 6 : Interactions résumées des Anticoagulants oraux directs

Toujours en raison d'une interaction avec les protéines P-gp et le CYP 3A4, les inducteurs enzymatiques puissants peuvent diminuer l'efficacité des AOD (jusqu'à 50%

pour le rivaroxaban administré avec de la rifampicine). Il s'agit de la rifampicine, du carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital et du millepertuis.

Le charbon activé peut quant à lui diminuer l'absorption des AOD, ce qui sera un atout dans la prise en charge de certains surdosages (13) (16) (17).

L'association des anticoagulants entre eux est une contre-indication à cause du risque majoré de saignement avec l'addition des effets. Les antiagrégants plaquettaires (Clopidogrel) et les AINS doivent être évités, particulièrement en cas d'antécédents d'ulcères, car ils augmentent le risque hémorragique. Le naproxène augmenterait le temps de saignement de façon significative combiné au rivaroxaban mais cette augmentation n'a pas été considérée comme cliniquement pertinent, cependant un décès dans l'étude RECORD a été attribué à cette interaction (9) (21).

2.5. Indications et posologies

2.5.1. La chirurgie orthopédique

Les trois molécules des AOD ont une AMM dans la prise en charge post-opératoire des prothèses totales de hanches (PTH) et de genou (PTG) en prévention des événements thromboemboliques veineux.

➤ *Rivaroxaban*

A la posologie de 10 mg en une prise par jour pendant 2 semaines pour les PTG et 5 semaines pour les PTH. La première dose devant être administrée dans les 6 à 10h après l'opération.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, en revanche l'usage doit se faire avec prudence dans l'insuffisance rénale sévère (DFG entre 15 et 29 mL/min) et toujours contre-indiqué chez les patients avec une créatinine inférieure à 15mL/min (22).

➤ *Dabigatran*

A la posologie de 220mg en une prise par jour, soit deux capsules de 110mg, pendant 10 à 35 jours à débiter 1 à 4h après l'opération. La posologie du dabigatran sera abaissée à 150 mg par jour, soit 2 capsules de 75mg, dans certaines circonstances telles que l'insuffisance rénale modérée (DFG 30-50 mL/min), les patients âgés de plus de 75 ans ou la prise d'inhibiteurs enzymatiques pouvant augmenter la concentration du médicament (vérapamil, amiodarone, quinidine) (14).

➤ *L'apixaban*

Il est recommandé à la posologie de 5 mg en deux prises par jour pendant 10-14 jours pour les PTG ou 32-38 jours pour les PTH avec une première dose à 12-20h de la chirurgie (23).

2.5.2. La fibrillation atriale

Les trois molécules disposent d'AMM dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire (ACFA) non valvulaire.

➤ *Rivaroxaban*

Il est recommandé à la dose de 20mg une fois par jour dans la prise en charge des patients atteints d'ACFA et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension artérielle, le diabète, les antécédents d'accidents vasculaires ou les personnes de plus de 75 ans. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG entre 15 et 29 ml/min) la posologie est de 15 mg en une seule prise par jour (20).

➤ *Dabigatran*

PRADAXA® est indiqué à 150mg par jour en deux prises dans les cas de fibrillation atriale non valvulaire avec au moins un des facteurs de risque cités précédemment. La posologie sera abaissée à 110 mg en 2 prises par jour pour les mêmes conditions que pour la prévention de chirurgie orthopédique (Insuffisance rénale modérée à sévère, âge > 75 ans ou la prise d'inhibiteurs enzymatiques) Les gastrites, œsophagites et reflux gastro-œsophagiens seront aussi discutés (24).

➤ *Apixaban*

Recommandé à 10mg par jour, ou 5mg en cas de risque hémorragique (insuffisance rénale modérée ou sévère, âge > 80 ans, poids < 60kg) dans la fibrillation atriale chez les patients présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque (25).

2.5.3. Les Thromboses Veineuses Profondes (TVP)

Les trois AOD possède l'indication de traitement des Thromboses Veineuses Profondes (TVP) et la prévention secondaire du risque de récurrence de Maladies Thromboemboliques Veineuses (MTEV).

Le rivaroxaban est indiqué à la dose de 15 mg deux fois par jour en deux prises pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour (en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, la posologie sera adaptée à 15 mg/j après les 3 semaines). La durée du traitement sera discutée en fonction du patient et de l'existence ou non d'un facteur favorisant les accidents thrombotiques. Elle sera le plus souvent de 3 à 12 mois maximum (les études n'ayant pas de recul sur ce type de traitement au-delà de 12 mois) (26).

Le dabigatran a obtenu l'AMM européenne le 6 juin 2014, il est recommandée à 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour, ou 110 mg deux fois par jour pour les situations à risque (voir paragraphe dans 'fibrillation atriale'), après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. La durée de traitement sera évaluée en fonction du risque de saignement et des facteurs de risque permanents (27).

Fin août dernier ELIQUIS® aurait lui aussi obtenu l'accord de l'EMA pour son extension d'indication dans les TVP et les EP mais l'AMM n'étant pas encore transposé à la France, l'apixaban et le dabigatran ne sont pas remboursés pour ces indications (28).

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Prévention des MTEV en chirurgie orthopédique	10 mg/j 6-10h après la chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • 110 mg : 2 gel 1x/j 1-4h après chirurgie • 75mg 2gel 1x/j* 	2,5 mg 2x/j 12-20h après la chirurgie
PTG	15 jours	10 jours	10-14 jours
PTH	5 semaines	28-35 jours	32-38 jours
Prévention des AVC en cas de FA non vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/j • 15 mg/j * 	<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg : 1gel 2x/j • 110 mg 2x/j* 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg 2x/j • 2,5 mg 2x/j *
Traitement des TVP et prévention secondaire de récidence de MTEV	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg 2x/j 3 semaines puis 20mg 1x/j • 15mg 1x/j* 	HBPM > 5j puis : <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg 2x/j • 110 mg 2x/j* (AMM européenne)	10 mg 2x/j 7j puis 5 mg 2x/j puis 2.5mg 2x/j > 6 mois (AMM européenne)
Prévention secondaire en post SCA en association avec l'AAS (ou AAS + clopidogrel)	2.5 mg x 2/j <i>Dosage non disponible en France</i>		
* Si risque hémorragique nécessitant une adaptation posologique			

Tableau 7 : Indications et posologies des AOD

2.5.4. Le syndrome coronarien aigu (SCA)

Récemment, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a donné un avis favorable à l'extension d'indication du rivaroxaban (XARELTO®, Bayer) dans la prévention secondaire du SCA chez l'adulte (29). Une étude a en effet démontré, par rapport à un placebo, une réduction du risque de décès de causes cardio-vasculaires et d'infarctus du myocarde avec une augmentation des saignements et d'hémorragies intracrâniennes sans augmentation du taux d'hémorragies fatales (30).

Le rivaroxaban 2,5mg 2/j pourrait donc être associé aux thérapies classiques en prévention des événements athéro-thrombotiques après un SCA chez les adultes à haut

risque (biomarqueurs cardiaques élevés). Il doit être associé dans tous les cas à l'acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose. Si le cas le nécessite l'ajout d'un antiagrégant plaquettaire comme le clopidogrel ou le ticlopidine est possible. Cependant à ce jour ce dosage de 2,5 mg de XARELTO® n'est pas disponible en France, l'accord n'étant qu'europpéen, l'indication n'est donc que théorique pour le moment.

2.6. Modalités d'utilisations et prises en charge

2.6.1. Prise en charge par la sécurité sociale

➤ *Rivaroxaban*

Remboursement à 65 % (Remboursement et prix au 1^{er} septembre 2014).

XARELTO® 10 mg comprimés pelliculés

- 5 comprimés (14,10 €).
- 10 comprimés (27,65€).
- 30 comprimés (75,78€)

XARELTO® 15 mg comprimés pelliculés :

- 14 comprimés (37,66 €)
- 28 comprimés (71,02 €).
- 42 comprimés (104,37€)

XARELTO® 20 mg comprimés pelliculés :

- 14 comprimés (37,66 €)
- 28 comprimés (71,02 €).

➤ *Dabigatran*

Remboursement à 65 %.

PRADAXA® 75mg gélules

- 10 gélules (14,10 €)
- 30 gélules (40,04 €)
- 60 gélules (disponible uniquement à l'hôpital)

PRADAXA® 110mg gélules

- 10 gélules (14,10€)
- 30 gélules (40,04 €)
- 60 gélules (75,78 €)

PRADAXA® 150mg gélules

- 60 gélules (75,78 €)

➤ *Apixaban*

Remboursement à 65 %.

ELIQUIS® 2,5mg comprimés pelliculés

- 10 comprimés (13,42 €)
- 20 comprimés (26,30 €)
- 60 comprimés (72,21 €)

ELIQUIS® 5mg comprimés pelliculés

- 60 comprimés (72,21 €)

2.6.2. Relais et substitutions des AOD

Lors d'un traitement par anticoagulant, certaines circonstances peuvent imposer l'arrêt transitoire ou définitif du médicament. Le risque thrombotique étant toujours présent, un relai peut être pris par une HBPM selon la durée prévue de l'interruption. La transition des AOD aux HBPM ou l'inverse doivent se faire selon un protocole bien défini.

La substitution des AVK aux AOD suit elle aussi un protocole. En revanche la raison d'un tel changement dépend du prescripteur. Les recommandations de l'ANSM sont de ne pas substituer un traitement équilibré d'AVK par un AOD pour le confort du patient si le traitement est bien toléré et stable. En revanche une mauvaise tolérance ou des difficultés de stabilisation d'INR peuvent inciter un changement par un AOD. De la même manière, si un traitement par AOD est mal toléré ou en cas de dégradation de la fonction rénale, un passage aux AVK sera envisagé (16).

2.6.2.1. Relais des AVK par un AOD

Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu puis l'AOD peut être débuté une fois que l'INR est inférieure ou égale à 3,0 pour rivaroxaban ou 2,0 pour dabigatran et apixaban.

2.6.2.2. Relais des AOD par les AVK

En cas de relais du rivaroxaban ou apixaban par un AVK, l'AVK doit être débuté en association avec l'AOD. Celui-ci devra être arrêté lorsque l'INR sera supérieure ou égale à 2. La dose d'AVK initiale est celle d'une thérapie standard et l'adaptation en fonction de l'INR devra se faire 24h après la dernière prise de rivaroxaban (17) (30).

Pour le dabigatran l'arrêt doit se faire 3 jours après l'instauration de l'AVK ou 2 jours en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. L'adaptation de la posologie de l'AVK en fonction de l'INR doit se faire au moins 48h après la dernière prise de dabigatran (14).

2.6.2.3. Relais des anticoagulants parentéraux par un AOD

Le traitement par AOD doit être débuté à la place du médicament parentéral (HBPM, par ex.) à l'heure prévue de son administration ou au moment de l'arrêt du médicament

parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée en intraveineuse, par ex (16).

2.6.2.4. Relais des AOD par les anticoagulants parentéraux

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de l'AOD aurait dû être prise (16).

2.6.3. Recommandations en cas d'oublis

En cas d'oubli, le comprimé de PRADAXA® peut être pris jusqu'à 6h après l'heure de la prise habituelle. Pour XARELTO® et ELIQUIS® le comprimé oublié devra être pris immédiatement le jour de la prise oubliée. Reprendre le traitement normalement à l'heure habituelle le lendemain.

Si l'oubli est constaté après ces délais, le comprimé ne devra pas être pris et la prochaine dose ne devra surtout pas être doublée pour compenser (13) (31).

2.6.4. Recommandations en cas de gestes invasifs

- *Chirurgies ou actes interventionnels programmés*
 - Geste à risque hémorragique faible :
 - Soins dentaires : extraction dentaire ≤ 3 dents, chirurgie parodontale, incision d'abcès, pose d'implant.
 - Chirurgie superficielle (dermatologique), de la cataracte et de glaucome.
 - Endoscopies sans chirurgies.

Le traitement peut être suspendu 12-24h avant l'intervention et repris 24h après (32).

- Geste à risque hémorragique modéré :
 - Biopsies vésicale, prostatique ou endoscopiques
 - Implantation de pacemaker ou défibrillateur, angiographie,
 - Exploration électrophysiologique ou cathéter de radiofréquence
- Geste à risque hémorragique sévère :
 - Chirurgie abdominale, thoracique ou orthopédique lourde
 - Biopsie hépatique et rénale
 - Résection transurétrale de prostate

Dans ces deux cas le traitement doit être suspendu 5 jours, ou 48h pour l'apixaban, avant l'intervention, un relai par HBPM pouvant être instauré si le risque thrombotique est important. La reprise du traitement sera discutée selon la nature de l'intervention, en général 48 à 72h après l'acte (13)(16)(32).

- *Chirurgies ou actes interventionnels non programmés*

L'heure de la dernière prise doit être recherchée. En cas de chirurgie à risque hémorragique important, elle doit être retardée au maximum (16).

- *Gestes et explorations rachidiennes*

Les ponctions lombaires et les anesthésies rachidiennes ou péridurales ont un risque hémorragique grave avec les AOD car ces derniers augmentent le risque d'hématome pouvant occasionner une paralysie prolongée ou permanente. La recherche de signes neurologiques doit donc être systématique et notamment avec l'utilisation de cathéters

périduraux. Par précaution le retrait du cathéter devrait se faire 36h après la dernière prise de dabigatran, puis la reprise après un délai d'au moins 12 heures. Pour l'apixaban et le rivaroxaban il se fera 20h après leur dernière prise et réinstauré après un délai respectif d'au moins 5 et 6 heures. En ce qui concerne les ponctions lombaires et les anesthésies rachidiennes ou péridurales, des précautions sont à prendre, le traitement devra être interrompu pendant 24h après une ponction (33) (34) (35).

2.6.5. Prise en charge des saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital

Pour le moment la question de la prise en charge des hémorragies est controversée. L'expérience clinique est limitée et il n'existe pas d'antidotes. Les recommandations en cas d'hémorragies sévères sont d'arrêter le traitement par anticoagulant oral et d'orienter rapidement le patient vers un service spécialisé pour investiguer la source de l'hémorragie. Plusieurs options peuvent être envisagées, une transfusion de plasma, des pro-coagulants comme un complexe prothrombinique ou des facteurs VIIa recombinants ou encore une chirurgie si la source de l'hémorragie est connue. Pour le dabigatran le recours à une dialyse est envisageable (14) (16) (17).

2.6.6. Test biologiques réalisables

Les tests biologiques quantitatifs sont préférables. Il n'en existe qu'un pour le rivaroxaban et l'apixaban, l'Anti-Xa chromogénique, test spécifique à réaliser dans un laboratoire spécialisé. On peut réaliser un temps de Quick (TQ) pour le rivaroxaban mais celui-ci est qualitatif et peu sensible.

Pour le dabigatran les tests sont plus nombreux, on peut réaliser le Temps de thrombine modifié (laboratoire spécialisé), le temps d'Ecarine (ECT) et l'anti-IIa (laboratoire spécialisé) pour un résultat quantitatif et le TCA pour un résultat qualitatif. L'INR ne sera utile dans aucun cas (16).

2.7. Etudes cliniques

2.7.1. Rivaroxaban

Plusieurs études ont eu pour objet le rivaroxaban dans plusieurs indications nécessitant un traitement anticoagulant.

La première étude, RECORD 1, a eu pour but de comparer l'efficacité du rivaroxaban (10 mg par voie orale) à l'énoxaparine (40 mg par voie sous-cutanée) pendant 35 jours après une chirurgie orthopédique de la hanche. En conclusion l'étude a démontré une efficacité supérieure à l'énoxaparine avec une sécurité similaire sans augmentation du risque de saignements majeurs (*Tableau 8*) (36).

La seconde étude RECORD 2 a démontré l'efficacité du rivaroxaban à long terme (31-39j) par rapport à l'énoxaparine à court terme (10-14j) dans la chirurgie de la hanche (37).

Une étude RECORD 3, similaire à RECORD 1 s'est intéressée aux mêmes molécules mais cette fois ci dans la chirurgie orthopédique du genou. Les conclusions ont été similaires avec une efficacité plus importante du rivaroxaban et un nombre d'accidents hémorragiques sévères semblables (autour de 0.5%) (38).

L'étude EINSTEIN-PE a démontré une non-infériorité du rivaroxaban dans le traitement des embolies pulmonaires (15 mg pendant 3 semaines puis 20mg par jour) par rapport aux thérapies classiques (Enoxaparine pendant 8jours puis Warfarine ou acenocoumarol) avec cependant un risque diminué pour les accidents hémorragiques majeurs (39).

ROCKET AF a comparé le rivaroxaban 20 mg (15 mg en cas d'insuffisance rénale) à la warfarine (adaptée à un INR de 2-3) dans les AVC et les embolies dans la fibrillation auriculaire. Il a été observé une diminution non significative du taux d'accidents thromboemboliques dans la population sous rivaroxaban avec un risque hémorragique similaire, une diminution des hémorragies intracrâniennes et des saignements fatals mais une augmentation des saignements gastro-intestinaux et des anémies. Il a été conclu à une non-infériorité du rivaroxaban à la warfarine dans cette indication (40).

Etudes	Indication	Anticoagulants comparés	Résultats
RECORD	MTEV en chirurgie orthopédique	Rivaroxaban 10 Enoxoparine 40	Efficacité supérieure du rivaroxaban Pas d'augmentation du risque de saignements majeurs.
EINSTEIN-PE	Embolies pulmonaires	Rivaroxaban 20 Warfarine et enoxoparine	Non-infériorité du rivaroxaban Risque hémorragique semblable.
ROCKET AF	Prévention ACFA	Rivaroxaban 20 Warfarine	Non-infériorité du rivaroxaban Réduction des hémorragies intracrâniennes et fatales

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des études sur le Rivaroxaban

2.7.2. *Dabigatran*

Le dabigatran a été testé lors de l'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) en comparaison avec la warfarine dans la fibrillation auriculaire. Le taux d'AVC et d'embolies chez les patients traités par dabigatran 110mg (2/j) serait comparable à la warfarine mais avec une augmentation non significative des infarctus du myocarde. On note cependant un nombre d'hémorragies significativement moins élevé et notamment intracrânien.

Le dabigatran 150mg (2/j) aurait un bénéfice cliniquement significatif par rapport à la warfarine avec un nombre diminué d'accidents vasculaires et d'embolies, mais cette fois avec un taux d'hémorragies comparable (*Tableau 9*) (41).

RE-MODEL n'a pas non plus prouvé de supériorité du dabigatran (110 ou 150mg 2/j) par rapport à l'énoxaparine avec un risque hémorragique semblable dans l'indication de chirurgie orthopédique (42).

Etudes	Indication	Anticoagulants comparés	Résultats
RE-MODEL	Prévention MTEV en chirurgie orthopédique (PTG, PTH)	Dabigatran (150 ou 220 mg) Enoxaparine 40 mg	Non-infériorité du dabigatran Pas d'augmentation de saignements
RE-LY	Prévention ACFA	Dabigatran 110 mg (2/j) Warfarine	Non-infériorité du dabigatran Diminution du nombre de saignements majeurs
		Dabigatran 150 mg (2/j) Warfarine	Efficacité supérieure Pas d'augmentation ou de diminution du nombre de saignements majeurs

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des études sur le Dabigatran

2.7.3. Apixaban

L'apixaban, initié après une chirurgie de la hanche ou du genou, à 2.5mg deux fois par jour a une efficacité supérieure dans la prévention thrombo-embolique prouvant sa non-infériorité à l'énoxaparine (40 mg SC débuté avant l'opération) sans augmentation significative du risque de saignements dans l'étude ADVANCE (43).

L'étude ARISTOTLE a démontré la supériorité de l'apixaban à la dose de 2.5mg 2 fois par jour à la warfarine (adaptée à un INR entre 2 et 3) dans la prévention des accidents thrombo-emboliques dans la FA avec une réduction des AVC et des embolies systémiques de 21%, des saignements majeurs de 31% et des décès de 11% (Tableau 10) (20).

Une autre étude nommée AVERROES a permis de comparer l'efficacité de l'apixaban (5mg 2/j) par rapport à l'aspirine (81 à 324mg par jour) chez des patients pour qui l'utilisation d'AVK n'était pas possible. Il a été démontré une supériorité significative

de l'apixaban à l'aspirine avec une réduction considérable du risque thrombo-embolique dans la fibrillation auriculaire (AVC et embolies systémiques) d'environ 50%, sans augmentation significative du risque de saignement majeur ou d'hémorragies intracrâniennes (44).

Etudes	Indication	Anticoagulants comparé	Résultats
ADVANCE	MTEV en chirurgie orthopédique (PTH)	Apixaban 2.5mg mg (2/j) Enoxoparine 40 mg	Supériorité de l'apixaban Pas d'augmentation du risque de saignements
AVERROES	Prévention ACFA	Apixaban Aspirine	Supériorité de l'apixaban Pas d'augmentation du risque de saignement majeur
ARISTOTLE	Prévention ACFA	Apixaban Warfarine	Supériorité de l'apixaban Réduction des saignements

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des études sur l'Apixaban

2.8. Polémiques autour des AOD

Depuis leur mise sur le marché il y a maintenant plusieurs années, les nouveaux anticoagulants oraux, aujourd'hui appelés AOD, ont beaucoup fait parler d'eux et un certain nombre de points ont fait polémique.

➤ *Les AOD ne possèdent pas d'antidotes*

Une interrogation quant au manque de solutions face aux hémorragies graves s'est tout d'abord imposée. Si les AVK ont un antidote bien connu, la vitamine K et le PPSB (Proconvertine, Prothrombine, facteur de Stuart et facteur antihémophilique B) dans les cas

sévères, il n'en est rien pour les AOD. Cependant des médecins se veulent rassurants, le Professeur Pierre Marie Roy précise que « *L'intérêt principal des AOD est la diminution des hémorragies intracrâniennes graves par rapport aux AVK* » (45) pour lesquelles aucun traitement ou antidote, même sous AVK, ne peuvent agir. Les cas d'hémorragies graves et fatales concernent essentiellement les hémorragies intracrâniennes. Par ailleurs de nouvelles études sont en cours avec pour objectif l'évaluation d'un antidote pour le dabigatran.

