



**HAL**  
open science

# Les anticoagulants oraux directs : évaluation des connaissances théoriques et pratiques acquises par les étudiants en pharmacie au cours de leur cursus

Amandine Martins

## ► To cite this version:

Amandine Martins. Les anticoagulants oraux directs : évaluation des connaissances théoriques et pratiques acquises par les étudiants en pharmacie au cours de leur cursus. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01216220

**HAL Id: dumas-01216220**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01216220>**

Submitted on 15 Oct 2015

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

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

## AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2015

**LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : EVALUATION DES  
CONNAISSANCES THEORIQUES ET PRATIQUES ACQUISES PAR  
LES ETUDIANTS EN PHARMACIE AU COURS DE LEUR CURSUS.**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

**M<sup>lle</sup> MARTINS Amandine**

Née le 18/12/1990 à CHAMBÉRY (73)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE\*

Le 12 Octobre 2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Benoit ALLENET, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Grenoble,  
et Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble.

Directeur de thèse :

M. Etienne BRUDIEU, Praticien Hospitalier à la Pharmacie à Usage Intérieur du CHU de  
Grenoble.

Membres :

Mme Delphine ALDEBERT, Vice Doyen de l'U.F.R de Pharmacie de Grenoble.

M. Marc ROMEO, Pharmacien d'officine.

*\*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux  
opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70  
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER [Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr)

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**  
Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2014-2015**

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoît	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoît	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

DOMAINE DE LA MERCI  
 38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
 TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
 FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER [Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr)

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF- CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

DOMAINE DE LA MERCI  
 38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
 TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
 FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER [Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr)

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

- \*\* D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »  
 D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »  
 D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)  
 D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »  
 D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »  
 D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche Institut  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
 et de Cognition et Ontogenèse »  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse  
 IPB : Institut de Biologie et de Pathologies  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 JR : Jean Roget  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MCU : Maîtres de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens  
 Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeurs des Universités  
 PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la  
 Modélisation  
 UMR : Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

## Remerciements

**A Monsieur Benoit ALLENET**, je vous remercie d'avoir accordé du temps à la lecture de mon travail, et de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez recevoir le témoignage de ma gratitude.

**A Monsieur Etienne BRUDIEU**, je tiens sincèrement à vous remercier d'avoir accepté de diriger ma thèse, de m'avoir laissé une grande autonomie dans sa rédaction. Je vous remercie également pour votre disponibilité et pour le temps que vous avez consacré à ce travail, vos précieux conseils ainsi que pour vos encouragements qui m'ont permis de mener à bien ce projet. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance.

**A Madame Delphine ALDEBERT**, Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury suite à notre rencontre. Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ma thèse, et pour l'intérêt porté à cette dernière. Recevez ici le témoignage de mon profond respect.

**A Monsieur Marc ROMEO**, je te remercie d'avoir accepté sans hésitation de juger ce travail, et de m'avoir inculqué très tôt les valeurs et les réflexes indispensables au métier de pharmacien durant mes stages en officine. Merci pour cette stimulation permanente qui m'a incitée à donner le meilleur de moi-même.

**Aux étudiants de la Faculté de Grenoble ayant participé à l'étude**, je vous remercie de m'avoir accordé un peu de votre temps afin de répondre à ce questionnaire.

**A Monsieur Salles et toute l'équipe de la Pharmacie Grand Pré** : Yvann, Marie, Christine, Justine, Antoine et Marie Gaëlle. Je vous remercie de m'avoir accueillie et de m'avoir formée à ce métier qui me plait tant. Merci pour votre gentillesse et pour tous ces bons moments passés ensemble.

**A mes parents, mon frère et mes grands-parents** : vous m'avez toujours soutenue et entourée tout au long de mes études. Merci pour vos encouragements, si je suis aujourd'hui pharmacien en devenir, c'est grâce à vous. Je tiens à remercier en particulier mes grands-parents : votre manie de mélanger les médicaments m'a très vite donné goût à l'éducation thérapeutique ! Merci à Romain, Pierre et Manon : sans vous la gestion d'EXCEL et des stats aurait été bien plus laborieuse pour moi.

**A mes amies d'enfance** : Anaïs, Fanny, Sybil, Léonore, Pauline. Je me souviens encore de nos vacances, nos fous rires, nos après-midis au lac, nos soirées et de toutes ces années insouciantes passées ensemble. Gardez ce grain de folie qui sommeille en vous encore longtemps !

**A mes amis de fac** : Marion, Mélanie, Robin, Claire, Maëlle, Léa, Solène, Alexandre, Louis-Clair, Mai An, Myriam, Chloé pour tous ces bons moments (studieux ou pas) que nous avons partagé. Les sorties ski, les soirées, les pendaions de crémaillères, les repas de Noël, les vacances au soleil, les après bronzette dans le parc, les apéros vin et fromage, les TP, les tutorats en votre compagnie ont égayé ces longues années d'études et j'espère que ça durera encore.

Je remercie également toutes les personnes présentes lors de cette soutenance.

# Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	6
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
Abréviations utilisées	11
Introduction	13
PARTIE I	15
Les Anticoagulants Oraux Directs (« AOD ») : état des lieux	15
1. Les différents Anticoagulants Oraux Directs sur le marché :	15
1.1. Contexte.....	15
1.2. Mode d'action.....	15
1.3. Indications .....	16
2. Les risques thromboemboliques et hémorragiques :	17
2.1. Facteurs de risque de thrombose.....	17
2.2. Principales pathologies nécessitant un traitement anticoagulant oral .....	18
2.3. Le score CHA2DS2-VASc .....	20
2.4. Le score HAS BLED .....	21
3. Comparaison AOD versus AVK :	22
3.1. Les AOD dans la FA : résultats des études cliniques.....	22
3.2. Comparaisons économiques .....	28
3.3. Service médical rendu (SMR) des anticoagulants oraux directs .....	31
4. Recommandations mondiales et européennes, guide pratique des AOD dans la FA :	32
4.1. Place des AOD dans la stratégie thérapeutique .....	33
4.2. Les contre-indications des AOD (4) .....	35
4.3. Pharmacocinétique et mode d'administration .....	35
4.4. Surveillance clinique et biologique des AOD.....	38
4.5. Rôle du pharmacien : les conseils aux patients sous AOD .....	38



4.5.1.	Conduite à tenir en cas d'oubli .....	39
4.5.2.	Que faire à l'officine en cas de saignement sous AOD ?.....	40
4.6.	Conduite à tenir en cas de chirurgie programmée.....	40
5.	Les zones d'ombres des AOD :	42
5.1.	Manque de suivi et prescriptions non conformes au RCP des médicaments .....	42
5.2.	Le plan de gestion des risques des AOD .....	42
5.3.	L'absence de suivi biologique .....	43
5.4.	Patients à risque hémorragique élevé.....	43
5.5.	Sources d'erreurs lors de la prescription ou de la dispensation .....	44
6.	Adaptation des doses à la fonction rénale et effets indésirables :	46
6.1.	Posologies selon le risque hémorragique.....	46
6.2.	Principaux effets indésirables des AOD.....	47
6.3.	Interactions médicamenteuses (4,28,50–52) :.....	48
7.	Avenir des AOD :	51
PARTIE II		52
Etude observationnelle : connaissances des futurs pharmaciens sur les AOD		52
1.	Matériel et Méthode :	53
1.1.	Type d'enquête.....	53
1.2.	Objectifs de l'étude .....	53
1.3.	Méthode .....	53
2.	Résultats :	55
2.1.	Réponses des étudiants de 6ème année.....	56
✓	Questionnaire Q0 .....	56
✓	Questionnaire Q2 .....	61
2.2.	Réponses des étudiants de 5ème année.....	67
✓	Questionnaire Q0 .....	67
3.	Discussion :	73
3.1.	Intérêts de l'étude : .....	73
3.2.	Biais et limites.....	74
3.3.	Interprétation des résultats.....	75

3.3.1. Comparaison Q0 et Q2 : étudiants de 6ème année.....	75
✓ Bilan du questionnaire Q0 : .....	75
✓ Bilan du questionnaire Q2 : évolution des connaissances des 6 <sup>èmes</sup> années et impact de la « fiche mémo » .....	78
3.3.2. Comparaison Q0 des 5 <sup>èmes</sup> années et 6 <sup>èmes</sup> années.....	83
CONCLUSION.....	86
Bibliographie.....	88
Annexes.....	93
Serment de Galien.....	109
Resumé.....	110

## Liste des tableaux

<u>Tableau 1 : les facteurs de risque de thrombose (9,10)</u> .....	p17.
<u>Tableau 2 : tableau comparatif AOD/AVK</u> .....	p26.
<u>Tableau 3 : durée de traitement pour la prévention des ETEV en post-chirurgie (4)</u> .....	p36.
<u>Tableau 4 : modalités d'administration d'ELIQUIS® en fonction des indications (4)</u> .....	p37.
<u>Tableau 5 : recommandations de l'ANSM en cas d'hémorragie majeure sous AOD (21)</u> ...	p41.
<u>Tableau 6 : indication et posologies des différents AOD selon l'indication (49)</u> .....	p45.
<u>Tableau 7 : classification des effets indésirables par AOD (4,28 p28, 44)</u> .....	p47.
<u>Tableau 8 : taux de réussite global pour chaque promotion</u> .....	p55.