➤ *Aucun test biologique ne peut être pratiqué avec les AOD*

Les biologistes ont aussi été les premiers à protester contre ces médicaments dont les incidents hémorragiques sont peu prédictibles et dont aucun test biologique ne peut mesurer l'efficacité. Aucune surveillance ne peut être faite avec ce type de médicaments et les accidents hémorragiques ne peuvent être prévenus (44).

Cependant l'avis des médecins biologistes n'est pas totalement désintéressé puisque le suivi des AVK en laboratoire représente un chiffre d'affaire important et l'horizon d'anticoagulants sans tests sanguins serait une perte conséquente pour ces médecins et pharmaciens.

➤ *Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR)*

L'ASMR nulle concédée par l'ANSM a fait couler beaucoup d'encre, il est pourtant fréquent de voir de nouveaux médicaments assignés de cette note. Ils n'en demeurent pas moins efficaces mais sans apporter non plus d'améliorations par rapport au médicament référent. Leur intérêt semble donc être d'être une bonne alternative au traitement de référence et l'ANSM recommande de les utiliser en seconde intention (47).

➤ *Les prix des AOD*

Un autre reproche fait à ces AOD est le prix six fois supérieur aux AVK en dépit de son manque d'améliorations. Le Comité économique des produits de santé (CEPS) qui fixe le tarif du médicament, a accordé aux AOD un prix d'environ 75€ par mois (contre 3,85€ pour une boîte de PREVISCAN®). Le surcoût payé par la sécurité sociale fait donc débat dans la situation économique actuelle.

➤ *Procès onéreux aux Etats-Unis*

Outre atlantique, les procès contre ces médicaments se multiplient et alimentent la polémique. Pour solder les 4 000 plaintes en cours contre le PRADAXA® en 2014, le laboratoire allemand Boehringer aurait proposé la somme de 650 millions d'euros (48).

➤ *Une progression des prescriptions très rapide*

Depuis 6 ans la consommation des AOD a très largement augmenté pendant que celle des AVK a pour la toute première fois connu un recul des prescriptions en 2013 (de 361 millions de doses journalières en 2012 à 313 millions en 2013). Cette situation inquiète les médecins qui redoutent un passage injustifié des AVK vers les AOD contre les recommandations. En 2013, on estime que 46.5% des changements de traitements anticoagulants seraient des AVK aux AOD contre 24.3% des AOD vers les AVK (16).

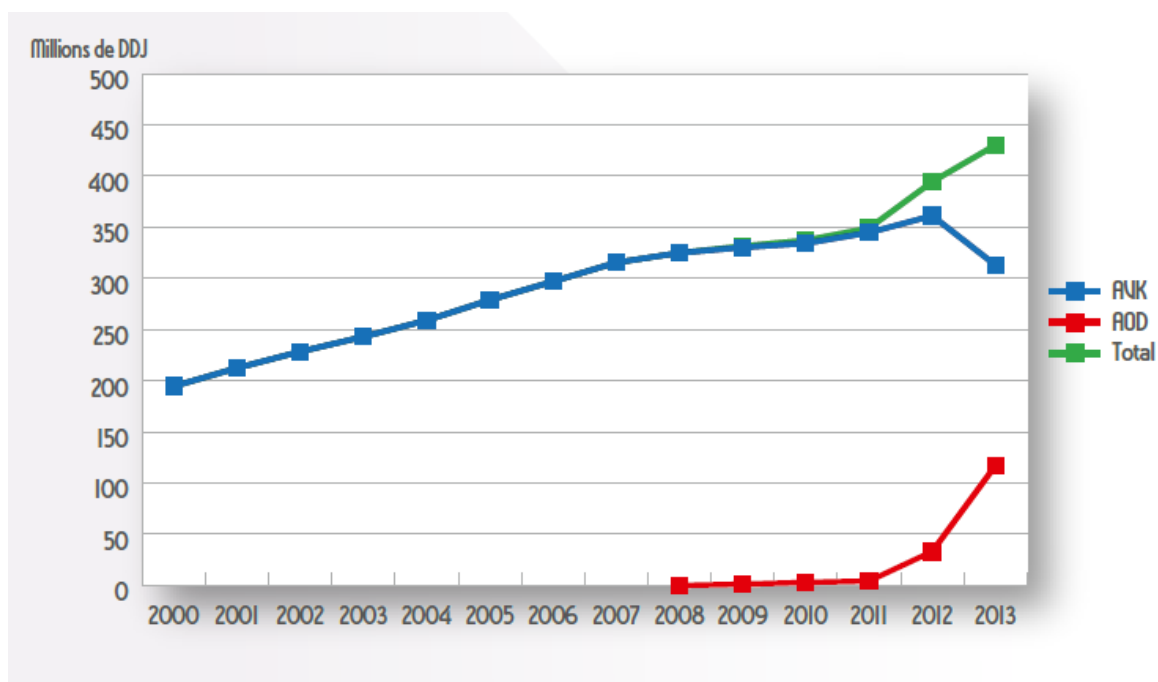
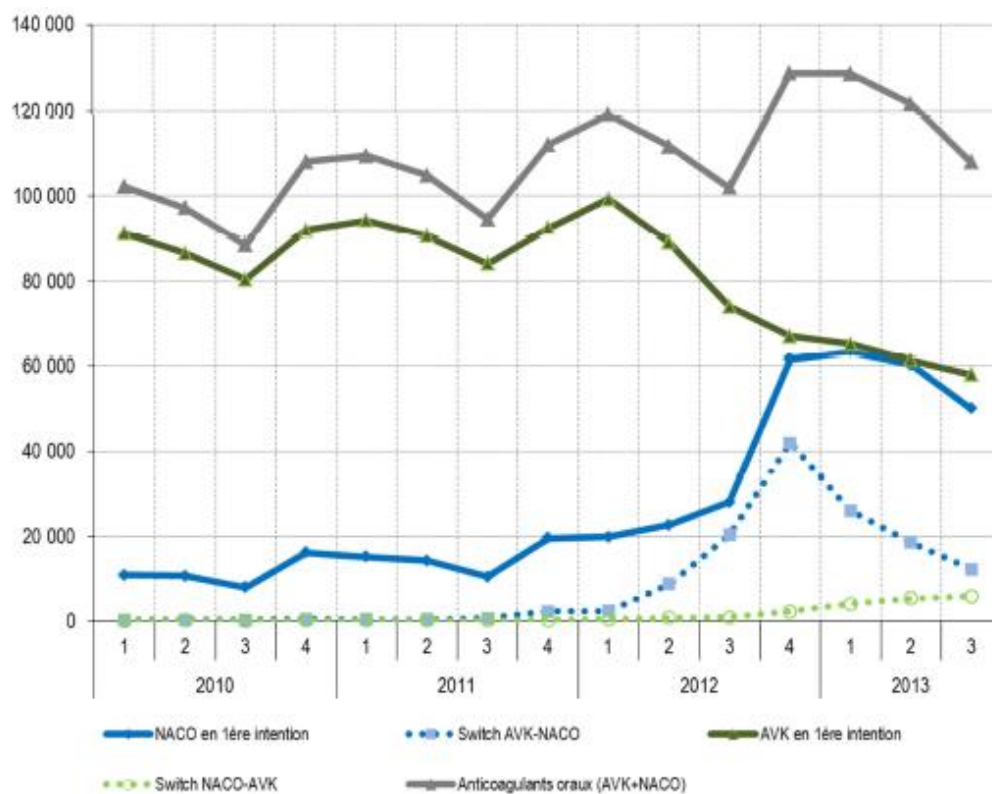


Figure 7 : La consommation des AOD et des AVK depuis 2000

Selon une étude récente de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), au début de l'année 2013, 48% des primo-instaurations d'anticoagulants oraux concernaient les AOD. (Figure 8) En clair, la moitié des patients débutant un traitement oral anticoagulant a bénéficié d'un AOD en dépit des recommandations de l'ANSM préférant les traitements référents par AVK. Au printemps 2013 ces chiffres ont commencé à baisser en raison notamment des messages de sensibilisation sur ces recommandations auprès des professionnels (49).



Source : SNIIRAM, France entière, données Tous régimes

Figure 8 : Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par NACO ou AVK.

➤ Réactions des autorités

Pour répondre à ce retentissement médiatique, l'ANSM a publié en avril 2012 puis en juillet 2013 un rappel des indications et de la bonne utilisation des AOD et leurs contre-indications pour éviter les incidents hémorragiques. En janvier 2013 ils informent que l'agence européenne du médicament a décidé de contre-indiquer leur utilisation chez les porteurs de prothèses valvulaires

Puis en septembre 2013, l'ANSM met en garde les professionnels de santé sur les risques hémorragiques et rappelle une nouvelle fois les bonnes conditions d'utilisation.



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2013

Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto® :

Mises en garde sur les facteurs de risque hémorragiques – Il est recommandé de vérifier leur posologie, leurs contre-indications et leurs mises en garde et précautions d'emploi pour limiter le risque de saignement.

Information destinée aux anesthésistes, cardiologues, chirurgiens orthopédiques, chirurgiens cardiothoraciques, chirurgiens vasculaires, médecins généralistes, internistes, gériatres, urgentistes, neurologues, phlébologues, angéiologues, pneumologues hospitaliers, hématologues, pharmaciens d'officine et hospitaliers

Figure 9 : La lettre de l'ANSM aux professionnels de santé concernant les recommandations sur les AOD daté de septembre 2013

Récemment un nouveau rapport rassurant a été publié par l'ANSM sur ces médicaments, avec deux nouvelles études à l'appui, qui ne montre pas d'hémorragies sévères plus fréquentes par rapport aux AVK. Ils mettent cependant en garde les professionnels, précisant qu'il s'agit d'une étude à court terme, de 3 à 4 mois, et encouragent à poursuivre la surveillance des AOD (50).

Enfin l'HAS a publié en ce début d'année 2015 de nouvelles recommandations. Le dabigatran aurait, selon cette nouvelle réévaluation, seulement un service médical rendu (SMR) modéré quand les deux autres molécules ont un SMR important. L'apixaban serait le seul à rendre une amélioration du service médical rendu mineur et le dabigatran et le rivaroxaban n'auraient toujours aucune amélioration du service médical rendu. L'HAS s'aligne donc sur les recommandations de l'ANSM en préconisant leur indication en seconde intention après les AVK. Ils doivent être réservés aux patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR désiré n'est pas garanti et les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués, mal tolérés ou pour qui la surveillance de l'INR est difficile (51).

Partie 2 : Etude en Vie Réelle des Anticoagulants oraux Directs (EVRAD) : suivi d'un groupe de patients au Groupement Hospitalier Sud à Lyon.

Dans ce contexte de polémiques autour des AOD, nous avons donc décidé de nous pencher sur le sujet et d'évaluer par une étude observationnelle l'efficacité et la sécurité de cette classe de médicament. Nous avons suivi 50 patients traités par AOD hospitalisés dans le Groupement Hospitalier Sud (GHS) à Lyon entre juin et octobre 2013.

1. Matériel et méthodes

1.1. Mise en place de l'étude EVRAD

1.1.1. Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective mono centrique.

1.1.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de déterminer et d'analyser l'incidence des évènements hémorragiques du dabigatran et du rivaroxaban dans une population de patients exposée à ces médicaments.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du médicament dans notre population d'étude ;
- Analyser les prescriptions faites d'AOD aux patients, leur conformité aux recommandations de l'ANSM, les interventions pharmaceutiques, les services prescripteurs et les indications ;
- Développer le lien hôpital-ville avec les professionnels de santé entourant le patient pour le suivi et d'évaluer l'information faite sur les AOD ;
- Décrire et analyser les profils physio-pathologiques et démographiques des patients.

1.1.3. Lieux de mise en place de l'étude

L'étude EVRAD s'est déroulée au Groupement Hospitalier Sud (GHS), Hospices Civils de Lyon, auprès de 13 services soit 573 lits d'hospitalisation complète, 52 lits de semaine et 33 lits d'hospitalisation de jour. Les services les plus prescripteurs d'AOD ont été sélectionnés pour participer à cette étude. Nous avons ensuite sollicité l'accord des chefs de service pour inclure les patients dans l'étude et pouvoir, dans la mesure du possible, avoir accès aux dossiers médicaux.

Les services inclus dans l'étude EVRAD ainsi que leur chef de service à la date du début de l'étude sont les suivants :

- Chirurgie orthopédique et traumatique – Pr FESSY Michel
- Chirurgie générale et digestive – Pr PEIX Jean-Louis et Pr GLEHEN
- Néphrologie – Pr LAVILLE Maurice

- Endocrinologie – Pr THIVOLET Charles
- Médecine Interne – Pr VITAL-DURAND Denis
- Pneumologie A – Pr PACHECO Yves
- Pneumologie B et C – Pr SOUQUET Jean Christophe
- Rhumatologie – Pr LLORCA Guy et Pr TEBIB Jacques
- Gynéco- oncologie – Pr DUPUIS Olivier
- Médecine physique et réadaptation, Hôpital Henry Gabrielle – Pr LUAUTE Jacques
- Centre de rééducation et de réadaptation fonctionnelle, Hôpital Henry Gabrielle – Pr RODES Gilles
- Gériatrie, Court Séjour Gériatrique (CSG) – Pr BONNEFOY Marc
- Gériatrie, Soins de Suites et Réadaptations (SSR) Bâtiment Michel Perret – Pr BONNEFOY Marc

A noter qu'il n'existe pas de service de cardiologie à l'hôpital Lyon Sud.

1.1.4. Population de l'étude

1.1.4.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre échantillon de patients devaient répondre aux critères suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans.
- Patients ayant été hospitalisés au centre hospitalier Lyon sud sur la période de l'étude du 1^{er} juin 2013 au 31 octobre 2013.

- Patients traités par PRADAXA® ou XARELTO® pendant l’hospitalisation qu’il s’agisse d’une instauration ou d’une poursuite de traitement. (ELIQUIS® n’étant pas inclus dans le livret thérapeutique de l’hôpital)

1.1.4.2. Critères d’exclusion

- Durée d’hospitalisation non suffisante pour réaliser le recueil des informations.
- Refus du patient
- Patients dont l’indication de l’AOD est hors-AMM ou référentiel.
- Les patients d’orthopédie au-delà du quota de 25 patients initialement prévu.

1.1.5. Résultats et évènements étudiés

Evènement principal : Les hémorragies majeures sont principalement recherchées, qu’elles aient entraîné une hospitalisation, une transfusion ou le décès du patient, ou qu’elles soient localisées au niveau cérébral, intracrânien ou gastro-intestinal.

Parmi les évènements secondaires, les paramètres recherchés sont les suivants :

- La survenue d’effets indésirables chez les patients sous AOD, y compris les accidents thrombotiques ;
- Les hospitalisations et décès des patients dans la durée de l’étude pour toutes causes ;
- La conformité des prescriptions et les interventions pharmaceutiques réalisées durant l’étude ;
- Les professionnels de santé contactés lors du suivi des patients ;
- Les paramètres physiopathologiques et démographiques des patients.

1.2. Recueil des données

1.2.1. Paramètres étudiés

Les paramètres ont été recueillis en deux phases, les premiers étant recueillis à l'inclusion du patient lors de son hospitalisation et les seconds lors du suivi réalisé à la fin du traitement ou après 3 mois de traitement.

Paramètres étudiés	Détails	Recueil
Profil du patient	Age, sexe, poids et taille	Cristal Net
Données physio-pathologiques	Etat physiologique, fonction rénale et antécédents médicaux	Dossiers médicaux
Facteurs de comorbidité	Recherche de diabète, d'hypertension artérielle (HTA) et d'antécédents thrombo-emboliques	Dossiers médicaux
Prescription	Anticoagulant prescrit, indication, durée initiale du traitement, posologie et interactions médicamenteuses	Ordonnance Cristal Net, dossiers médicaux, médecin traitant ou pharmacie
Données médicamenteuses	Traitement habituel et prise éventuelle d'anticoagulants auparavant	Ordonnance Cristal Net et dossiers médicaux
Soins pharmaceutiques	Toutes interventions et opinions pharmaceutiques	Cristal Net
Entretiens pharmaceutiques	Informations et conseils prodigués au patient	Pharmaciens hospitaliers ou d'officine, médecins ou patients
Observance	Respect par le patient de la prescription médicale	Pharmaciens d'officine, patients
Iatrogénie médicamenteuse	Effets indésirables graves et non graves	Pharmaciens d'officine, médecins ou patients
Hospitalisation	Hospitalisations ultérieures à la date d'inclusion	Cristal Net
Suivi	Modifications de traitement, interruption, décès, perte de vue.	CristalNet, pharmaciens d'officine, médecin

Tableau 11 : Paramètres étudiés recueillis lors de l'étude EVRAD

1.2.2. Investigations à l'instauration du traitement chez un patient

1.2.2.1. Recrutement et recueil des données patient

Les patients à inclure ont été identifiés à l'aide du logiciel « Cristal Net » par lequel nous avons recherché plusieurs fois par semaine, pour chaque service, les patients sous XARELTO® et PRADAXA® (seules spécialités au livret de l'hôpital).

Pour chaque patient repéré, le protocole a été le suivant :

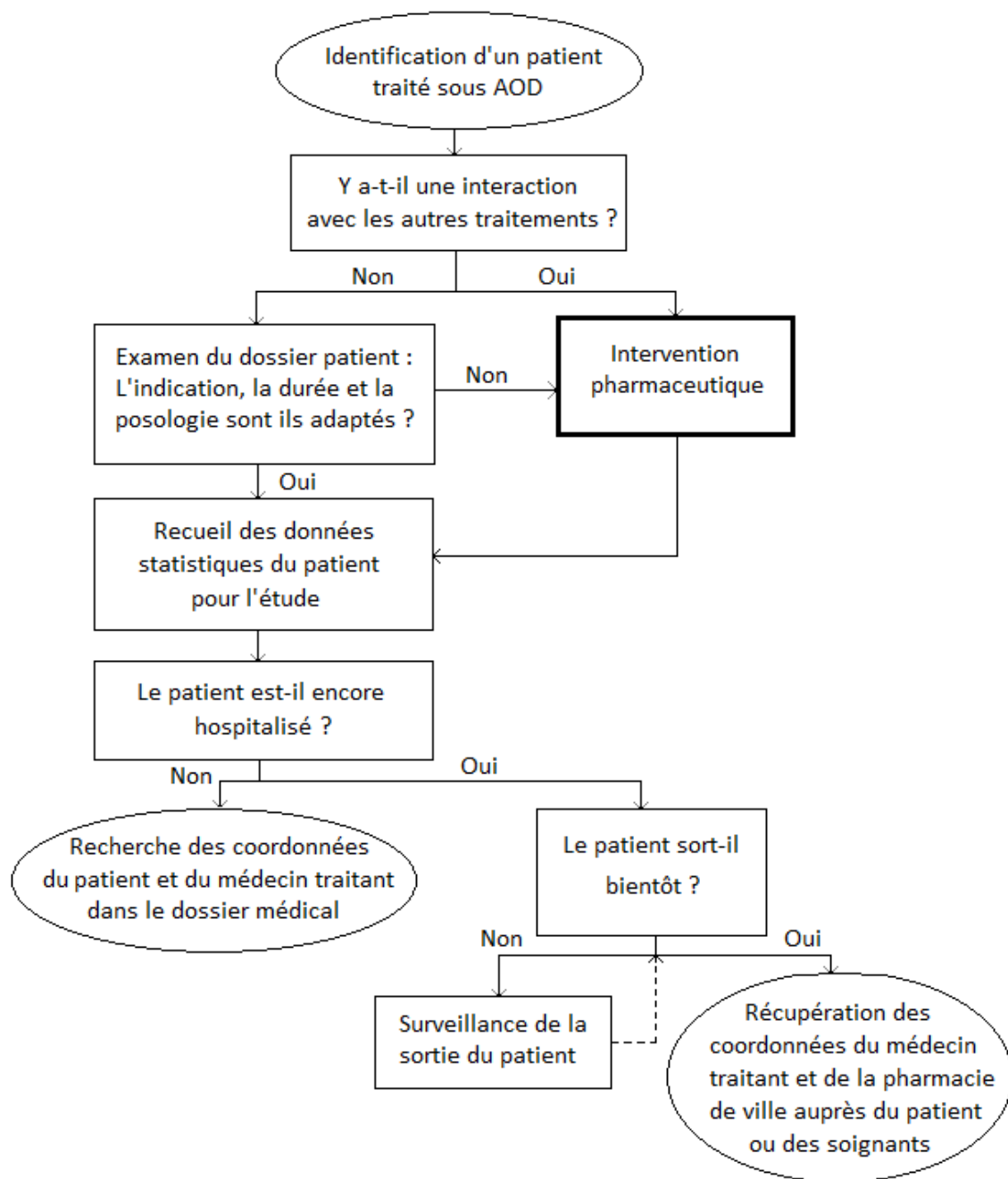


Figure 10 : Protocole schématisé des recueils d'informations concernant le patient

1.2.2.2. Entretiens et recherche des coordonnées de médecins et pharmaciens

L'inclusion des patients dans cette étude requiert donc un premier recrutement des patients et une validation pharmaceutique de la prescription. Cependant l'inclusion est impossible sans un professionnel de santé référent à contacter. Ces professionnels peuvent

être le médecin traitant, le cardiologue ou la pharmacie habituelle. La recherche des coordonnées a donc été faite dès l'inclusion en prévision de la sortie éventuelle du patient. Dans le cas de séjours de longue durée, elle a été faite uniquement en cas de sortie avant la fin du traitement par AOD. Lorsque ces informations n'étaient pas disponibles dans le dossier médical, leur documentation a été faite directement auprès du patient.

Dans le cadre strict de l'étude, cet entretien avec le patient, quand il a été possible, a été volontairement bref et non à but éducatif pour ne pas influencer le patient sur l'observance de son traitement. L'objectif est en effet aussi d'évaluer l'information faite autour de ce médicament par les professionnels de santé à l'hôpital ou en ville. En revanche le patient a été informé de l'étude en cours, de la prise de contact de l'hôpital avec son médecin et son pharmacien, de l'instauration de ce nouveau traitement, du plan de prise et de son indication. Il leur a été aussi vivement conseillé de demander des informations complémentaires en cas de questions auprès de leur pharmacien pour une prise en charge optimale.

1.2.2.3. Synthèse et registres des données

Toutes ces informations ont ensuite été rapportées dans une fiche d'information individuelle sur chaque patient (*annexe 1*), y compris les coordonnées des soignants. Ce document n'est pas anonymisé dans un souci de retraçage des patients et de suivi ultérieur ; en revanche un numéro anonyme est attribué à chacun sur cette fiche.

Après cela, ces mêmes informations ont été saisies sur le logiciel Microsoft® Office Excel 2010 dans un tableau récapitulatif (*Figure 12*). Ce registre est anonymisé et entièrement consultable dans les annexes (*Annexe 3*).

			Tableau de synthèse des patients											
N°	Nom	Prénom	DDN	Age	Sexe	Service	Clairance	AOD	Dosage	Poso- logie	Durée en jours	Indication	Date d'instauration	Date de fin/ Suivi 3 mois

Figure 11 : Extrait du tableau de synthèse des patients

1.2.3. Préparation de la sortie des patients et liaison hôpital-ville

Après une hospitalisation plus ou moins longue, les patients sortant de l'hôpital quittent le système de soin hospitalier et leur dossier est difficilement traçable. C'est dans ce cas de figure que les coordonnées des pharmaciens et médecins vont être nécessaires.

A leur sortie, les pharmaciens de ville correspondants ont été contactés par téléphone pour les informer de l'étude en cours et de la probable venue d'un de leur patient habituel avec une ordonnance pour un AOD. Par souci de suivi et dans un cadre de confidentialité stricte, le nom du patient a été communiqué par téléphone au pharmacien référent.

Après une présentation de l'étude EVRAD, l'accord des pharmaciens a été sollicité pour suivre ce patient au cours de son traitement. Il leur a été demandé d'être attentifs à la régularité des délivrances et aux plaintes d'effets indésirables de la part du patient.

Afin d'optimiser ce suivi et d'informer les pharmaciens sur ces nouveaux médicaments, il leur a été proposé de leur faxer une fiche d'information complémentaire sur l'étude et les recommandations sur les AOD (*annexe 4*) (*figure 12*).

Ce document a été rédigé dans le cadre de l'étude EVRAD en collaboration avec le Dr Claire GRANGE (Médecin interniste), le Dr Amélie FAUDEL (Pharmacien assistant, GHS) et validé par le Dr Stéphanie PARAT (Pharmacien Praticien Hospitalier Responsable du département de Pharmacie Clinique et Médicaments, GHS).

L'objectif de cette fiche est de compléter les connaissances des pharmaciens et des médecins sur une classe de médicaments méconnue, bien que les événements actuels aient porté ceux-ci au premier rang des spécialités à surveiller. L'Ordre des pharmaciens du Rhône a été informé par mail de la diffusion de ce document auprès des pharmaciens d'officine ayant un patient inclus dans l'étude EVRAD.

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Fiche d'information pour professionnels de santé

« Bonjour,

Dans le cadre de ma thèse de doctorat en pharmacie, je m'intéresse aux nouveaux anticoagulants oraux, aujourd'hui appelés AOD (Anticoagulants Oraux Directs).

Je souhaite principalement m'informer sur le suivi des patients en ville après leur hospitalisation à travers l'observance du traitement et la survenue possible d'événements indésirables. Le rôle du médecin généraliste et du pharmacien grâce à votre expérience et votre proximité me paraît essentiel dans cette démarche.

Veuillez trouver dans ce support un rappel synthétique des recommandations dans la prise en charge des AODs.

En espérant vous apporter des informations pratiques et utiles et pouvoir compter sur votre coopération très précieuse »

Aude BLANCHARD

Etudiante en Pharmacie

Qui sont-ils ?

- **XARELTO® Rivaroxaban** Comprimés pelliculés 10 mg ; 15 mg ; 20 mg
- **ELIQUIS® Apixaban** Comprimés pelliculés 2,5 mg
- **PRADAXA® Dabigatran** Gélules 75 mg ; 110 mg ; 150 mg

Figure 12: Page de présentation du livret d'information à destination des professionnels de santé et rédigé dans le cadre de l'étude EVRAD

1.2.4. Evaluation du traitement 3 mois après l'instauration

1.2.4.1. Correspondants et cas particuliers

Au bout de 3 mois de traitement par dabigatran ou rivaroxaban, ou à la fin du traitement si la durée était inférieure à 3 mois, une reprise de contact avec le soignant référent a permis d'évaluer l'observance et la tolérance du médicament par le patient.

Volontairement dans cette étude le correspondant principal était en priorité le pharmacien d'officine ce qui nous a permis de rassembler les informations importantes sur le suivi du traitement par le patient à domicile. Lorsque toutes les informations n'ont pas pu être recueillies auprès du pharmacien, c'est le médecin traitant, voire le patient directement, qui ont dû être contactés.

Enfin en ce qui concerne les patients hospitalisés pendant la durée de leur traitement, le bilan a été fait auprès des infirmières et des médecins du service concerné.

1.2.4.2. Evaluation et bilan

Les correspondants ont été contactés par téléphone, hormis dans le cadre de l'hôpital, et interrogés sur le suivi du patient.

Les questions abordées ci-dessous ont été répertoriées dans un questionnaire pour permettre un entretien plus efficace et rapide pour le soignant (*annexe 2*).

➤ Informations générales

Ici on rappellera brièvement l'identité du patient, l'AOD instauré, la posologie, la date d'inclusion et la durée initialement prévue.

➤ Interruptions et modifications du traitement

Cette rubrique concerne les cas d'arrêts temporaires ou permanents de l'AOD pendant la durée initialement prévue du traitement. Il faudra renseigner dans ce cas dans le questionnaire (*figure 13*) la date d'interruption du traitement, le motif de cet arrêt, la durée

réelle du traitement et le nouvel anticoagulant instauré. Si cet arrêt est temporaire on précisera la date éventuelle de reprise du médicament.

<p>• Cas d'interruption ou modification du traitement par AOD</p>	
<p>Motif :</p>	<p>Date : / /</p> <p>Durée réelle :</p>
<p>Si modification : Nouvel anticoagulant :</p> <p>Posologie :</p> <p>Date d'instauration : / /</p> <p>Durée prévue :</p> <p>Médecin/Service hospitalier :</p>	

Figure 13 : Questionnaire en cas d'interruption prématurée du traitement

➤ *Tolérance et observance du traitement*

Cette partie essentielle du point de vue de l'étude renseigne sur la survenue d'effets indésirables, leur gravité et l'acceptation du traitement. Le questionnaire (*figure 14*) comprend toujours trois réponses possibles : « Oui », il a bien toléré son traitement, « Non » il ne l'a pas bien toléré ou « NSP » (Ne Sait Pas). Dans le cas d'une mauvaise tolérance, les motifs et événements indésirables devront être précisés dans le tableau avec une date approximative, la gravité et la nécessité ou non d'hospitaliser le patient pour ce motif.

La seconde question sur la continuité du traitement s'adresse cette fois plus au médecin prescripteur sur sa volonté de changer le traitement après l'hospitalisation, donc facilement récupérable par le médecin ou le pharmacien. Dans le cas de traitements courts

sur 1 à 3 mois, la réponse attendue devrait être « Non » car il n'y a pas lieu de continuer le traitement au-delà de la durée prévue selon l'indication.

Le patient a-t-il bien toléré le médicament ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>			
L> Si non : Survenue d'évènements indésirables :			
Date	Description	Gravité	Hospitalisation
Souhaite continuer le traitement ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>			
Notion d'automédication au cours du ttt ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>			

Figure 14 : Evaluation de la tolérance et de l'adhérence au traitement

La notion d'auto médication, pourrait nous aider à évaluer la vigilance du patient sur son traitement et la prise de médicaments non prescrits possiblement incompatible avec l'AOD. Le pharmacien d'officine et surtout le patient en semblent les plus à même d'y répondre.

➤ *Encadrement thérapeutique et suivi du traitement*

Même si ces nouveaux médicaments anticoagulants ont un suivi très simplifié, la prise régulière et un suivi attentif est essentiel au bon déroulement du traitement. Dans les traitements de longue durée, l'observance par le patient peut notamment être évaluée indirectement par les pharmaciens par la fréquence des renouvellements.

L'un des paramètres pour un suivi méticuleux et une attention particulière aux signes hémorragiques est l'information thérapeutique (au sens stricte du terme, non rémunérée et à titre informatif). Les conseils sur cette classe de médicament, qu'ils soient

prodigués à l'hôpital ou en ville, sont primordiaux. Le but de cette démarche est d'estimer la fréquence des conseils et entretiens sur ces AOD dans notre échantillon de malade.

Dans cette partie (*figure 15*), on s'interroge aussi sur l'autonomie du patient, y compris pour la prise de ses médicaments. Si le patient n'est pas autonome on cherchera à savoir si celui-ci est resté dans un environnement médical pendant la durée du traitement ou s'il bénéficie d'une aide à domicile quotidienne. Dans ce cas l'éducation du patient ne sera pas applicable.

• Education thérapeutique du patient et professionnels de santé			
A-t-il été hospitalisé durant le temps de son traitement ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Le patient est-il autonome ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
↳ Si non bénéficie-t-il d'une aide à domicile ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Des oublis constatés/rapportés ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
A-t-il été informé/éduqué sur son traitement ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
↳ Par qui ?	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Infirmière <input type="checkbox"/> 5AHU <input type="checkbox"/> Autre :		
↳ Quelles informations :			

Figure 15 : Evaluation de l'encadrement thérapeutique du patient

➤ Modifications des traitements parallèles

Les médicaments AOD possèdent un certain nombre d'interactions avec d'autres médicaments utilisés couramment qui peuvent augmenter ou diminuer l'efficacité du médicament. Si les interactions importantes sont écartées à l'issue de la validation d'ordonnance à l'inclusion du patient, le traitement habituel du patient peut changer au cours de l'étude. L'ajout d'un médicament présentant une interaction de l'AOD peut donc entraîner un risque thromboembolique ou hémorragique pour le patient. C'est pourquoi la

recherche d'éventuelles modifications des traitements associés dans le questionnaire de suivi (figure 16) peut s'avérer cruciale dans l'analyse des données.

- **Traitements parallèles** (voir fiche patient)

Y a-t-il eu des modifications de traitements ? Oui ☐ Non ☐ NSP ☐

Si oui lesquels :

Figure 16 : Notification des changements éventuels du traitement habituel du patient

1.3. Analyse des données

Les paramètres recueillis ont été analysés de façon générale tout d'abord pour déterminer le profil type des patients traités par AOD (Age, sexe, poids, IMC), la conformité des prescriptions aux recommandations (en durée ou posologie), les services les plus prescripteurs et les indications.

Les évènements thrombotiques et hémorragiques ont ensuite été traités et analysés en les reliant avec les données de comorbidités (diabète, HTA et antécédents thrombo-emboliques), le risque d'accumulation de l'AOD (interactions ou insuffisance rénale), l'âge, l'observance et l'indication. Les évènements indésirables et les décès ont aussi été recherchés.

Puis les résultats ont été analysés en comparant deux groupes de proportions identiques (25 patients dans chaque), le groupe des patients traités pour une indication d'« orthopédie » (PTH et PTG) et les patients « hors orthopédie » (ACFA, EP et TVP). Cela permettra de distinguer les deux groupes de patients très hétérogènes et de pouvoir comparer nos données à la littérature scientifique existante sur chacune des indications.

2. Résultats de l'étude

2.1. Données démographiques

Parmi les 50 patients inclus dans notre étude, 60% sont des femmes, la moyenne d'âge était de 72 ans ($71,6 \pm 11,9$), allant de 39 à 89 ans, et la médiane était de 72,2 ans. 23 patients (46%) avaient 75 ans ou plus (*figure 17*) et 3 patients (6%) avaient l'âge maximum de 89 ans.

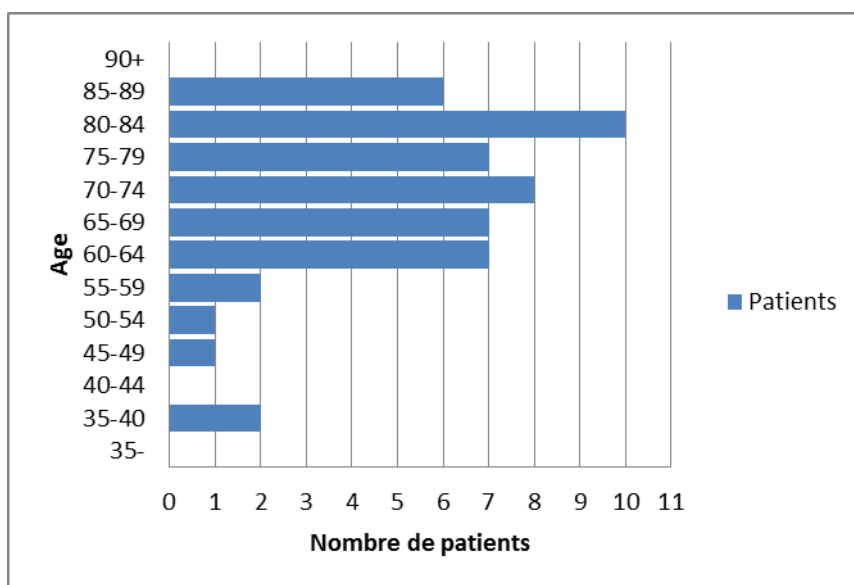


Figure 17 : Répartition de l'âge des patients

2.2. Données physiopathologiques

2.2.1. Indice de Masse Corporelle (IMC)

Dans la population de notre étude, 2 patients (4%) ont un IMC supérieur à 40 (obésité morbide), 6% souffrent d'obésité sévère (IMC = 35 à 39.9), 12% ont une obésité modérée (IMC = 30 à 34.9), 42% ont un surpoids (IMC = 25 à 29.9), 26 % ont un IMC normal (IMC = 18.5 à 24.9) et enfin un patient souffre de dénutrition avec un IMC inférieur à 16.5 (*figure 18*).

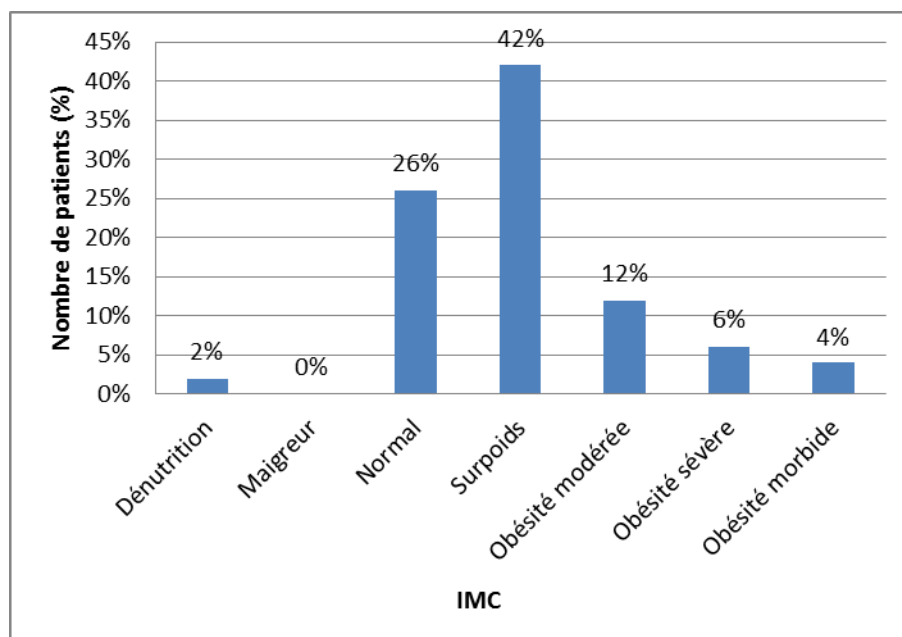


Figure 18: Distribution des IMC dans la population de patient

2.2.2. Facteurs de comorbidité

Sur les 50 patients de notre étude, 18 % ont un diabète de type 2, 52% ont une hypertension artérielle traitée et 34% ont au moins un antécédent d'accident thromboembolique ou ischémique connu (*figure 19*).

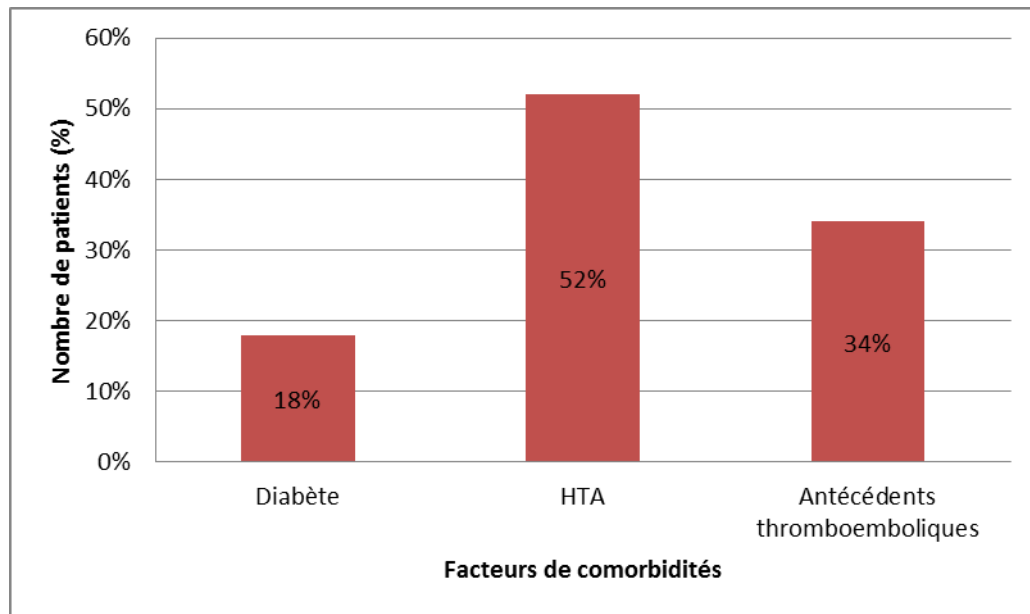


Figure 19 : Pourcentage des facteurs de comorbidités dans la population étudiée

En regardant plus en détail ces chiffres, on peut constater une nette augmentation de ces facteurs de comorbidité dans la population traitée par AOD pour une ACFA, une EP ou une TVP. Les antécédents thromboemboliques grimpent à 56% pour ce premier groupe contre 12% seulement dans le groupe d'orthopédie. De même pour l'hypertension artérielle (68% contre 36%) ou le diabète (28% contre 8%) (*figure 20*).

Parmi tous les patients de l'étude EVRAD, 26% n'ont qu'un seul facteur de comorbidité cité ci-dessus, 19% en totalisent deux et 11% cumulent les trois cofacteurs ensemble. Au final, on peut voir dans la *figure 21* que 44% des patients n'ont aucun de ces facteurs de comorbidité.

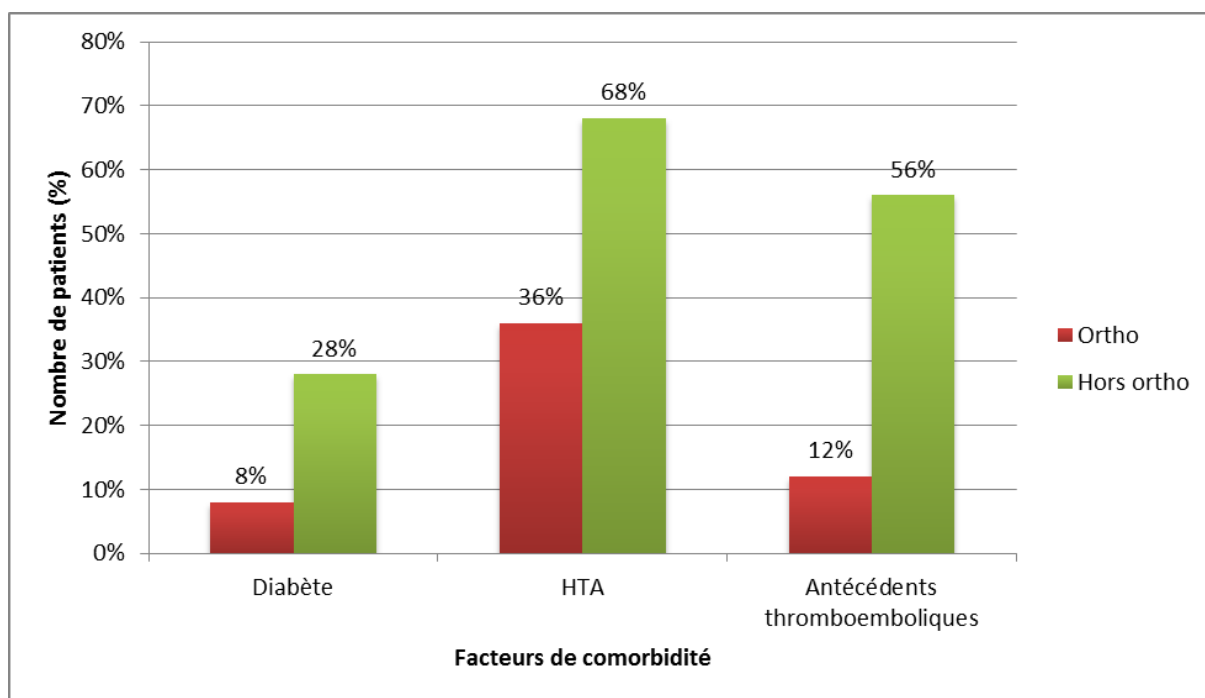


Figure 20 : Les facteurs de comorbidités dans la population de l'étude EVRAD selon l'indication orthopédique ou non

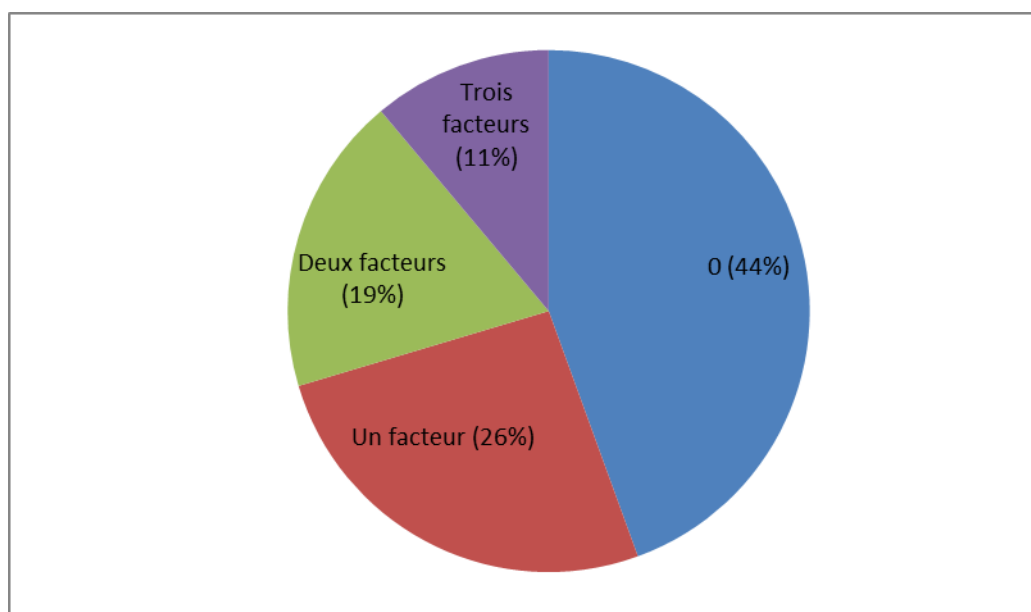


Figure 21 : Répartition des facteurs de comorbidité cumulés dans la population étudiée

2.2.3. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale (IR) sévère est une contre-indication aux AOD comme nous l'avons vu précédemment, en revanche l'Insuffisance rénale modérée n'est pas une contre-indication mais elle impose une réduction de posologie en raison du risque d'accumulation du principe actif, le stade d'insuffisance doit donc être systématiquement renseigné. Dans notre échantillon de patient, 24 patients (48%) sont au premier stade de l'insuffisance rénale ou insuffisance légère (de 60 à 89 ml/min) et 8 patients (16%) au deuxième stade ou insuffisance modérée (de 30 à 59 ml/min) (*figure 22*). Aucun des patients inclus dans cette étude ne présentait d'Insuffisance rénale de stade 3 ou 4.

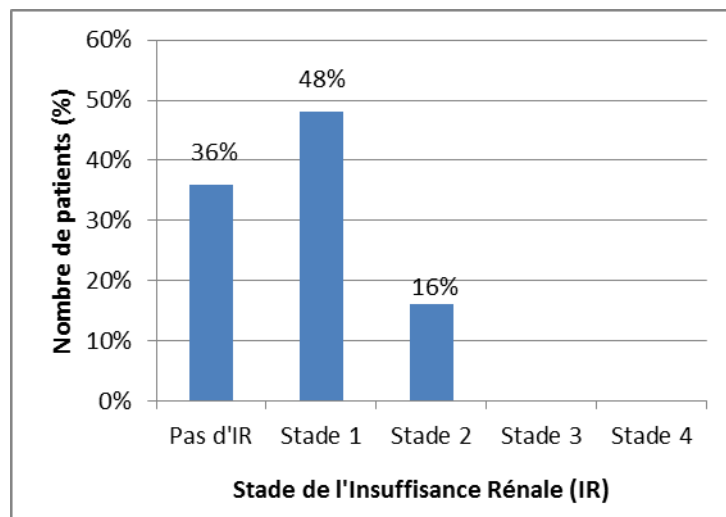


Figure 22 : Fréquence des différents stades de l'insuffisance rénale dans notre échantillon de patient

Le nombre d'insuffisants rénaux est supérieur dans les indications hors orthopédiques avec près de 80% contre 48% en chirurgie orthopédique et 28% au stade 2 contre 4% seulement soit 1 patient en orthopédie (*tableau 12*).

Orthopédie (N = 25)		Hors orthopédie (N = 25)	
Pas d'IR – no (%)	13 (52,0%)	Pas d'IR – no (%)	5 (20,0%)
IR stade 1 – no (%)	11 (44,0%)	IR stade 1 – no (%)	13 (52,0%)
IR stade 2 – no (%)	1 (4,0%)	IR stade 2 – no (%)	7 (28,0%)

Tableau 12 : Fréquence des différents stades d'insuffisance rénale dans nos deux groupes distincts 'Orthopédie' et 'hors orthopédie'.

2.2.4. Traitements associés

27 patients soit la moitié des patients sont traités par un médicament à risque d'interaction avec les AOD. Nous avons répertorié dans le *tableau 13* les différents médicaments concernés et la fréquence des patients associée. Notons que l'Acide acétylsalicylique à faible dose est tolérée et associée dans certaines études.

Médicaments à risque d'interactions	Nombre de patients – No (%) N = 50
Acide acétylsalicylique 75mg	8 (16%)
Amiodarone	5 (10%)
ISRS	5 (10%)
Diltiazem	2 (4%)
Naproxène	7 (14%)
Vérapamil	1 (2%)
Phénobarbital	1 (2%)
Carbamazépine	1 (2%)

Tableau 13 : Fréquence des patients sous traitement pouvant augmenter les risques thrombotiques et hémorragiques

Nous n'avons pas inclus la digoxine dans ce tableau car elle n'est pas référencée comme à risque d'interactions mais son métabolisme faisant intervenir l'enzyme P-gp comme les AOD, et du fait de sa marge thérapeutique étroite, on surveillera cette association. 6 de nos patients (12%) étaient traités simultanément par de la digoxine.

2.3. Prescriptions des AOD

2.3.1. Instaurations de traitement par AOD

L'instauration de traitement à l'hôpital ne concerne que 76% des patients, les 24% restant avaient déjà un traitement par AOD avant leur hospitalisation.

2.3.2. Indications des AOD

Nous avons décidé de limiter à 50% de notre effectif le nombre de patients recevant un traitement par AOD dans le contexte de chirurgie orthopédique. La répartition des indications dans l'ensemble des patients est décrit dans le *tableau 14*.

Indications traitées	Nombre de patients N = 50
Chirurgie orthopédique	25 (50%)
➤ PTH	17 (34%)
➤ PTG	8 (16%)
Hors chirurgie orthopédique	25 (50%)
➤ ACFA	18 (36%)
➤ EP	3 (6%)
➤ TVP	4 (8%)

Tableau 14: Répartition des patients traités par AOD lors de l'étude EVRAD selon les différentes indications

2.3.3. Anticoagulants oraux directs prescrits

Dans notre étude, 80% des prescriptions ont concerné le XARELTO® et 20% le PRADAXA®. Pour ce dernier il n'a eu qu'une seule prescription concernant une prothèse orthopédique et 9 pour des ACFA. Pour le XARELTO® les indications sont plus nombreuses, avec 5 TVP (10% de tous les patients de l'étude confondus), 3 EP (6%) et 8 ACFA (16%), et aussi plus fréquentes en chirurgie orthopédique (60%) avec 16 PTH (32%), 8 PTG (16%), (*figure 23*).

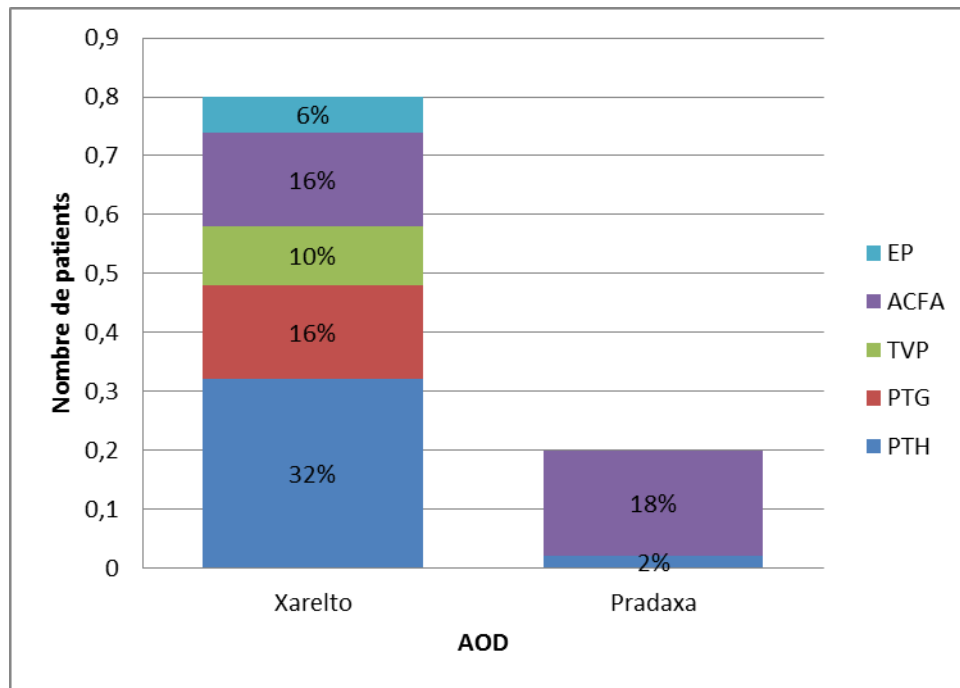


Figure 23: Fréquence des différentes indications du XARELTO et du PRADAXA dans l'étude EVRAD

De façon plus générale, le rivaroxaban est l'AOD le plus largement prescrit en orthopédie à 96% et hors orthopédie avec 64% des prescriptions (*tableau 15*).

Anticoagulant oral direct	Chirurgie orthopédique (N = 25)	ACFA, EP et TVP (N = 25)
Rivaroxaban – no (%)	24 (96%)	16 (64%)
Dabigatran – no (%)	1 (4%)	9 (36%)

Tableau 15 : Les prescriptions d'AOD relatives aux deux types d'indications, orthopédiques ou hors orthopédiques

2.3.4. Services prescripteurs

La prescription des AOD a été faite en grande majorité par des services de chirurgie orthopédique (42%) comme le montre la *figure 23*. Cependant certains services se distinguent aussi comme la médecine interne (18%) ou les services de soins de suite d'Henry Gabrielle (10%).

Pour la suite de l'analyse des résultats les patients ont à nouveau été séparés en deux groupes distincts, les patients de chirurgie orthopédique (PTH et PTG) et les patients hors orthopédie (ACFA, TVP, EP). La *figure 24* nous permet d'observer que 84% des patients traités pour une PTH ou une PTG viennent logiquement de chirurgie orthopédique, mais aussi 8% de Soins de suite et réadaptation (SSR) de l'Hôpital Lyon Sud et 8% de l'Hôpital de réadaptation Henry Gabrielle. En ce qui concerne les indications non orthopédiques, la répartition est plus diverse avec 8 services prescripteurs différents dont la médecine interne (36% des patients traités pour une ACFA, une TVP ou une EP), la néphrologie (8%), la pneumologie (8%), le Court Séjours Gériatriques (CSG) (8%), la chirurgie générale (4%) et là encore SSR Henry Gabrielle (12%) et SSR Lyon Sud (8%).

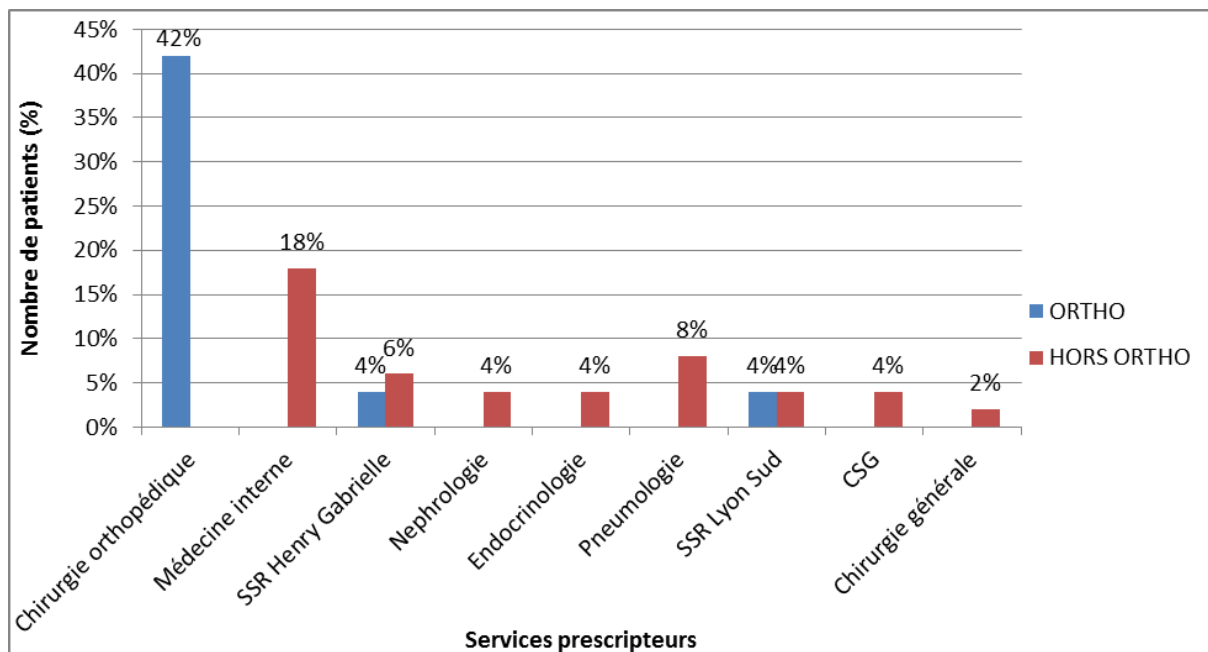


Figure 24 : Répartition des patients par services et par indications orthopédiques ou non orthopédiques

Sur les 25 patients de notre étude recevant un AOD pour une indication hors orthopédie, il s'agissait d'une instauration de traitement pour 10 d'entre eux. Le service où l'on retrouve le plus d'installations de traitement par AOD est la médecine interne avec 7 patients contre 1 en endocrinologie, 1 en court séjour gériatrique et 1 en soins de suite à Lyon Sud (*tableau 16*).

A l'inverse, le service de pneumologie n'a instauré aucun AOD mais il a renouvelé le traitement par AOD de 4 patients hospitalisés. De même en Néphrologie où 2 patients ont poursuivi leur traitement, 2 autres patients en SSR Henry Gabrielle et 1 patient en chirurgie générale.

N = 25	Instauration	Renouvellement
Médecine interne – no (%)	7 (14%)	2 (4%)
SSR Lyon Sud – no (%)	1 (2%)	1 (2%)
SSR Henry Gabrielle – no (%)	0	3 (6%)
Pneumologie – no (%)	0	4 (8%)
CSG – no (%)	1 (2%)	1 (2%)
Néphrologie – no (%)	0	2 (4%)
Endocrinologie – no (%)	1 (2%)	1 (2%)
Chirurgie générale – no (%)	0	1 (2%)

Tableau 16 : Services prescripteurs et instaurations de traitements par AOD pour une indication hors orthopédie

Pour les patients d'orthopédie, toutes les prescriptions ont été initiées par le chirurgien orthopédique et poursuivies dans les centres de réadaptation.

2.3.5. Conformité des prescriptions

74% des prescriptions sont conformes aux recommandations de l'ANSM. La non-conformité des prescriptions n'est pas synonyme d'erreur médicale mais aussi de décisions médicales volontairement hors des recommandations.

Conformité des prescriptions	Nombre de patients N = 50
Conforme	37 (74%)
Non conforme	13 (26%)
<ul style="list-style-type: none"> • Durée inadaptée 	8 (16%)
<ul style="list-style-type: none"> • Posologie inadaptée <ul style="list-style-type: none"> ○ Surdosage ○ Sous-dosage 	5 (10%) 1 (2%) 4 (8%)

Tableau 17 : Conformité des prescriptions des AOD dans l'étude EVRAD

2.4. Le suivi des patients durant l'étude

2.4.1. Personnes contactées

Au cours de l'étude EVRAD, différents interlocuteurs ont permis d'effectuer un bilan du traitement par AOD de tous les patients. Si le pharmacien était le premier contact privilégié, il n'y a que 24% qui ont pu renseigner toutes les informations nécessaires au suivi (*Figure 25*). Ensuite 22% des médecins ont pu répondre à nos questions et dans 10% des cas le médecin et le pharmacien ont fourni chacun des éléments importants. Dans certains cas particuliers (patients toujours hospitalisés), ce sont les internes (6%), l'infirmière (2%) ou le dossier du patient (6%) qui ont permis de récolter les informations essentielles. Enfin en dernier recours, le patient était contacté pour compléter les informations manquantes, ils sont 15, soit près d'un tiers des patients (30%) à avoir répondu à nos questions par téléphone.

Si l'on prend en compte uniquement les patients suivis en ville, le patient reste le premier contact à 35%, puis le pharmacien à 28%, le médecin à 25% et les enfin les deux derniers à 12%.

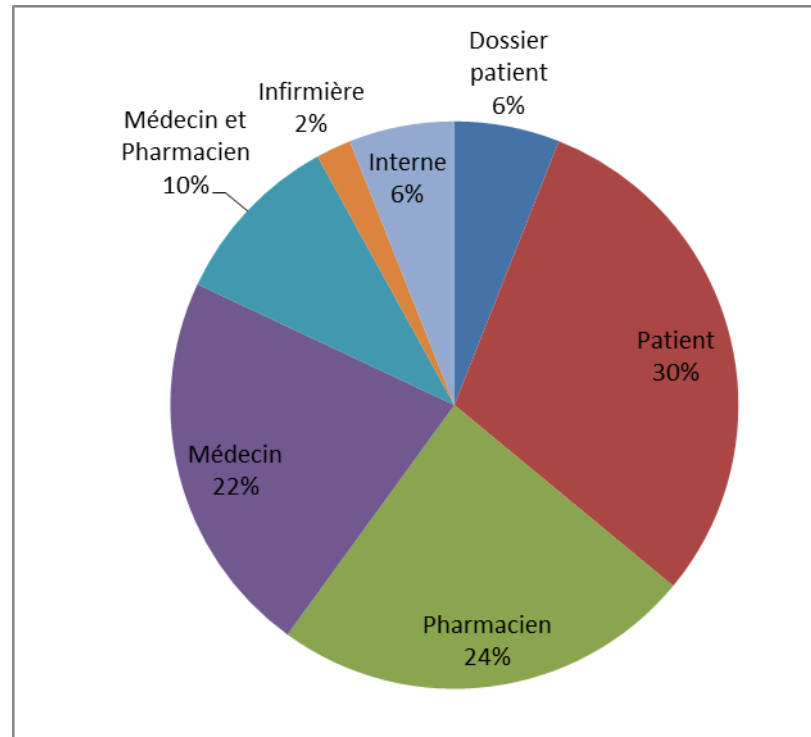


Figure 25 : Personnes contactées pour obtenir les informations nécessaires au suivi des patients

2.4.2. Evènements indésirables

2.4.2.1. Evènements hémorragiques majeurs

Variable	Nombre de patients (N = 50)
Saignements majeurs – no (%)	1 (2%)
Anémie sévère ayant nécessité une transfusion sanguine – no (%)	1 (2%)

Tableau 18 : Les évènements hémorragiques majeurs rapportés dans l'étude EVRAD

Au cours de l'étude une patiente a été hospitalisée pour une prise en charge d'un saignement majeur sous AOD. La patiente présentait une anémie sévère (7g/dl) associée à des méléna conduisant à une suspicion d'hémorragie digestive. La prise en charge de la patiente a nécessité la réalisation d'une transfusion de concentré de globules rouges. Une déclaration a été faite au centre régional de pharmacovigilance pour ce cas. On notera que la patiente était sous XARELTO® 15mg deux fois par jour pour une TVP.

2.4.2.2. Evènements thrombotiques

Aucun évènement thromboembolique symptomatique n'a été recensé au cours de l'étude.

2.4.2.3. Effets indésirables rapportés

Des effets indésirables ont été rapportés chez 7 patients soit 14% de la population de l'étude dont 6 patients manifestant des effets indésirables non graves (12%) si l'on décompte le cas d'hémorragie majeure vu précédemment. Parmi ces patients, 2 d'entre eux ont déclaré 2 effets indésirables distincts, on dénombre donc 9 effets indésirables au total (*tableau 19*).

Effets indésirables	No (%) (N = 50)	
Hématurie	1 (2%)	<i>Patient 5</i>
Anémie	1 (2%)	<i>Patient 6</i>
Mélénas	1 (2%)	<i>Patient 6</i>
Œdèmes des membres inférieurs	2 (4%)	<i>Patients 24 et 34</i>
Gingivorragie	1 (2%)	<i>Patient 40</i>
Diarrhées	1 (2%)	<i>Patient 45</i>
Anémie non sévère	1 (2%)	<i>Patient 46</i>
Hémoptysie	1 (2%)	<i>Patient 46</i>

Tableau 19 : Effets indésirables rapportés durant le traitement

Pour ces effets indésirables, 2 des patients ont consulté un médecin.

Il est à noter que dans notre étude le dabigatran n'est responsable d'aucun effet indésirable, dans le *tableau 20*, les 3 cas de saignements mineurs ne sont attribués qu'au rivaroxaban dans l'ACFA et les TVP. Les 2 cas d'œdèmes sont associés à l'indication PTH et les diarrhées à une TVP.

Nombre de patients - no (%)		5 (10%)
Rivaroxaban	ACFA	2 (4%)
	TVP/EP	3 (6%)
	Ortho	2 (4%)
Dabigatran	ACFA	0
	TVP/EP	0
	Ortho	0

Tableau 20 : Effets indésirables rapportées et classées par médicaments et indications

2.4.2.4. Décès au cours de l'étude

Quatre décès ont été rapportés durant la phase de suivi soit 8% des patients. Aucun des décès n'a cependant été imputable au médicament anticoagulant.

2.4.2.5. Patients insuffisants rénaux

Stade d'IR	No	EI – no (%)	Décès – no (%)	Hospitalisations – no (%)
Stade 0	18	1 (5,56%)	1 (5,56%)	1 (5,56%)
Stade 1	24	5 (20,83%)	1 (4,17%)	10 (4,17%)
Stade 2	8	1 (12,50%)	2 (25,00%)	6 (75,00%)

Tableau 21 : Les évènements indésirables rapportés en fonction de l'insuffisance rénale

Le taux d'hospitalisation est très élevé avec 75% des patients présentant une insuffisance rénale de stade II et 25% de décès mais qui peuvent être liés au contexte physiopathologique du patient. La fréquence d'effets indésirables semble en revanche plus stable en dépit du stade d'insuffisance rénale.

2.4.3. Interruptions de traitement

Dans la durée de 6 mois de l'étude EVRAD, 11 patients (22%) ont interrompu leur traitement avant la fin de la durée prévue, comprenant les 4 cas de décès vus précédemment. Les raisons de ces arrêts sont détaillées dans le *tableau 22*:

Motifs d'interruptions de traitement	Nombre de patients (N = 50)
Liés au traitement – no (%)	5 (10%)
• Intervention pharmaceutique – no (%)	2 (4%)
• Insuffisance rénale aiguë – no (%)	2 (4%)
• Effet indésirable grave – no (%)	1 (2%)
Non liés au traitement – no (%)	6 (12%)
• Temporaire – no (%)	2 (4%)
• Décès – no (%)	4 (8%)

Tableau 22 : Nombre de patients et motifs d'interruptions de traitement lors de l'étude

Dans le cas d'arrêt de l'AOD avant la fin du traitement, il est judicieux de savoir combien ont été rétablis et combien ont été remplacés par un autre anticoagulant ou antiagrégant et surtout lequel. D'après le *tableau 23* seulement 2 patients ont finalement bénéficié du traitement à nouveau. On notera que 4 patients n'ont bénéficié d'aucun autre anticoagulant après la suspension de l'AOD, il s'agit des 4 cas de décès pour lesquels tous les traitements ont été suspendus peu avant le décès.

Traitements substitués aux AOD	Nombre de patients (N = 11)
• Néant – no (%)	4 (36,5%)
• Aspirine – no (%)	1 (9%)
• HBPM – no (%)	2 (18%)
puis réinstauration de l'AOD – no (%)	2 (18%)
• AVK – no (%)	3 (27,5%)
• Switch avec un autre AOD – no (%)	1 (9%)

Tableau 23 : Traitements instaurés après l'arrêt du rivaroxaban ou du dabigatran

2.4.4. Modifications de traitements

Si 11 patients ont dû interrompre leur traitement prématurément, à l'inverse 3 patients ont vu leur durée de traitement prolongée. La raison est la découverte d'une ACFA après leur accident thromboembolique, le traitement par AOD a alors été prolongé par le médecin ou le cardiologue.

2.4.5. Hospitalisations durant l'étude

17 patients, soit 34% de la population étudiée, ont été ré-hospitalisés au cours des 6 mois de traitement dont un cas (2%) à cause de son traitement par AOD. 7 patients (14%) ont suivi la totalité du traitement dans l'enceinte de l'hôpital.

2.4.6. Informations sur les AOD auprès des patients

Dans la moitié des cas lors du suivi, les patients ou les professionnels de santé ont affirmé que l'information sur l'AOD n'avait pas été faite. Mais la question était différente selon l'interlocuteur, nous avons posé aux patients la question « avez-vous reçu des informations sur ces médicaments ? » et aux professionnels de santé « avez-vous dispensé des informations sur ces médicaments ? ». Les réponses seront donc traitées séparément. 12% des patients n'ont pas été concernés par cette question en raison de leur hospitalisation, et dans 20% des cas, la question n'a pas pu être posée ou la personne interrogée n'a pas su répondre.

Selon les déclarations des patients, 24% d'entre eux ont bénéficié d'informations de professionnels. C'est le pharmacien de ville (8%), le médecin traitant (8%) et le cardiologue (8%) qui auraient informé les patients (*figure 26*).

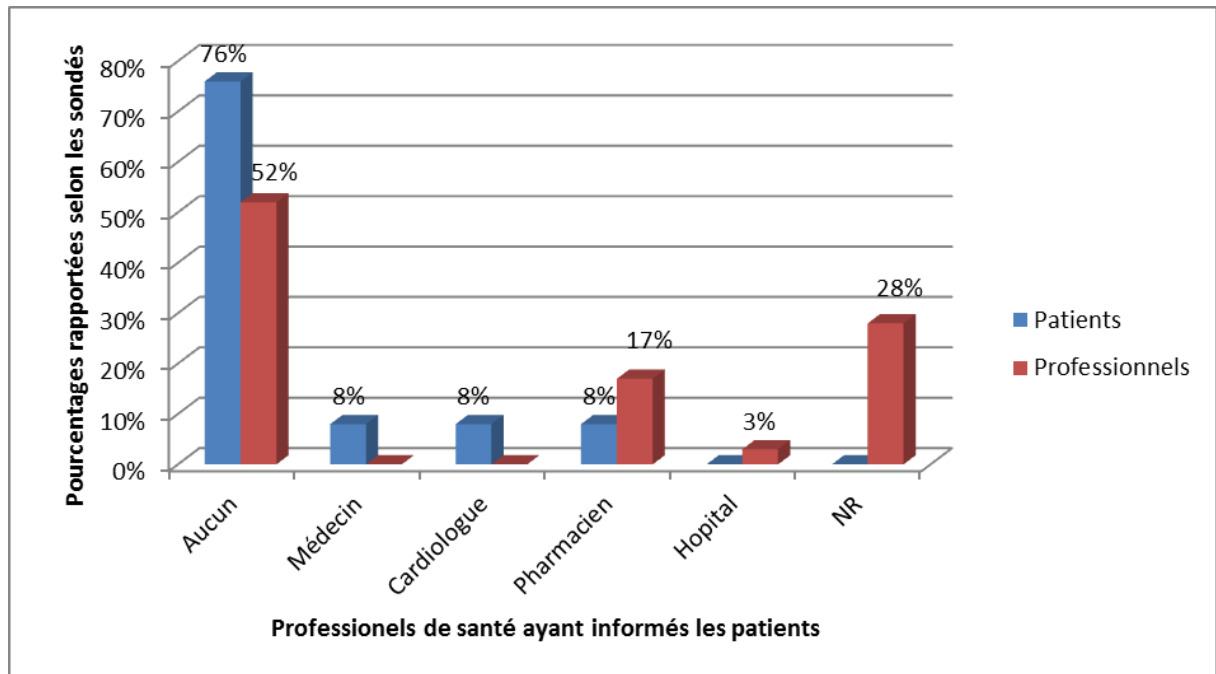


Figure 26 : Réponses des patients et des professionnels de santé sur la personne qui a selon eux informé le patient au sujet des AOD

3. Discussion

Les problématiques qui se posent dans cette étude EV RAD sont les suivantes :

- Parmi les patients inclus dans notre étude, existe-t-il un profil type ?
- Quelle est l'efficacité de ces médicaments AOD ? Leur profil de sécurité est-il suffisant ? Les résultats sont-ils comparables aux données scientifiques existantes ?
- Quels ont été les difficultés rencontrées dans le suivi des patients au cours de l'étude ? Comment pourrait-on développer un meilleur suivi des patients à leur sortie de l'hôpital ?
- Quelles sont les forces et les limites de notre étude ?
- Quelles sont les perspectives attendues pour ces médicaments ?

3.1. Le profil des patients

- *Données démographiques*

La moyenne d'âge de notre échantillon de patients traités pour une ACFA est supérieure à l'étude RE-LY pour le dabigatran (75,9 ans contre 71,5 ans) mais similaire en chirurgie orthopédique à RE-MODEL (67,2 ans contre 67 ans pour RE-MODEL) (41) (42).

Dans les études sur le rivaroxaban, l'âge est mesuré par une médiane. En orthopédie notre médiane est de 68 ans [61-73] soit supérieure à la médiane de 63,1 ans de

l'étude RECORD1, et même constatation dans les indications hors orthopédiques où notre médiane est de 80 ans contre 73 ans pour l'étude ROCKET AF (36) (40). Notre population d'étude en réalité est globalement plus âgée que celle des études cliniques, on rappelle que 46% des patients étudiés ici sont âgés de plus de 75 ans contre 30,3% dans le rapport de l'ANSM (16). Cependant il s'agit d'une étude menée chez des patients hospitalisés et sachant que les patients plus âgés sont plus susceptibles d'être hospitalisés, notre population d'étude est peut être aussi plus âgée que le moyenne générale des patients sous AOD.

	RE-MODEL		RECORD 1	RE-LY		ROCKET AF	EVRAD		
AOD	Dabi-gatran 150	Dabi-gatran 220	Riva-roxaban 10	Dabi-gatran 110 x2/j	Dabi-gatran 150 x2/j	Rivaro-xaban 20	Dabigatran et rivaroxaban		Total
Indication	PTG	PTG	PTH	AF	AF	AF	PTH PTG	AF TVP	-
Patients	703	679	1593	6 015	6 076	7 131	25	25	50
Age									
Moyenne	68	67		71,4	71,5		67,2	75,9	71,6
Ecart-type	9	9		8,6	8,8		10,3	11,9	11,9
Médiane			63,1			73	68	80	
Interquartile			18-91			65-78	61-73	71-82	
Femmes (%)	64,0%	65,0%	55,2%	35,7%	36,8%	39,7%	56,0%	64,0%	60
Poids									
Moyenne	83	82	78,1	82,9	82,5		77,6	74,4	76
Ecart-type	15	15	37-159	19,9	19,4		13,8	21	17,9
IMC									
Médiane			27,8			28,3	26,6	27,6	27,7
Interquartile			16,2-53,4			25,2-32,1	26-29,8	24,2-29,1	24,3-29,8

Tableau 24 : Résumé des caractéristiques des patients dans les études cliniques

56% de nos patients en orthopédie sont des femmes, ce qui est semblable à RECORD 1 (55,2%) mais légèrement inférieur à REMODEL (64,5%). En revanche hors orthopédie, si les femmes sont majoritaires dans EVRAD (64,0%) elles sont généralement minoritaires dans les études sur la fibrillation atriale comme dans ROCKET AF (39,7%) ou RE-LY (36,8%). On peut se poser la question de savoir si les femmes sont sous représentées dans les études cliniques ou si la proportion d'hommes atteints de fibrillation est plus importante à plus grande échelle (37) (40) (41) (42).

➤ *IMC*

L'IMC a l'avantage d'être plus représentatif du facteur d'obésité contrairement au moyenne de poids. Seules les études RECORD et ROCKET AF sur le rivaroxaban ont pris en compte ce paramètre. Les données sont sensiblement proches avec 27,8 (RECORD) contre 26,6 dans notre étude pour les PTH et PTG et 28,3 (ROCKET AF) contre 27,6 pour une ACFA ou une TVP dans notre étude.

Pour les études sur le dabigatran nous avons des données en poids qui sont supérieures à nos moyennes (82,5 kg environ pour RE-LY contre 74,4 kg (hors orthopédie) et 83kg dans RE-MODEL contre 77,6 kg en orthopédie). Ces résultats peuvent se justifier par le fait que les femmes sont moins représentées dans les études cliniques par rapport à notre échantillon donc la moyenne de poids n'est pas comparable. On peut cependant admettre que les facteurs de morbidité liés au surpoids sont similaires par rapport aux études (37) (40) (41) (42).

➤ *Physiopathologie*

Les résultats de l'étude EVRAD (*figure 20*) montrent une plus forte incidence des

facteurs de comorbidités dans la population des patients traités pour une fibrillation ou une thrombose par rapport aux PTH/PTG, cela s'explique simplement par la relation entre les TVP ou l'arythmie et les facteurs de risques cardio-vasculaires. De plus la prise en charge chirurgicale en orthopédie est réservée à des patients stables et sans sur-risques de mortalité durant l'opération.

Dans l'étude ROCKET AF les patients ont globalement plus de facteurs de risques que dans l'étude RE-LY, du fait des critères d'inclusion propres aux études et de la volonté des enquêteurs. La fréquence des antécédents thromboemboliques de ROCKET AF est similaire à notre étude (54,9% vs 56%) mais diffère pour le diabète et l'hypertension où les fréquences sont 2 fois plus importantes dans ROCKET AF. RE-LY se rapproche beaucoup plus de nos résultats en vie réelle avec 23,4% contre 28% dans le diabète et 78,8% contre 68,8% d'hypertendus (*Tableau 25*).

	RE-LY		ROCKET AF	EVRAD	
AOD	Dabi-gatran 110 x2/j	Dabi-gatran 150 x2/j	Riva-roxaban 20	Dabi-gatran 110 x 2/j	Riva-roxaban 15 / 20
Diabète	23,4%	23,1%	40,4%	28,0%	
Hypertension	78,8%	78,9%	90,3%	68,0%	
Antécédents thromboemboliques	19,9%	20,3%	54,9%	56,0%	

Tableau 25 : Fréquence des facteurs de risques cardiaques dans les études cliniques hors orthopédie

Par ailleurs dans les études cliniques sur les fibrillations auriculaires, les patients inclus doivent avoir une arythmie documentée et au minimum un voire deux facteurs de risque (Antécédent d'AVC ou d'embolie, insuffisance cardiaque, éjection ventriculaire

inférieure à 35 ou 40% selon les études, une hypertension, un âge de plus de 75 ans ou un diabète de type 2). Seulement dans notre étude l'existence de facteurs de comorbidité ne conditionnait pas l'inclusion ou non des patients, certains patients ont donc moins de 75 ans et aucun facteur de comorbidité (*Tableau 26*). Il ne s'agit cependant que d'un seul cas, tous les patients traités pour une ACFA ont donc bien un facteur de risque au moins et quasiment tous nos patients sauf un traité pour une TVP ou une EP ont au moins un facteur de risque. Les conditions d'inclusion des études cliniques hors orthopédie sont donc très proches de la réalité au niveau des profils des patients (38) (40) (41) (42).

	Orthopédie N = 25		Hors orthopédie N = 25	
	≤ 75 ans	> 75 ans	≤ 75 ans	> 75 ans
Aucun facteur – no (%)	12 (48%)	3 (12%)	1 (4%)	4 (16%)
1 facteur – no (%)	5 (20%)	2 (8%)	2 (8%)	5 (20%)
2 Facteurs – no (%)	2 (8%)	0 (0%)	4 (16%)	4 (16%)
3 Facteurs – no (%)	1 (4%)	0 (0%)	2 (8%)	3 (12%)

Tableau 26 : Répartition obtenue selon l'âge et les facteurs de risques des patients

En revanche dans les études en chirurgie, aucune condition d'inclusion n'était imposée, seuls les critères d'exclusion ont sélectionné les candidats (grossesse, risque hémorragique, insuffisance rénale modérée ou sévère, pose de prothèses bilatérales, prise de traitements antirétroviraux...). La fréquence des antécédents thrombotiques pour le rivaroxaban est de 2,1% dans RECORD 1 (PTH), soit une fréquence environ 17 fois inférieure à EVRAD (36%) et 3,4% pour RECORD 2 (PTG). Dans l'étude RE-NOVATE (PTH) pour le dabigatran cette fréquence va de 2,5 à 3% selon les dosages. Très peu d'études rapportent les fréquences de facteurs de comorbidité, on ne peut donc pas

comparer ces essais cliniques à notre étude en vie réelle mais les patients inclus semblent être en meilleure santé par rapport à la réalité ce qui peut fausser les résultats des études (14) (36) (37).

➤ *Insuffisance rénale*

Il n'existe pas de données dans les études cliniques sur les insuffisances rénales, les patients étant inclus avec une clairance supérieure à 30mL/min. Aucune prescription d'AOD n'a été faite chez des patients de stade 3 ou 4 dans la durée de notre étude. On a noté cependant que 62% des patients avaient au moins une insuffisance légère et 16 % une insuffisance modérée (*figure 22*). La population de notre étude étant assez âgée, cela s'explique par l'incidence croissante des insuffisances rénales avec l'âge.

3.2. Bilan des prescriptions des AOD

3.2.1. Services prescripteurs

Les AOD ont été prescrits en très grand nombre en chirurgie orthopédique, un quota a même été instauré pour limiter le nombre de patients venant de ce service. La raison est assez facilement explicable, les chirurgies pratiquées sont nombreuses et souvent pour des indications de prothèses (PTH/PTG) et les durées de séjours sont en moyenne très courte, seulement quelques jours, donc le 'turn over' est important. D'autre part l'instauration d'anticoagulants est systématique et la prescription d'AOD par voie orale souvent mieux accueillie par le patient que les HBPM.

On retrouve autant de patients d'orthopédie qu'hors orthopédie dans les deux services de soins de suite de Lyon sud et d'Henry Gabriel, d'abord pour les suites d'une pose de prothèse de hanche ou genou mais aussi dans les suites d'AVC.

Dans les indications hors orthopédie le service de médecine interne, étant un service de médecine vasculaire, est très prescripteur d'AOD (18%) et notamment des instaurations de traitements (14%) (*tableau 16*). Ce service prend en charge beaucoup de suspicions d'EP, de thromboses et d'AVC ce qui explique ce taux d'instauration important. C'est aussi un service de pointe en matière de pharmacologie et de prescriptions qui a participé à de nombreux essais cliniques sur les anticoagulants.

3.2.2. Indications et conformité de prescriptions

➤ Indications et AOD

Si le rivaroxaban a été le plus prescrit dans l'étude en général (80%), en chirurgie orthopédique il domine les prescriptions (96%). Cette tendance s'explique essentiellement par les standardisations des protocoles en chirurgie qui incitent les médecins à prescrire les mêmes médicaments et sur le nombre moins importants de contre-indications relatives au rivaroxaban qui le rend plus intéressant pour les prescripteurs.

➤ Conformité

On a vu précédemment que 26% des prescriptions n'étaient pas conformes aux recommandations de l'ANSM, soit pour une durée inadaptée (16%) soit pour une posologie inadaptée (10%). Toutes les prescriptions non conformes en durée concernent les prothèses de genou. En effet la durée recommandée est de 15 jours, hors le service

orthopédique de Lyon Sud applique un protocole standardisé d'AOD d'une durée de 35 jours pour les poses de PTG comme pour les PTH. Ce protocole plus long a été argumenté par le service en raison des nombreux risques thromboemboliques des patients opérés pour une PTG.

D'autre part les non-conformités de posologies concernent pour la plupart un sous dosage (4 cas sur 5). Les cas sont justifiés par un facteur de risque hémorragique motivant une plus grande précaution de la part du médecin comme la prise concomitante de médicament à risque, un faible poids (<60kg), un âge avancé (>80ans) ou des signes hémorragiques mineurs (c'est le cas d'un patient ayant présenté une gingivorragie). Cependant pour le rivaroxaban, la seule condition d'adaptation posologique concerne l'insuffisance rénale contrairement au dabigatran. On ne note cependant aucune thrombose ou hémorragie chez ces patients.

Le cas de non-conformité par surdosage est particulier puisqu'il s'agit d'un cas d'insuffisance rénale aigüe sévère (30mL/min) mais temporaire et très vite résolue. Le rivaroxaban a été prescrit en médecine interne et sous une surveillance médicale et biologique stricte donc après réévaluation de sa fonction rénale, la posologie a pu être maintenue.

3.2.3. *Interventions pharmaceutiques*

Deux patients soit 4% des cas n'ont finalement pas reçu leur traitement en raison d'une intervention pharmaceutique et ont bénéficié à la place d'un AVK. Dans les deux cas, le problème concernait une interaction potentiellement à risque. Le premier était sous amiodarone, un inhibiteur du cytochrome 3A4 et le second sous carbamazépine et

phénobarbital, des inducteurs du même cytochrome déconseillés avec les AOD. Leur utilisation est aussi déconseillée avec les AVK mais la surveillance biologique étant possible il est tout à fait envisageable d'avoir recours à ces médicaments.

D'autres patients ont été inclus avec la même interaction AOD-amiodarone. S'agissant d'une précaution d'emploi, l'association est toutefois tolérée et le risque a été évalué par le prescripteur après discussion avec le pharmacien.

3.3. Suivi des patients et sécurité du médicament anticoagulant

3.3.1. Hémorragies majeures

L'objectif principal de l'étude EVRAD était de mesurer l'incidence des hémorragies sévères dans un groupe de patient. Sur les 50 patients suivis, un patient traité par XARELTO® 15mg deux fois par jour pour une TVP, a été hospitalisé pour une hémorragie digestive associée à une anémie et ayant nécessité une transfusion. Cela porte à 2% des patients ou plus précisément 4% des patients traités pour une indication hors orthopédie (*tableau 20*) et 6,25% sous rivaroxaban 15 ou 20mg pour une TVP ou une EP. En comparaison dans les études sur le rivaroxaban pour une même indication (EINSTEIN), ce chiffre était de 1,1% contre 2,2% pour les anticoagulants de référence. Ces chiffres sont tout de même difficilement comparables au vu du nombre restreint de notre population d'étude (52).

	RE-LY		ROCKET AF	EINSTEIN	EVRAD		
AOD	Dabigatran 110 x2/j	Dabigatran 150 x2/j	Rivaroxaban 15/20 mg	Rivaroxaban 15/20 mg	Dabigatran 110 x2/j	Rivaroxaban 15/20 mg	
Indications	ACFA	ACFA	ACFA	TVP	ACFA	TVP/EP	ACFA
Nombre de patients (n)	6015	6076	7131	1731	9	8	8
Hémorragies sévères	5,35%	6,17%	5,6%	0,8 – 1,1%	0,0%	6,25%	0%
Saignements mineurs	13,16%	14,84%	16,7%	-	0,0%	18,8%	25%

Tableau 27 : Comparaison des études cliniques et de l'étude EVRAD dans les indications de prévention dans l'ACFA et les traitements des EP et TVP

En revanche aucun évènement hémorragique grave n'a été rapporté pour l'indication ACFA bien que dans les études existantes cette fréquence aille jusqu'à 5,6% (ROCKET AF) pour le rivaroxaban et 6,17% pour dabigatran 150mg (RE-LY). Les chiffres pour les ACFA sont donc bien meilleurs que ceux des études cliniques mais cela peut aussi s'expliquer par le fait qu'un nombre important de patients ont seulement renouvelé leur traitement et non instauré ce qui implique une bonne tolérance préexistante, et que nous avons suivi les patients sur une très courte durée (40) (41).

Pour les indications orthopédiques, les hémorragies sévères dans les études sur le rivaroxaban (RECORD1) ou le dabigatran (REMODEL) sont respectivement de 0,3% et 1,5%, ce qui se rapproche là encore de nos résultats (0,0%) (Tableau 28) (36) (42).

	REMODEL		RECORD 1	EVRAD	
AOD	Dabigatran 220 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban 10 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban 10 mg
Nombre de patients (n)	679	703	1593	1	24
Hémorragies sévère	1,5%	1,3%	0,3%	0,0 %	0,0%
Saignements non sévères cliniquement	5,9%	6,8%	5,8%		
Saignements mineurs	8,8%	8,4%		0,0%	0,0%

Tableau 28 : Résultats des études cliniques des AOD en orthopédie (PTG et PTH) et comparaison avec l'étude EVRAD

3.3.2. Décès et hospitalisations

Durant les 6 mois de l'étude et au cours de l'année durant le suivi des patients, quatre décès ont été signalés et 17 patients (34%) ont été hospitalisés, ce qui se rapproche des taux de l'étude RE-LY de 38,8 à 40% (tableau 30) (41).

On peut cependant remarquer des inégalités entre les différentes indications. 66,7% des patients (6 sur 9) sous dabigatran 220 mg en deux prises par jour pour une ACFA ont été hospitalisés dans les 6 mois de suivi de l'étude et 56,3% des patients (9 sur 16) sous rivaroxaban 15 ou 20mg. Ces chiffres sont plus élevés que ceux des études cliniques mais on rappelle qu'un seul cas d'hospitalisation a été mis en lien avec le rivaroxaban. D'autre part ont été comptabilisés dans ces taux les patients inclus dans l'étude pour un renouvellement au court d'un séjour à l'hôpital ce qui explique ce fort taux pour les ACFA et TVP. Enfin l'âge de la population de notre étude est, on le rappelle, plus âgée que celles des études cliniques, donc les hospitalisations peuvent être plus importantes.

Etudes cliniques	RE-MODEL		RECORD 1	EVRAD	
AOD	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 220 mg	Rivaroxaban 10 mg	Rivaroxaban 10 mg	Dabigatran 150 mg
Nombre de patients (n)	679	703	1593	24	1
Morts par toutes causes	0,10%	0,10%	0,40%	0,0%	0,0%
Hospitalisations				8,33%	0,0%

Tableau 29 : Comparaison aux études cliniques dans la chirurgie orthopédique des taux d'hospitalisations et de décès

Etudes cliniques	RE-LY		ROCKET AF	EINSTEIN	EVRAD		
AOD	Dabigatran 110 x2/j	Dabigatran 150 x2/j	Rivaroxaban 20 mg	Rivaroxaban 15/20 mg	Rivaroxaban 15/20 mg		Dabigatran 110 x2/j
Indication	ACFA	ACFA	ACFA	TVP	TVP/EP	ACFA	ACFA
Nombre de patients (n)	6015	6076	7131	1731	8	8	9
Morts par toutes causes	7,41%	7,21%	2.95%	2,4 - 2,6%	0%	25,0%	22,2%
Hospitalisations	38,42%	40,00%			37,5%	75,0%	66,7%

Tableau 30 : Comparaison aux études cliniques dans la prévention des ACFA et en traitement des TVP et EP des taux d'hospitalisations et de décès

Si en orthopédie et dans les indications de TVP et EP, aucun décès n'est à déplorer donc les résultats sont similaires aux études, pour les ACFA là encore les résultats diffèrent des études cliniques. On obtient 22,2% de décès des patients sous dabigatran 220mg (2 sur 9) pour une ACFA et 25,0% pour rivaroxaban 15 et 20mg (2 sur 8). Ces chiffres sont très nettement supérieurs aux études mais peuvent s'expliquer par le faible échantillon de patients dont nous disposons et par la souplesse d'inclusion de nos patients en ce qui

concerne les facteurs de risques, les pathologies liées et l'âge. L'un des patients décédés par exemple a été inclus dans l'étude EVRAD malgré un cancer métastaté.

3.3.3. Effets indésirables

Les *tableaux 28 et 29* nous renseignent sur les événements hémorragiques non sévères et nous pouvons noter un fort taux dans notre étude. 18,8% des patients sous XARELTO® pour une indication hors orthopédique ont manifesté des saignements mineurs contre 16% dans les études cliniques (25% dans la fibrillation auriculaire (2 cas sur 8) et 12,5% (1 cas sur 8) pour les TVP). Aucun incident n'est rapporté pour le PRADAXA®, contre 14% environ dans RE-LY et de même dans l'indication orthopédique en général, qui compte d'ordinaire de 8 à 9% de saignements mineurs dans les études cliniques (39).

D'autres effets indésirables non hémorragiques tels que des œdèmes et des diarrhées chez 3 patients (6%) ont été rapportés mais leur corrélation n'a pas été prouvée et les données de la littérature sont insuffisantes pour les comparer.

La faible fréquence d'effets indésirables dans notre étude est cependant à prendre avec prudence car les patients n'ont pas tous systématiquement consulté un médecin et la possibilité que des effets indésirables mineurs ne soient pas rapportés aux pharmaciens ou aux médecins est non négligeable.

Les patients en insuffisance rénale éliminant moins rapidement les composés actifs des AOD et donc s'exposant à des risques du surdosage doivent particulièrement être surveillés. Cependant les résultats (*tableau 22*) sont assez rassurants avec assez peu

d'effets indésirables, le taux le plus important étant pour le stade d'Insuffisance légère de 20,83% soit assez proche des études. Dans l'insuffisance modérée ce taux est de 12,5% soit inférieur aux études cliniques.

3.3.4. Efficacité

Aucun événement thrombotique symptomatique n'a été rapporté, cependant notre faible échantillon de patient ne permet pas d'affirmer légitimement leur efficacité.

Dans les études cliniques le nombre de thromboses symptomatiques sont faibles notamment pour le rivaroxaban avec 0,8% des patients traités dans RECORD1 contre 3,4% pour l'énoxaparine et 2,4% et 3,6% pour dabigatran 150 et 220mg dans RE-MODEL. On ne tiendra compte que de la première étude en raison de la sous-représentation du PRADAXA® dans notre étude (1 seul cas sur 25 patients d'orthopédie). Ces chiffres sont donc proches de nos résultats. En revanche on peut remarquer un fort taux de TVP asymptomatiques en chirurgie orthopédique dans l'étude RE-MODEL (40,10% pour dabigatran 150 mg et 36,10% pour dabigatran 220mg) qui est impossible à évaluer dans notre étude car il aurait nécessité un contrôle systématique des patients par écho-doppler bilatéral (36) (42).

3.3.5. Interactions médicamenteuses

On remarque une forte proportion de patients (54%) traités simultanément par un médicament à risque d'interaction avec les AOD. Ils sont 16% des patients sous Acide Acétylsalicylique 75 mg, ce qui est proche des résultats obtenus par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) en 2013 de 15%, mais moitié moins que dans l'étude RE-

LY où ils sont 38%. Cependant le nombre de patients traités parallèlement par de l'amiodarone est identique dans notre étude et dans RE-LY (10%), contre 21% selon la CNAM. Pour ROCKET-AF en revanche aucun patient n'était sous amiodarone mais 38,33% étaient sous aspirine simultanément et 38,78% sous digitaliques, ce qui est là encore deux fois supérieurs à notre étude. (39) (40) (42).

Nos résultats sont donc globalement inférieurs ou égaux aux études, ce qui est rassurant sur ce point ci. On rappelle que l'ANSM recommande d'éviter les AOD en cas de traitement pouvant augmenter ou diminuer leur concentration, tel que l'amiodarone, et de préférer les AVK avec lesquels on pourra mesurer le degré d'anticoagulation.

Aucun décès ou évènement indésirable n'est à déplorer chez les 8 patients traités par de l'amiodarone, du vérapamil ou du diltiazem, l'association aux AOD semble donc possible.

Un décès sur les 7 patients (14,3%) sous Naproxène a été rapporté, ce qui reste dans les taux obtenus sur la totalité de l'étude.

Parmi les 7 patients ayant présenté des effets indésirables, deux d'entre eux, dont un grave, avaient un ISRS associé et 40% des patients sous ISRS et AOD ont eu un effet indésirable. Dans le premier cas il s'agissait du dabigatran mais l'autre cas grave associait du rivaroxaban. Bien que cette association ne soit pas dans les précautions d'emploi du rivaroxaban mais seulement du dabigatran, il semble pourtant nécessaire de la surveiller.

En ce qui concerne la digoxine, médicament à marge thérapeutique étroite utilisant la même enzyme de métabolisation P-gp et dont l'interaction n'est pas démontrée, aucun accident hémorragique n'a été relevé chez les 6 patients concernés. En revanche deux

patients sont décédés (un sous dabigatran et l'autre sous rivaroxaban) bien que l'association ne puisse être mise en cause puisqu'il s'agit de 2 patients décédés dans l'unité de soins palliatifs et dont les traitements avaient été arrêtés avant leur décès. Deux autres patients sous dabigatran ont interrompu leur traitement AOD suite à une diminution de leur fonction rénale. Au final seulement 2 patients sous rivaroxaban et digoxine sur les 6 ont continué leur traitement par AOD. Ce faible effectif ne permet pas de conclure à l'existence ou non d'un risque d'interaction, en revanche ces résultats mitigés justifient une plus grande attention sur cette interaction et la réalisation d'une étude à plus grande échelle. Pour le moment il existe une seule étude de stade I sur une vingtaine d'hommes jeunes en bonne santé après une seule dose d'AOD (54).

3.3.6. Information thérapeutique

Si l'absence de surveillance biologique facilite la prise de ces nouveaux médicaments, la surveillance des symptômes hémorragiques et du bon suivi du traitement par le patient est indispensable. Le rôle des professionnels de santé est donc d'alerter les patients sur les précautions à prendre.

76% des patients ont cependant déclaré ne pas avoir été informé sur leur AOD quand ils sont seulement 52% des professionnels à avouer ne pas l'avoir fait. Les professionnels sont donc moins nombreux à admettre qu'ils n'ont pas informé le patient, cela s'explique par l'aspect déclaratif des réponses, elles ne sont ni justifiables ni objectives.

On peut aussi considérer aussi que l'information n'est pas vue de la même manière du point de vue du patient et du pharmacien/médecin. L'éducation thérapeutique n'est pas

encore appliquée officiellement aux AOD à l'hôpital ou en ville, bien que certains services s'efforcent de sensibiliser chaque patient à leur nouveau traitement avant leur sortie.

On remarque aussi que 28% des professionnels ne savaient pas si le patient avait été informé, signe d'un défaut de proximité avec le patient.

C'est en orthopédie qu'on trouve le plus de patient non informés (76,2% des patients de chirurgie) mais la convalescence étant souvent prise en charge par des aides et la courte durée de prise peuvent motiver ce défaut d'information. Dans le service de Court Séjour Gériatrique ce taux plafonne à 100% mais cela est facilement explicable par les maigres conditions d'autonomie et de compréhension des patients de gériatrie.

3.4. Difficultés rencontrées lors de l'étude

➤ Recrutement des patients

Le quota de patients à inclure a été fixé à 50 au début de l'étude, cependant les prescriptions étant beaucoup plus importantes en orthopédie, l'inclusion a été arrêtée à 25 patients soit la moitié de la population de l'étude. En revanche pour les indications des ACFA et des thromboses, son utilisation n'est pas recommandée par l'ANSM en première intention et le nombre d'hospitalisations est bien moins important. Finalement le recrutement du nombre de patients suffisants a nécessité 5 mois contre 3 mois prévus à l'origine.

➤ *Le premier contact avec le patient hospitalisé*

L'approche du patient hospitalisé a été une réelle difficulté au début de l'étude, enquêtrice non expérimentée, j'ai dû interroger un certain nombre de patients pour récupérer les coordonnées de leur médecin/pharmacien et donc les informer de l'étude en cours au sujet de leur nouveau traitement. Les premiers temps, les patients se sont inquiétés à l'annonce de mon discours, me questionnant sur ces AOD et sur leur fiabilité. Après de longues explications et quelques refus, j'ai dû modifier mon discours, plus complet, ne pas mentionner le terme « nouveau médicament » qui était mal reçu, et être plus rassurante. A force d'entretiens la prise de contact a été beaucoup plus facile et les patients bien plus compréhensifs.

La deuxième difficulté a été de rester évasive sur ces nouveaux médicaments, de ne pas faire d'entretiens pharmaceutiques qui devaient être évaluée a posteriori. Mais les patients étaient très curieux au sujet de leur nouveau traitement et de nombreuses questions m'étaient posées, notamment en chirurgie où les patients n'avaient parfois pas été mis au courant de leur nouveau traitement. J'ai répondu aux questions des patients de façon générale, je leur ai expliqué l'intérêt et l'indication des AOD. En revanche je leur ai vivement conseillé de poser toutes leurs questions à leur pharmacien d'officine ou à leur médecin. Finalement cela a été difficile pour moi d'être purement observatrice et de ne pas interférer dans l'éducation du patient et ne pas répondre à ses inquiétudes.

➤ *Le contact avec les pharmaciens de ville et le suivi*

Si le but de cette étude était de correspondre avec le pharmacien d'officine en priorité, seuls 24% des pharmaciens ont été en mesure de nous aider.

Plusieurs cas ont en effet nécessité l'appel du médecin traitant ou même du patient :

- Le patient n'a pas pu nous communiquer le nom ou l'adresse de sa pharmacie référente, ou les coordonnées de son médecin traitant ;
- Les coordonnées fournies par le patient se sont avérées insuffisantes ou erronées.
- Le pharmacien ou le médecin n'est pas en mesure de nous transmettre les informations, par refus ou par manque d'informations sur le patient.

Cependant si le suivi a été plus compliqué que prévu, le contact a été extrêmement facile avec les médecins et les pharmaciens de ville, et leur collaboration quasiment systématique.

3.5. Forces de l'étude

➤ Étude en vie réelle

Les patients ont été sélectionnées de façon aléatoire et sans distinction d'âge, de sexe, de poids ou de pathologies associées pour pouvoir étudier le profil en vie réelle des patients sous AOD.

➤ Comparaison entre AOD

L'étude fait apparaître plusieurs AOD, le rivaroxaban et le dabigatran, au lieu d'un seul.

➤ *Liaison hôpital-ville*

L'étude EVRAD fait intervenir les pharmaciens de ville et le médecin traitant pour une meilleure collaboration hôpital-ville et un suivi des patients hors de l'univers hospitalier.

3.6. Limites de l'étude

➤ *L'échantillon de patients*

Le nombre de patients inclus étant faible, l'étude n'est pas représentative de la population générale.

➤ *Biais d'interprétation*

Les résultats de l'étude sont essentiellement de sources déclaratives donc l'interprétation peut être affectée.

➤ *Absence de groupe témoin*

Aucun groupe témoin sous anticoagulant référent n'a été étudié dans ce travail. Cela aurait pu être intéressant de comparer nos résultats à des données obtenues dans les mêmes conditions avec d'autres médicaments tels que des AVK ou des HBPM.

➤ *Absence de cadre réglementant l'éducation thérapeutique*

En ce qui concerne les AOD, aucun cadre juridique n'entoure les entretiens médicaux ou pharmaceutiques et toutes les données récoltées sont de sources déclaratives

de la part du patient ou des professionnels de santé. Les résultats obtenus sont d'ailleurs explicites avec 24% de patients dit informés contre 48% selon les médecins et pharmaciens. L'hétérogénéité de ces réponses montre une divergence entre les patients et professionnels sur la définition d'« information ». Cette situation mérite donc d'être éclairée et les professionnels sensibilisés à ce manque de communication. L'entretien pharmaceutique devrait voir le jour prochainement mais leur rémunération n'est pas encore établie.

Notre choix a été d'évaluer l'éducation thérapeutique des patients en vie réelle, nous n'avons pas centré notre travail sur la mise en place de l'entretien pharmaceutique sur les AOD à l'hôpital car cela avait été traité par ailleurs par l'étude ÉPOPÉE (Étude Pilote d'évaluation de l'intérêt de l'Observation Pharmaceutique comme outil d'Éducation thérapeutique et d'Expertise pharmaceutique) (55).

➤ *Le rôle du Pharmacien d'officine effacé lors de l'étude*

Parmi les patients dont le suivi a été réalisé en ville, dans seulement 28% des cas, le pharmacien d'officine a suffi pour réaliser le suivi, presque autant que le médecin (25%) et c'est finalement le patient qui a été sollicité le plus à 35%. Hors dans cette étude, le choix du contact avec la pharmacie de ville était privilégié. Cela montre un manque de proximité entre la pharmacie de ville et le patient sorti d'hôpital.

➤ *La sous-estimation des effets indésirables.*

Si les effets indésirables non graves sont rarement rapportés auprès du médecin, l'avis du pharmacien est souvent sollicité sur ces symptômes seulement lorsqu'ils deviennent gênants ou handicapants pour le patient. La majorité des entretiens ayant eu lieu avec le pharmacien, ces symptômes indésirables communs seraient donc sans doute

sous-évalués. En revanche un certain nombre de patients ont été contactés par téléphone, sur ces 15 personnes, 3 ont affirmés avoir eu des effets indésirables soit 20% des patients interrogés, contre seulement 14% sur l'ensemble de la population de l'étude.

3.7. Bilan de l'étude

En réalité plus âgé ou plus féminin, le profil type des patients sous AOD dans l'étude EVRAD diffère de ceux des études cliniques. Cette différence est d'autant plus marquée en chirurgie orthopédique avec un taux jusqu'à 17 fois plus élevé d'antécédents thrombotiques.

Le nombre de décès et d'hospitalisations observés ont été plus nombreux dans cette étude et notamment dans les indications hors orthopédiques telle que l'ACFA, cependant la fréquence des effets indésirables est moins élevée que dans les essais cliniques. Dans le groupe de patients sous dabigatran cette fréquence est même nulle puisqu'aucun effet indésirable n'a été rapporté mais rappelons que l'échantillon de patients sous dabigatran est de dix personnes seulement. Les hémorragies tant redoutées ont rarement été décrites avec un seul cas de saignement sévère situé au niveau digestif et résolu à l'arrêt du traitement.

Le rivaroxaban, commercialisé il y a six ans, est aujourd'hui l'AOD le plus prescrit en France, cela se confirme dans cette étude avec 80% des prescriptions d'AOD. Dans sa première indication en prévention des accidents thrombotiques post-chirurgicaux en orthopédie ce taux grimpe à 96%. Si leur efficacité n'a pas pu être démontrée ici, leur sécurité semble correcte et les prescriptions suffisamment conformes aux recommandations de l'ANSM (74%) bien que la posologie du rivaroxaban soit fréquemment abaissée.

Aucune augmentation du taux d'effets indésirables ou d'hémorragies n'a été observée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Un taux élevé de décès (25%) et d'hospitalisation (75%) chez les patients en stade 2 a été relevé cependant. Le contexte multi pathologique et le risque de surmortalité dans cette population de patients peut expliquer ces résultats. Au niveau des interactions médicamenteuses, seuls les ISRS ont été reliés à une augmentation d'effets indésirables, dont un cas grave avec le rivaroxaban pourtant pas déconseillé dans la monographie, et la digoxine à un nombre élevé d'interruptions de traitements.

Enfin l'éducation autour de ces AOD manque cruellement, malgré un suivi clinique nécessaire et des précautions à connaître sur son traitement, une large majorité des patients (76%) affirme ne pas être informé sur ces médicaments.

3.8. Perspectives

Depuis leur commercialisation en 2008-2009, le nombre de prescriptions d'AOD a considérablement augmenté. Entre 2011 et 2013, l'augmentation a été de près de 500% passant de 0,1% des bénéficiaires du régime général à 0,6% ce qui laisse présager une autre hausse en 2014. Cette dernière année, 0,34% des bénéficiaires de la sécurité sociales ont été traités par du rivaroxaban contre 0,22% sous dabigatran, ce qui fait du rivaroxaban le deuxième anticoagulant oral le plus prescrit après la fluindione (environ 1,3%) seulement 4 ans après sa commercialisation. Début 2013, les AOD représentaient même 48% des primo-instaurations d'anticoagulants oraux (16).

Si les autorités considèrent aujourd'hui que le manque de données au long terme et le risque hémorragique doivent mettre en garde les prescripteurs au profit des AVK, des

chercheurs travaillent actuellement sur un antidote pour le PRADAXA®. Un fragment d'anticorps spécifique, l'idarucizumab a été d'ores et déjà testé sur un petit nombre de volontaires lors d'un essai clinique sur 145 hommes et les résultats semblent prometteurs. Une étude clinique de phase III en cours, REVERSE- AD, doit encore sortir avant de prétendre à une commercialisation (56) (57).

De nouveaux AOD pourraient aussi faire leur entrée dans le marché français d'ici quelques années. L'édoxaban, un inhibiteur du facteur Xa déjà commercialisé au Japon, serait en cours d'évaluation pour une demande d'AMM et le bétrixaban, un autre inhibiteur Xa, serait en phase de développement (32).

Avec le recul et de nouveaux antidotes, on pourra ainsi évaluer le danger de ces médicaments ou leur bonne tolérance.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle BLANCHARD Aude

Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ont été commercialisés il y a 5 ans en tant qu'espoir d'une nouvelle alternative aux AVK dont les nombreux accidents iatrogéniques représentent un véritable enjeu de santé publique. Mais le manque de recul, de contrôles biologiques et d'antidotes ont amené des doutes sur la sécurité de ces médicaments de plus en plus prescrits et c'est pourquoi étudier leur risque en vie réelle nous a semblé pertinent.

Nous avons ainsi suivi sur une période de 3 mois un groupe de 50 patients hospitalisés de juin à octobre 2013 au Groupement Hospitalier Lyon Sud et traités par un AOD. L'objectif de l'étude EVRAD a été de déterminer l'incidence des événements indésirables sous dabigatran ou rivaroxaban, les données descriptives des patients et des prescriptions et d'évaluer l'information faite auprès des patients par les professionnels de santé.

L'étude a permis de mettre en évidence chez les patients un profil physiopathologique plus à risque et une incidence des décès et des hospitalisations logiquement plus importante que dans les études cliniques. La fréquence des effets indésirables, y compris des hémorragies, est quant à elle moins élevée, voire même nulle pour le dabigatran. Leur sécurité semble donc satisfaisante avec une efficacité importante puisqu'aucun accident thrombotique n'a été rapporté. On constate par ailleurs que 76% des patients interrogés se disent non informés sur leur traitement anticoagulant, ce qui démontre une insuffisance des conseils et des entretiens sur ces médicaments, pourtant à risques graves.

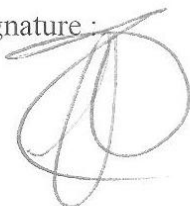
Finalement cette étude a montré le besoin de développer l'information et la communication sur les AOD auprès des patients à l'hôpital ou en ville. Elle m'a permis aussi d'approfondir mes connaissances sur ce sujet et de développer un meilleur contact avec les patients mais aussi avec d'autres professionnels de santé, médecins, infirmières ou pharmaciens, que j'ai pu contacter.

En constante hausse depuis leur commercialisation, les AOD détrônent petit à petit les AVK. En 2013, le rivaroxaban se plaçait à la seconde place des anticoagulants oraux les plus prescrits, derrière la fluindione. Avec plus de recul sur le long terme, un suivi renforcé et l'arrivée prochainement d'un antidote pour le dabigatran, les AOD pourraient ainsi espérer affirmer leur place dans les traitements anticoagulants.

Le Président de la thèse,


Nom : *C. Ributel*

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **28 FEV. 2015**

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

Bibliographie

- (1) ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. Juillet 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf, consulté le 01/07/2013
- (2) Gouaut-Heilmann M. Aide-mémoire d'hémostase. 2^{ème} éd. Paris : Flammarion ;2006
- (3) Sié P. Physiologie et sémiologie de l'hémostase. http://www.medecine.upstlse.fr/pcem2/cardio_vasc/Physiologie%20et%20semiologie%20de%20l%20hemostase.pdf, consulté le 20/06/2013
- (4) Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F. Hématologie (Tome 1). Paris : Ed. Ellipses ; 1994
- (5) Dictionnaire Vidal. 89e éd. Paris : Ed. du Vidal, 2013, 1827-1832 p
- (6) Péters P, Defraigne JO, Gothot A. Anticoagulants oraux : nouveaux horizons. Rev Med Liège 2012; 67 : Synthèse 2012 : p37-44
- (7) Hainaut P. Nouveaux anticoagulants évolution ou innovation. http://www.uclmontgodinne.be/files/PhilippeHainautNouv_anticoaginaugurationNTHC2011.pdf, consulté le 01/07/2013
- (8) Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. 2010 Jun;103(6): 1116-27.
- (9) Walenga JM et Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. J Clin Pharmacol 2010; 64: 956–67
- (10) Sié P. et Gouin-Thibault I. Rivaroxaban et tests de biologie médicale V1. http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT.pdf, consulté le 10/07/2013
- (11) Open drug database. Information professionnelle sur Xarelto®.

- <http://ch.oddb.org/fr/gcc/fachinfo/reg/58728/chapter/kinetic/currency/EUR>, consulté le 10/07/2013
- (12) Drug Bank. Rivaroxaban. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB06228>, consulté le 10/07/2013
- (13) EMA. Annexe I: résumé des caractéristiques du produit ; ELIQUIS® http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf, consulté le 11/07/2013
- (14) PRADAXA® (Dabigatran Etexilate Mesylate) Product Information. Ridgefield, DC, USA: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; 2011
- (15) ANSM. PRADAXA : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant - Point d'information. 17 janvier 2013.
- (16) ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux, synthèse et surveillance, Avril 2014. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0), consulté le 04/09/2014
- (17) EMA. Annexe I: résumé des caractéristiques du produit ; XARELTO® http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf, consulté le 30/07/2013
- (18) Schulman S, Kearon C, Kakkar A, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. (RE-MEDY et RE-SONATE)
- (19) Hurlen M, Adelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med. 2002; 347: 969–974.
- (20) Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopes R, Hylek E, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ARISTOTLE). N Engl J Med. 2011 ; 365 (11) 981-92
- (21) Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY59-7939) – an oral,

direct Factor Xa inhibitor – has no clinically relevant interaction with naproxen. Br J Clin Pharmacol 2007; 63:469–76.

- (22) HAS. Commission de la transparence sur le rivaroxaban : AVIS du 14 mars 2012 « prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire ».
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf, consulté le 28/08/2013
- (23) HAS. Commission de la transparence sur l'apixaban : AVIS du 18 janvier 2012 «Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.» http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/eliquis_18012012_avis_ct11097.pdf, consulté le 25/09/2013
- (24) HAS. Commission de la transparence sur le dabigatran : AVIS du 29 février 2012 «prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque». http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf , consulté le 25/09/2013
- (25) Bristol-Myers Squibb. ELIQUIS® (apixaban) Approved in Europe for Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. <http://news.bms.com/press-release/financial-news/ELIQUISapixaban-approved-europe-prevention-stroke-and-systemic-embolism>, consulté le 25/09/2013
- (26) HAS. Commission de la transparence sur le rivaroxaban : AVIS du 14 mars 2012 «Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récides sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte». http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_tvp_14032012_avis_ct11891.pdf, consulté le 25/09/2013
- (27) Medscape France. Pradaxa : l'EMA élargit ses indications aux TVP et EP.

<http://www.medscape.fr/voirarticle/3600560>, consulté le 05/09/2014

- (28) ELIQUIS : Extension d'AMM. Le moniteur des pharmacies. 2014 Aou 30 ; 3044 : p14
- (29) Medscape France. Avis favorable de l'Europe pour le rivaroxaban en post-SCA. <http://www.medscape.fr/cardiopathies/articles/1521393/>, consulté le 22/03/2014
- (30) Jessica L, Braunwald E, Wiviott S, Bassand JP, Bhatt D, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012 Jan 5;366(1):9-19
- (31) AFSSAPS. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. Point d'information d'Avril 2012.
- (32) Biniguier Eva. Anticoagulants Oraux Directs. Le moniteur des pharmacies. 2015;3066(224)
- (33) Rosencher N, Bonnet M, Sessler D. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. Anaesthesia 2007 Nov; 62(11):1154-60
- (34) Dictionnaire Vidal. 89e éd. Paris : Ed. du Vidal, 2013, 2607-2610 p
- (35) Dictionnaire Vidal. 89e éd. Paris : Ed. du Vidal, 2013, 738-740 p
- (36) Eriksson B, Borris L, Friedman R, Haas S, Huisman M, Kakkar A, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty (RECORD1). N Engl J Med 2008; 358:2765-2775
- (37) Kakkar A, Brenner B, Dahl O, Eriksson B, Mouret P, Muntz J. et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial (RECORD2). Lancet 2008; 5;372(9632):31-9.
- (38) Lassen M, Ageno W, Borris L, Lieberman J, Rosencher N, Bandel T, M, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty (RECORD 3). N Engl J Med. 2008 Jun 26;358(26):2776-86
- (39) Büller H, Prins M, Lensin A, Decousus H, Jacobson B, Minar E et al. Oral Rivaroxaban

- for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism (EINSTEIN PE). N Engl J Med. 2012 ; 366 (14) 1287-97.
- (40) Patel M, Mahaffey K, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation (ROCKET AF). N Engl J Med. 2011 ; 365 (10) 883-91.
- (41) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (RE-LY). N Engl J Med. 2009 ; 361 (12) 1139-51.
- (42) Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, Kurth A, van Dijk C, Frostick S et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007 ; 5 (11), 2178-85.
- (43) Stuart J, Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, Joyner C, Diener HC, Hart R, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation (AVERROES). N Engl J Med. 2011 ; 364(9) 806-17.
- (44) HAS. Commission de la transparence sur l'apixaban : AVIS du 18 janvier 2012 « Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. » http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/eliquis_18012012_avis_ct11097.pdf
- (45) Lecrubier A. Hémorragies sous nouveaux anticoagulants : que faire en attendant les antidotes ? <http://www.medscape.fr/voirarticle/3600693>, consulté le 11/07/2014
- (46) Laronce C. et Dupont A. L'anticoagulant Pradaxa inquiète les biologistes. [En ligne] Paris : France 3, 2013. 1 min 26. Disponible sur http://www.francetvinfo.fr/sante/video-des-biologistes-medicaux-alertent-sur-le-pradaxa-un-anticoagulant-qui-inquiete_416509.html, consulté le 22/09/2013
- (47) Le Parisien. Santé : trois médicaments anticoagulants dans le collimateur. <http://www.leparisien.fr/laparisienne/sante/sante-les-biologistes-alertent-sur-les-effets->

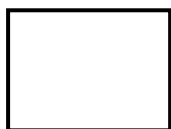
de-l-anticoagulant-PRADAXA-20-09-2013-3153383.php, consulté 20/09/2013

- (48) Thomas K. NY times. \$650 Million to Settle Blood Thinner Lawsuits. http://www.nytimes.com/2014/05/29/business/international/german-drug-company-to-pay-650-million-to-settle-blood-thinner-lawsuits.html?_r=0, consulté le 11/07/2014
- (49) Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS. et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2499-510
- (50) HAS. Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité. Communiqué du 26 janvier 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-daction-directe-nont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite, consulté le 16/02/2015
- (51) CNAMTS. Etude de l'Assurance Maladie sur l'utilisation des nouveaux anti-coagulants oraux – 27 novembre 2013
- (52) CNAMTS pour le projet NACORA « Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. ». Rapport du 23 juin 2014. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0), consulté le 25/06/2014
- (53) CNAMTS. Etude de l'Assurance Maladie sur l'utilisation des nouveaux anti-coagulants oraux – 27 novembre 2013. <http://ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/version/1/file/DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf>, consulté le 04/09/2014
- (54) Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W. Absence of Clinically Relevant Interactions Between Rivaroxaban — An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor — And Digoxin or Atorvastatin in Healthy Subjects. Journal of International Medical Research, Oct 2012 40(5): 1688-1707
- (55) Chamouard V, Catala O, Chaumard N, Cleve M, Coursier S, Girollet T et al. Expérience hospitalière de formation de formateurs et d'étudiants en 5AHU à la conduite d'entretiens pharmaceutiques. Congrès SFPC 2014, Grenoble.

- (56) Glund S, Stangier J, Schmohl M, De Smet M; Gansser D, Lang B et al. A Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Healthy Male Volunteers. Présentation orale #17765 le 18 November 2013 au American Heart Association's Scientific Sessions, Dallas, Texas, USA. http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/128/22_MeetingAbstracts/A17765, consulté le 18/08/14
- (57) Wood S. Dabigatran Antidote Gets FDA Okay for Faster Review. <http://www.medscape.com/viewarticle/827433>, consulté le 18/08/2014

Annexes

Annexe 1 : Fiche de recueil des données des patients



N° anonyme

Fiche Patient

Sous Anticoagulants Oraux Directs (1/2)

Identité : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date de naissance : / /

Clairance :

Age : | | | | ans

Sexe : Homme ☐ Femme ☐

Poids : | | | | kg

Taille : | | | | cm

Antécédents / motif d'hospitalisation :

Anticoagulant(s) prescrit(s) :Xarelto 10 mg ☐Eliquis 2,5 mg ☐Pradaxa 75 mg ☐Xarelto 15 mg ☐Pradaxa 110 mg ☐Xarelto 20 mg ☐Pradaxa 125 mg ☐

Posologie :

Durée prévue :

Date d'instauration : / /

Médecin/Service hospitalier :

Indication :☐ Instauration☐ Renouvellement☐ Prévention embolie systémique dans FA☐ Traitement TVP☐ Prévention MTEV post-opératoire dans :☐ Embolie pulmonairePTH ☐PTG ☐☐ Autre

Médecin traitant :

CP : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Tel : | | | | | | | | | | | | | | | |

Pharmacie affiliée :

CP : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Tel : | | | | | | | | | | | | | | | |

Mail : Fax : | | | | | | | | | | | | | | | |

Traitements :

	Nom, dosage	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication
Habituels						

Fiche Patient

Sous Nouveaux Anti-Coagulants Oraux (2/2)

[illegible]

Annexe 2 : Fiche de suivi des patients après 3 mois

Fiche de Suivi Patient

Sous Anticoagulants Oraux Directs

Après 3 mois (1/2)

Sexe : Homme ☐ Femme ☐

Durée prévue :

Motif : _____ Date : / /

Durée réelle :

Médecin/Service hospitalier :

L> Si non : Survenue d'évènements indésirables :

Date	Description	Gravité	Hospitalisation

Notion d'automédication au cours du ttt ? Oui ☐ Non ☐ NSP ☐

Fiche de Suivi Patient

Après 3 mois (2/2)

- **Education thérapeutique du patient et professionnels de santé**

A-t-il été hospitalisé durant le temps de son traitement ? Oui ☐ Non ☐ NSP ☐

Le patient est-il autonome ? Oui ☐ Non ☐ NSP ☐

L> Si non bénéficie-t-il d'une aide à domicile ? *Oui* ☐ *Non* ☐ *NSP* ☐

Des oublis constatés/rapportés ? Oui ☐ Non ☐ NSP ☐

A-t-il été informé/éduqué sur son traitement ? Oui ☐ Non ☐ NSP ☐

↳ Par qui ? ☐ Médecin ☐ Pharmacien ☐ Infirmière ☐ 5AHU ☐ Autre :

L> Quelles informations :

- **Traitements parallèles** (voir fiche patient)

Y a-t-il eu des modifications de traitements ? Oui ☐ Non ☐ NSP ☐

Si oui lesquels :

- **Correspondants**

☐ Médecin traitant : _____
 _____ Tel : _____

☐ Pharmacie affiliée : _____
 _____ Tel : _____

☐ Patient : Tel : |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|

Remarques :

**Annexe 3 : Tableau synthétique des données des patients
recueillies durant l'étude EVRAD à l'instauration du traitement**

N°	Nom	Pré-nom	Age	Sexe	Poids	Taille	IMC	Service	Clairance	Stade d'IR	AOD	Do-sage	Poso-logie	Durée (j)	Indication	Date d'ins-tauration	Renouvel-lement
1	DEV	An	63	F	85,4	1,68	30,3	SSR HG	110	0	Xarelto	20 mg	1/j	84	TVP	14/06/2013	Non
2	BIL	Ch	67	F	76	1,56	31,3	Ortho	93	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	11/07/2013	Non
3	BER	Mo	78	F	62	1,58	24,8	Ortho	87	1	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	15/07/2013	Non
4	CHA	Lu	82	H	74	1,66	26,8	SSR LS	166	0	Pradaxa	110 mg	2/j	NA	ACFA	07/08/2012	Oui
5	MIC	Ro	80	H	93	1,78	29,3	Med int	73	1	Xarelto	20 mg	1/j	NA	ACFA	03/07/2013	Non
6	MO	Pa	89	F	75,5	1,59	29,8	Med int	60	1	Xarelto	15 mg	2/j	84	TVP	02/07/2013	Non
7	GER	An	68	H	84	1,68	29,8	Nephro	52	2	Xarelto	20 mg	1/j	NA	ACFA	23/07/2013	Oui
8	FIO	Al	55	H	118	1,77	37,7	SSR HG	89	1	Xarelto	10 mg	1/j	28	PTG	10/07/2013	Non
9	ROC	Da	71	H	75	1,73	25,0	Ortho	82	1	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTG	18/07/2013	Non
10	LON	Fr	59	H	74	1,70	25,6	Ortho	98	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	18/07/2013	Non
11	TAR	Ch	63	F	63	1,60	24,6	Ortho	94	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	18/07/2013	Non
12	VIT	Fr	78	H	75	1,62	28,6	Ortho	83	1	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	18/07/2013	Non
13	PIL	Mo	71	F	64	1,65	23,7	SSR HG	165	0	Xarelto	20 mg	1/j	84	ACFA	22/07/2013	Non
14	POU	Pa	46	H	78	1,85	22,8	Ortho	115	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTG	24/07/2013	Non
15	CAN	Ro	81	H	73	1,65	26,8	Ortho	81	1	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	29/07/2013	Non
16	GAL	Jo	73	F	88	1,6	34,4	Ortho	96	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTG	29/07/2013	Non
17	AUB	Ma	89	F	57			SSR LS	88	1	Pradaxa	110 mg	2/j	NA	ACFA	26/07/2013	Non
18	BON	Yv	79	F	79	1,50	35,1	CSG	52	2	Pradaxa	110 mg	2/j	NA	ACFA	22/05/2013	Oui
19	BOE	Ma	80	F	57	1,48	26,0	CSG	88	1	Pradaxa	110 mg	2/j	NA	ACFA	03/09/2013	Non
20	ESP	Be	88	F	56	1,60	21,9	Pneumo	67	1	Xarelto	15 mg	1/j	NA	ACFA	20/09/2013	Oui
21	BIS	Ma	81	F	67	1,60	26,2	Chir gé-nérale	78	1	Pradaxa	110 mg	1/j	NA	ACFA	01/01/2013	Oui
22	CHA	He	86	H	88,9			Med int	61	1	Xarelto	15 mg	1/j	84	EP	20/09/2013	Non
23	VAL	Fe	84	F	83	1,60	32,4	SSR LS	63	1	Xarelto	10 mg	1/j	45	PTG	06/09/2013	Non
24	DUS	El	68	F	82	1,70	29,0	SSR LS	85	1	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	11/09/2013	Non

N°	Nom	Pré-nom	Age	Sexe	Poids	Taille	IMC	Service	Clairance	Stade d'IR	AOD	Do-sage	Poso-logie	Durée (j)	Indication	Date d'ins-tauration	Renouvel-lement
25	COC	El	66	F	64	1,67	22,9	Ortho	90	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	24/09/2013	Non
26	MAT	Al	39	F	46	1,48	21,0	Ortho	90	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTG	24/09/2013	Non
27	PET	Be	61	F	72	1,74	23,8	Ortho	90	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	25/09/2013	Non
28	PIL	Da	62	F	76	1,64	28,3	Ortho	90	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	25/09/2013	Non
29	TRE	Fr	75	H	92	1,71	31,5	Ortho	86	1	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	25/09/2013	Non
30	BAY	Ma	68	F	84	1,70	29,0	SSR HG	110	0	Pradaxa	75 mg	2/j	35	PTH	04/09/2013	Non
31	BER	Je	87	F	67	1,50	29,8	Pneumo	47	2	Xarelto	15 mg	1/j	NA	ACFA	04/10/2013	Oui
32	CHA	Be	71	H	88	1,73	29,4	Ortho	55	2	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	03/10/2013	Non
33	BAR	Jo	80	F	68	1,60	26,6	Ortho	70	1	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	02/10/2013	Non
34	POR	Ja	70	H	90	1,80	27,8	Ortho	90	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	03/10/2013	Non
35	MAR	He	61	F	100	1,50	44,4	Ortho	66	1	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTG	04/10/2013	Non
36	ROU	Ma	73	F	67	1,70	23,2	Ortho	89	1	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	03/10/2013	Non
37	SIM	An	82	F	71	1,60	27,7	Med int	82	1	Xarelto	20 mg	1/j	84	TVP	02/10/2013	Non
38	TUR	Je	89	F	56,6			Med int	65	1	Pradaxa	110 mg	2/j	NA	ACFA	29/08/2013	Oui
39	BRE	Ph	63	H	140	1,60	54,6	Endoc	66	1	Xarelto	20 mg	1/j	NA	ACFA	30/07/2013	Oui
40	ROL	Li	77	F	62	1,62	23,7	Med int	46	2	Xarelto	15 mg	2/j	NA	EP	05/10/2013	Non
41	HAU	Je	80	H	50,4	1,63	18,9	Nephro	59	2	Xarelto	10 mg	1/j	NA	ACFA	08/10/2013	Oui
42	BRA	Al	60	H	70	1,71	24,0	Ortho	90	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTH	15/10/2013	Non
43	ROC	Da	72	H	76	1,77	24,3	Ortho	90	0	Xarelto	10 mg	1/j	35	PTG	16/10/2013	Non
44	MOR	Je	78	H	40,2	1,68	14,3	Pneumo	90	0	Pradaxa	110 mg	2/j	NA	ACFA	12/10/2013	Oui
45	AUC	Jo	51	F	51			Med int	82	1	Xarelto	20 mg	1/j	NR	TVP	15/10/2013	Non
46	HAF	Zo	72	F	83	1,63	31,2	Endoc	76	1	Xarelto	20 mg	1/j	NA	ACFA	16/10/2013	Non
47	PEJ	Co	82	F	71	1,65	26,1	Pneumo	51	2	Pradaxa	110 mg	2/j	NA	ACFA	25/10/2013	Oui
48	AFO	Fr	40	H	115	1,75	37,6	SSR HG	90	0	Xarelto	20 mg	1/j	NA	ACFA	21/10/2013	Non
49	EST	Ge	66	F	86	1,57	27,7	Med int	84	1	Xarelto	15 mg	2/j	84	EP	22/10/2013	Non
50	ALA	Ma	74	H	86	1,76	27,7	Med int	30	2	Pradaxa	150 mg	2/j	NA	ACFA	26/10/2013	Oui

N°	Nom	Prénom	Sortie	ETP	HTA	Diabète type 2	Thrombo-embolies	Traitement	Traitement2	AAP	Conformité	Si non, Pourquoi ?
1	DEV	An	Non	NA	Non	Non	Non	ISRS			Oui	
2	BIL	Ch	Oui	Non	Oui	Oui	Non				Oui	
3	BER	Mo	Oui	Non	Oui	Non	Non			Kardegic	Oui	
4	CHA	Lu	Non	NA	Non	Non	Non				Oui	
5	MIC	Ro	Oui	Pharmacien	Non	Non	Non				Oui	
6	MO	Pa	Oui	Non	Oui	Non	oui	ISRS			Oui	
7	GER	An	Oui	Pharmacien	Oui	Oui	oui	Digoxine			Oui	
8	FIO	Al	Non	NA	Non	Non	Non				Non	Durée
9	ROC	Da	Oui	Non	Non	Non	Non	Naproxène			Non	Durée
10	LON	Fr	Oui	Non	Non	Non	Non	Naproxène		Kardegic	Oui	
11	TAR	Ch	Oui	Non	Non	Non	Non	Naproxène			Oui	
12	VIT	Fr	Oui	Non	Non	Non	Non	Naproxène		Kardegic	Oui	
13	PIL	Mo	Non	Pharmacie hôpital	Oui	Non	oui	Amiodarone			Oui	
14	POU	Pa	Oui	Non	Non	Non	Non				Non	Durée
15	CAN	Ro	Oui	Non	Non	Non	oui				Oui	
16	GAL	Jo	Oui	Non	Non	Non	Non				Non	Durée
17	AUB	Ma	Non	NA	Oui	Non	oui	Digoxine			Oui	
18	BON	Yv	Oui	Non	Oui	Non	oui	Amiodarone	ISRS	Kardegic	Oui	
19	BOE	Ma	Oui	Non	Oui	Non	Non	Amiodarone			Oui	
20	ESP	Be	Oui	NR	Non	Non	Non	Digoxine			Non	Sous dosage
21	BIS	Ma	Oui	Pharmacien	Oui	Oui	oui	Digoxine			Non	Sous dosage
22	CHA	He	Non	NA	Oui	Non	Non	ISRS		Kardegic	Non	Sous dosage
23	VAL	Fe	Oui	NR	Non	Non	Non				Non	Durée
24	DUS	El	Oui	Non	Oui	Non	oui	ISRS		Kardegic	Oui	
25	COC	El	Oui	Non	Non	Non	Non				Oui	
26	MAT	Al	?	Non	Oui	Non	Non	Naproxène			Non	Durée
27	PET	Be	Oui	Non	Non	Non	Non				Oui	

N°	Nom	Prénom	Sortie	ETP	HTA	Diabète type 2	Thrombo-embolies	Traitement	Traitement2	AAP	Conformité	Si non, Pourquoi ?
28	PIL	Da	Oui	Médecin	Non	Non	Non				Oui	
29	TRE	Fr	Oui	Non	Non	Non	Non				Oui	
30	BAY	Ma	Non	NA	Oui	Non	Non	Diltiazem			Oui	
31	BER	Je	Oui	Non	Non	Non	oui				Oui	
32	CHA	Be	Oui	NR	Oui	Non	Non				Oui	
33	BAR	Jo	Oui	Non	Non	Non	Non	Verapamil		Kardegic	Oui	
34	POR	Ja	Oui	Non	Oui	Oui	oui				Oui	
35	MAR	He	Oui	Pharmacien	Oui	Non	Non				Non	Durée
36	ROU	Ma	Oui	NR	Non	Non	Non	Naproxène			Oui	
37	SIM	An	Oui	NR	Oui	Oui	oui				Oui	
38	TUR	Je	Oui	NR	Oui	Oui	oui				Oui	
39	BRE	Ph	Oui	NR	Oui	Oui	Non	Digoxine	Diltiazem		Oui	
40	ROL	Li	Oui	NR	Oui	Non	Non			Kardegic	Non	Sous dosage
41	HAU	Je	Oui	Non	Oui	Non	oui	Naproxène			Non	Sous dosage
42	BRA	Al	Oui	Pharmacien	Oui	Non	Non				Oui	
43	ROC	Da	Oui	Non	Non	Non	Non				Non	Durée
44	MOR	Je	Oui	Non	Non	Non	Non				Oui	
45	AUC	Jo	Oui	Non	Non	Non	oui				Oui	
46	HAF	Zo	Oui	NR	Oui	Oui	Non				Oui	
47	PEJ	Co	Oui	Cardiologue	Oui	Non	Non	Digoxine			Oui	
48	AFO	Fr	Oui	Pharmacien	Non	Non	oui	Amiodarone			Oui	
49	EST	Ge	Oui	Non	Oui	Non	oui	Carbamazepine	Phénobarbital		Oui	
50	ALA	Ma	Oui	NR	Oui	Oui	oui	Amiodarone			Non	Sur dosage

**Annexe 4 : Tableau synthétique des résultats obtenus lors du
suivi des patients**

N°	Nom	Pré-nom	AOD	Indication	Date d'ins-tauration	Durée initiale (j)	Durée réelle (j)	Modifs durée	Inter-ruption du ttt	Date d'arrêt	Motif	En lien avec l'AOD ?	Si arrêt, quel ttt ?
1	DEV	An	Xarelto	TVP	14/06/2013	84	84	0	Non	15/09/2013			
2	BIL	Ch	Xarelto	PTH	11/07/2013	35	35	0	Non	15/08/2013			
3	BER	Mo	Xarelto	PTH	15/07/2013	35	35	0	Non	19/08/2013			
4	CHA	Lu	Pradaxa	ACFA	07/08/2012	NA	365	Raccourci	Oui	12/08/2013	Décès	Non	Néant
5	MIC	Ro	Xarelto	ACFA	03/07/2013	NA	NA	0	Non	-			
6	MO	Pa	Xarelto	TVP	02/07/2013	84	28	Raccourci	Oui	27/07/2013	Hémorragie	Oui	Aspirine
7	GER	An	Xarelto	ACFA	23/07/2013	NA	256	Raccourci	Oui	09/04/2014	Décès	Non	Néant
8	FIO	Al	Xarelto	PTG	10/07/2013	28	28	0	Non	05/08/2013			
9	ROC	Da	Xarelto	PTG	18/07/2013	35	35	0	Non	22/08/2013			
10	LON	Fr	Xarelto	PTH	18/07/2013	35	35	0	Non	22/08/2013			
11	TAR	Ch	Xarelto	PTH	18/07/2013	35	35	0	Non	22/08/2013			
12	VIT	Fr	Xarelto	PTH	18/07/2013	35	35	0	Non	22/08/2013			
13	PIL	Mo	Xarelto	TVP	22/07/2013	84	NA	Prolongé	Non	-			
14	POU	Pa	Xarelto	PTG	24/07/2013	35	35	0	Non	28/08/2013			
15	CAN	Ro	Xarelto	PTH	29/07/2013	35	35	0	Non	02/09/2013			
16	GAL	Jo	Xarelto	PTG	29/07/2013	35	35	0	Non	02/09/2013			
17	AUB	Ma	Pradaxa	ACFA	26/07/2013	NA	35	Raccourci	Oui	31/08/2013	Décès	Non	Néant
18	BON	Yv	Pradaxa	ACFA	22/05/2013	NA	NA	0	Non	-			
19	BOE	Ma	Pradaxa	ACFA	03/09/2013	NA	0	0	Oui	03/09/2013	IP	Oui	AVK
20	ESP	Be	Xarelto	ACFA	20/09/2013	NA	NA	0	Non	-			
21	BIS	Ma	Pradaxa	ACFA	01/01/2013	NA	228	Raccourci	Oui	19/08/2013	Fc rénale basse	Non	Xarelto
22	CHA	He	Xarelto	EP	20/09/2013	84	NA	Prolongé	Non	-			
23	VAL	Fe	Xarelto	PTG	06/09/2013	45	45	0	Non	21/10/2013			
24	DUS	El	Xarelto	PTH	11/09/2013	35	35	0	Non	16/10/2013			
25	COC	El	Xarelto	PTH	24/09/2013	35	35	0	Non	29/10/2013			
26	MAT	Al	Xarelto	PTG	24/09/2013	35	35	0	Non	29/10/2013			
27	PET	Be	Xarelto	PTH	25/09/2013	35	35	0	Non	30/10/2013			

N°	Nom	Pré-nom	AOD	Indication	Date d'ins-tauration	Durée initiale (j)	Durée réelle (j)	Modifs durée	Inter-ruption du ttt	Date d'arrêt	Motif	En lien avec l'AOD ?	Si arrêt, quel ttt ?
28	PIL	Da	Xarelto	PTH	25/09/2013	35	35	0	Non	30/10/2013			
29	TRE	Fr	Xarelto	PTH	25/09/2013	35	35	0	Non	30/10/2013			
30	BAY	Ma	Pradaxa	PTH	04/09/2013	35	35		Non	-			
31	BER	Je	Xarelto	ACFA	04/10/2013	NA	NA	0	Non	-			
32	CHA	Be	Xarelto	PTH	03/10/2013	35	35	0	Non	07/11/2013			
33	BAR	Jo	Xarelto	PTH	02/10/2013	35	35	0	Non	06/11/2013			
34	POR	Ja	Xarelto	PTH	03/10/2013	35	35	0	Non	07/11/2013			
35	MAR	He	Xarelto	PTG	04/10/2013	35	35	0	Non	08/11/2013			
36	ROU	Ma	Xarelto	PTH	03/10/2013	35	35	0	Non	07/11/2013			
37	SIM	An	Xarelto	TVP	02/10/2013	84	238	Prolongé	Non	30/05/2014			
38	TUR	Je	Pradaxa	ACFA	29/08/2013	NA	NA	0	Non	-			
39	BRE	Ph	Xarelto	ACFA	30/07/2013	NA	NA	0	Non	-			
40	ROL	Li	Xarelto	EP	05/10/2013	NA	146	Raccourci	Non	01/03/2014			
41	HAU	Je	Xarelto	ACFA	08/10/2013	NA	77	Raccourci	Oui	27/12/2013	Décès	Non	Néant
42	BRA	Al	Xarelto	PTH	15/10/2013	35	35	0	Non	19/11/2013			
43	ROC	Da	Xarelto	PTG	16/10/2013	35	35	0	Non	20/11/2013			
44	MOR	Je	Pradaxa	ACFA	12/10/2013	NA	NA	0	Non	-			
45	AUC	Jo	Xarelto	TVP	15/10/2013	NR	84	0	Oui	07/01/2014	Temporaire	Non	HBPM
46	HAF	Zo	Xarelto	ACFA	16/10/2013	NA	NA	0	Non	-			
47	PEJ	Co	Pradaxa	ACFA	25/10/2013	NA	165	Raccourci	Oui	10/04/2014	Fc rénale basse	Oui	AVK
48	AFO	Fr	Xarelto	ACFA	21/10/2013	NA	NA	0	Non	-			
49	EST	Ge	Xarelto	EP	22/10/2013	84	0	Raccourci	Oui	22/10/2013	IP	Oui	AVK
50	ALA	Ma	Pradaxa	ACFA	26/10/2013	NA	NR	0	Oui	NR	Temporaire	Non	HBPM

N°	Nom	Prénom	Ré- hospitalisation après 6 mois	Effets indési- rables notables	Si oui les- quels	Si oui lesquels (#2)	Gravité	Temps d'apparition (j)	Informations AOD	Personne con- tactée
1	DEV	An	NA	Non					NA	Interne service
2	BIL	Ch	Non	Non					Non	Pharmacien
3	BER	Mo	Non	Non					Non	Pharmacien
4	CHA	Lu	NA	NR					NA	Médecin
5	MIC	Ro	Non	Oui	Hématurie		Consultation	23	Pharmacien	Médecin + Ph
6	MO	Pa	Oui	Oui	Anémie	Mélénas	Hospitalisé	25	Non	Médecin + Ph
7	GER	An	Oui	Non					Pharmacien	Pharmacien
8	FIO	Al	NA	Non					NA	Interne service
9	ROC	Da	Non	Non					Non	Pharmacien
10	LON	Fr	Non	Non					Non	Pharmacien
11	TAR	Ch	Non	Non					Non	Médecin + Ph
12	VIT	Fr	Non	Non					Non	Pharmacien
13	PIL	Mo	Non	Non					Pharmacie hôpital	Pharmacien
14	POU	Pa	Non	Non					Non	Patient
15	CAN	Ro	Oui	Non					Non	Médecin
16	GAL	Jo	Non	Non					Non	Médecin
17	AUB	Ma	NA	NR					NA	0
18	BON	Yv	Oui	Non					Non	Patient
19	BOE	Ma	Non	NA					Non	0
20	ESP	Be	Oui	Non					NR	Médecin
21	BIS	Ma	Oui	Non					Pharmacien	Pharmacien
22	CHA	He	NA	Non					NA	Infirmière
23	VAL	Fe	Non	Non					NR	Médecin
24	DUS	El	Non	Oui	Oedèmes		Non grave	0	Non	Patient
25	COC	El	Non	Non					Non	Patient
26	MAT	Al	Non	Non					Non	Patient

N°	Nom	Prénom	Ré- hospitalisation après 6 mois	Effets indési- rables no- tables	Si oui lesquels	Si oui les- quels (#2)	Gravité	Temps d'apparition (j)	Informations AOD	Personne con- tactée
27	PET	Be	Non	Non					Non	Médecin + Ph
28	PIL	Da	Non	Non					Médecin	Patient
29	TRE	Fr	Non	Non					Non	Patient
30	BAY	Ma	NA	Non					NA	Interne service
31	BER	Je	Oui	Non					Non	Médecin
32	CHA	Be	Non	Non					NR	Pharmacien
33	BAR	Jo	Non	Non					Non	Médecin
34	POR	Ja	Non	Oui	Oedèmes		Non grave	0	Non	Patient
35	MAR	He	Oui	Non					Pharmacien	Médecin + Ph
36	ROU	Ma	Non	Non					NR	Pharmacien
37	SIM	An	Oui	Non					NR	Patient
38	TUR	Je	Oui	Non					NR	Patient
39	BRE	Ph	Oui	Non					NR	Médecin
40	ROL	Li	Non	Oui	Gingivorragie		Non grave	23	NR	Pharmacien
41	HAU	Je	Oui	Non					Non	Médecin
42	BRA	Al	Non	Non					Pharmacien	Pharmacien
43	ROC	Da	Non	Non					Non	Patient
44	MOR	Je	Oui	Non					Non	Patient
45	AUC	Jo	Non	Oui	Diarrhées		Non grave	NR	Non	Patient
46	HAF	Zo	Oui	Oui	Anémie	Hémoptysie	Consultation	37	NR	Médecin
47	PEJ	Co	Oui	Non					Cardiologue	Patient
48	AFO	Fr	Non	Non					Pharmacien	Patient
49	EST	Ge	Oui	NA					Non	0
50	ALA	Ma	Oui	Non					NR	Médecin

**Annexe 5 : Document à destination des professionnels de santé sur
les recommandations des AOD et un résumé de l'étude EVRAD**

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Fiche d'information pour professionnels de santé

« Bonjour,

Dans le cadre de ma thèse de doctorat en pharmacie, je m'intéresse aux **nouveaux anticoagulants oraux**, aujourd'hui appelés **AOD** (Anticoagulants Oraux Directs).

Je souhaite principalement m'informer sur le suivi des patients en ville après leur hospitalisation à travers l'observance du traitement et la survenue possible d'événements indésirables. Le rôle du médecin généraliste et du pharmacien grâce à votre expérience et votre proximité me paraît essentiel dans cette démarche.

Vous trouverez dans ce support un **rappel synthétique des recommandations** dans la prise en charge des AODs.

En espérant vous apporter des informations pratiques et utiles et pouvoir compter sur votre coopération très précieuse »

Aude BLANCHARD

Etudiante en Pharmacie

Qui sont-ils ?

- ➔ **XARELTO®** Rivaroxaban Comprimés pelliculés 10 mg ; 15 mg ; 20 mg
- ➔ **ELIQUIS®** Apixaban Comprimés pelliculés 2,5 mg
- ➔ **PRADAXA®** Dabigatran Gélules 75 mg ; 110 mg ; 150 mg

Quelles indications/ Schéma thérapeutique ?

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Prévention des MTEV en chirurgie orthopédique	10 mg/j 6-10h après la chirurgie	110 mg /j 1-4h après chirurgie puis 110 mg x 2 /j (75mg si DFG < 50)	2,5 mg x 2/j 12-20h après la chirurgie
PTG	15 jours	10 jours	10-14 jours
PTH	5 semaines	28-35 jours	32-38 jours
Prévention des AVC en cas de FA non vasculaire	20 mg/j (15 mg/j si DFG < 50 ml/min)	110-150 mg x 2/j	5 mg x 2/j (2,5 mg x 2/j si DFG < 50 ml/min)
Traitement des TVP et prévention secondaire de récurrence de MTEV	15 mg x 2/j 3 semaines puis 20mg 1/j	HBPm au moins 5 jours puis 150 mg x 2/j AMM en attente	10 mg x 2/j 7 jours puis 5 mg x 2/j AMM en attente

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

FA : Fibrillation Auriculaire

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

PTG : Prothèse Totale du Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

Quel suivi thérapeutique ?

Il n'y a pas de suivi biologique de routine.

Attention les tests classiques sont modifiés sans corrélation avec leur efficacité.

Surveiller en revanche :

- ➔ Les signes cliniques hémorragiques occultes (hypotension, pâleur, asthénie, dyspnée, tachycardie) et les saignements
- ➔ S'assurer d'une surveillance rénale (Cockcroft) régulière (>1 fois/an)
- ➔ Survenue de troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées)
- ➔ En cas de risque hémorragique élevé, ou de suspicion de surdosage/thrombose/hémorragie, surveiller le niveau d'anticoagulation en milieu spécialisé hospitalier.

Quelles précautions ?

Patients à risques nécessitant une surveillance clinique accrue, notamment des signes de surdosage :

-▶ Patient âgé (le risque hémorragique augmente avec l'âge)
-▶ Insuffisance rénale modérée
-▶ Faible poids corporel (< 50 kg) .

Quelles contre-indications ?

- Saignements et troubles de l'hémostase
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie ou à un risque hémorragique
- Grossesse/allaitement
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min pour Dabigatran ; < 15 ml/min pour Rivaroxaban et Apixaban).

Quelles interactions ?

Interactions	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Augmente la concentration des AOD	Ciclosporine, tacrolimus, itraconazole, kétoconazole, dronédarone	Itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole, diltiazem, naproxène, dronédarone	
Diminue la concentration des AOD	Amiodarone, vérapamil, quinidine , inhibiteurs de protéase (VIH)		
Augmente le risque hémorragique	Rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis, charbon actif		
	Tout autre anticoagulant , antiagrégants plaquettaires, AINS et Aspirine (Attention à l'automédication !)		
	ISRS et IRSNA		

En gras, les contre-indications

SRS : Inhibiteurs Sélectif de la Recapture de Sérotonine

RSNA : Inhibiteurs de la Recapture de Sérotonine et de NorAdrénaline

Quels effets indésirables ?

- Peu fréquent : Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie
- Rare : Allergies, prurit

Quelle conduite adopter en cas d'oubli ?

Le comprimé oublié peut-être pris si l'oubli est constaté :

- ➔ Jusqu'à 6 h avant la dose suivante pour le dabigatran
- ➔ Le jour prévu de la prise pour le rivaroxaban et l'apixaban

Ce délai dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise, la dose suivante sera prise à l'heure habituelle.


Gestion d'un relai AVK - $NACO$:

Arrêt des AVK | Débuter Xarelto® Ou Débuter Pradaxa®
INR < 3 | ou Eliquis® *INR < 2*



Quelle est la prise en charge en cas de chirurgie ou de geste interventionnel ?

- ➡ Risque hémorragique **faible** : arrêt 24 heures avant le geste, reprise 24 heures après le geste.
 - ➡ Risque hémorragique **modéré/élevé** : arrêt à J-5, délai de reprise selon la nature de l'intervention.
- Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine sera ou non réalisé suivant l'importance du risque thrombotique individuel.

 Hôpitaux de Lyon	Les Nouveaux Anticoagulants Oraux (AOD) : Fiche d'information pour professionnels de santé.	23/07/2013 Pages : 4
Rédigé par : Aude BLANCHARD, SAHU	Validé par : Amélie FAUDEL, pharmacien assistant, Claire GRANGE, médecin interniste PH	Approuvée par : Stéphanie PARAT, pharmacien PH

La Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BLANCHARD Aude

Étude en Vie Réelle des Anticoagulants oraux Directs (EVRAD) : suivi d'un groupe de 50 patients au Groupement Hospitalier Sud (GHS) à Lyon en 2013.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2015, 157 p.

RESUME

Dans le contexte de l'arrivée controversée il y a 6 ans des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) dont les risques hémorragiques semblent incertains, nous avons décidé de réaliser une étude sur ce risque en vie réelle ainsi que sur les données descriptives des patients et des prescriptions.

Nous avons ainsi suivi sur une période de 3 mois un groupe de 50 patients hospitalisés au Groupement Hospitalier Lyon Sud entre juin et octobre 2013 et traités par un AOD. L'étude EVRAD n'a pas mis en évidence une fréquence d'effets indésirables, y compris d'hémorragies, supérieure aux études cliniques, elle serait même moins élevée. Leur sécurité semble donc satisfaisante avec une efficacité importante puisqu'aucun accident thrombotique n'a été rapporté. En revanche le taux de décès et d'hospitalisations serait plus important et certainement lié à un profil physiopathologique plus à risque, et notamment plus âgé, dans cette étude en vie réelle. Au niveau des interactions médicamenteuses, seuls les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine ont été reliés à une augmentation d'effets indésirables et la digoxine à un nombre élevé d'interruptions de traitements. On constate par ailleurs que l'encadrement et l'information autour de ces médicaments anticoagulants sont jugés insuffisants avec 76% des patients interrogés déclarant ne pas avoir été informés. En définitive l'étude EVRAD a permis de mettre en évidence le besoin de développer la communication et les entretiens sur les AOD auprès des patients à l'hôpital ou en ville, et notamment chez les personnes les plus fragiles.

MOTS CLES

Anticoagulants oraux directs
Pharmacologie clinique
Hémorragies
Effets indésirables

JURY

Mme RIOUFOL Catherine, Maître de conférences (Présidente du jury)
Mme FAUDEL Amélie, Pharmacien Assistant (Directeur de thèse)
Mme GRANGE Claire, Médecin Interniste, Praticien Hospitalier
Mme CHAMOUARD Valérie, Pharmacien Praticien Hospitalier
Mme REBEYROL Isabelle, Pharmacien d'Officine

DATE DE SOUTENANCE

30/03/2015

ADRESSE DE L'AUTEUR

106 cours Emile Zola, 69100 Villeurbanne