## Liste des figures

<u>Figure 1 : voie extrinsèque de la coagulation et cibles pharmacologiques des AOD</u> .....	p16.
<u>Figure 2 : caractéristiques cliniques du score HAS BLED (14)</u> .....	p21.
<u>Figure 3 : pourcentage d'hémorragies intracrâniennes par an selon les AOD (11)</u> .....	p24.
<u>Figure 4 : coût de traitement des divers anticoagulants oraux en 2014 (3)</u> .....	p28.
<u>Figure 5 : évolution des effectif des patients débutant un traitement par AOD ou AVK, de 2011 à 2013 (3)</u> .....	p29.
<u>Figure 6 : évolution trimestrielle des ventes des AOD par rapport aux ventes totales des anticoagulants oraux de janvier 2008 à septembre 2013 (32)</u> .....	p30.
<u>Figure 7 : arbre décisionnel du choix de l'anticoagulant (3)</u> .....	p32.
<u>Figure 8 : répartition des étudiants en fonction du nombre de boîtes qu'ils ont dispensé entre le 01/12/14 et le 18/03/15</u> .....	p56.
<u>Figure 9 : illustration de la provenance des connaissances des 6<sup>èmes</sup> années sur les AOD au 18/03/15</u> .....	p57.
<u>Figure 10 : répartition des étudiants en fonction du nombre de boîtes qu'ils ont dispensé entre le 01/12/14 et le 29/05/15</u> .....	p61.
<u>Figure 11 : illustration de la provenance des connaissances des 6<sup>èmes</sup> années sur les AOD au 29/05/15</u> .....	p62.
<u>Figure 12 : Pourcentage de réussite par question de la promotion des 6<sup>èmes</sup> années aux questionnaires Q0 et Q2</u> .....	p66.
<u>Figure 13 : répartition des 5<sup>èmes</sup> années de pharmacie selon leur filière</u> .....	p67.
<u>Figure 14 : illustration de la provenance des connaissances des 5<sup>èmes</sup> années sur les AOD au 01/06/15</u> .....	p68.
<u>Figure 15 : pourcentage de réussite par question des 5<sup>èmes</sup> années au questionnaire Q0</u> .....	p72.

## Abréviations utilisées

**AAS** : Acide AcétylSalicylique.  
**AINS** : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens.  
**AIT** : Accident Ischémique Transitoire.  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.  
**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.  
**AOD** : Anticoagulants Oraux Directs.  
**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu.  
**AUC** : Area Under Curve (paramètre pharmacocinétique).  
**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral.  
**CCP** : Concentré de Complexe Prothrombinique.  
**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire.  
**CICr**: Clairance à la créatinine.  
**CNAM** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie.  
**CNAMTS**: Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.  
**CREPvAL-GRANTED** : Centre de Référence en Education thérapeutique des Pathologies vasculaire de l'Arc Alpin.  
**CYP 3A4** : Cytochrome P 3A4.  
**EMA** : European Medicines Agency.  
**EP** : Embolie Pulmonaire.  
**ES** : Embolie Systémique.  
**ESC** : European Society of Cardiology.  
**EDEV** : Evènement ThromboEmbolique Veineux.  
**FA** : Fibrillation Auriculaire.  
**FANV** : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire.  
**FDA** : Food and Drug Administration.  
**GIHP** : Groupe d'Intérêt pour l'Hémostase Péri-opératoire.  
**HAS** : Haute Autorité de Santé.  
**HTA** : HyperTension artérielle.  
**IC 95** : Intervalle de Confiance à 95%.  
**IDM** : Infarctus Du Myocarde.  
**INR** : International Normalized Ratio.  
**IRSNA** : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline.  
**ISRS** : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine.  
**JAMA** : Journal of the American Medical Association.  
**MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique des Intestins.  
**MTEV** : Maladie ThromboEmbolique Veineuse.  
**NACO** : Nouveau Anticoagulants Oraux.  
**NYHA** : New York Heart Association.  
**P-g** : Glycoprotéine P.

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.  
**RGO** : Reflux Gastro-Oesophagien.  
**RR** : Risque Relatif.  
**SCA** : Syndrome Coronarien Aigu.  
**SMR** : Service Médical Rendu.  
**TCA** : Temps de Céphaline Activée.  
**THS** : Traitement Hormonal Substitutif.  
**TP** : Temps de Prothrombine.  
**TQ** : Temps de Quick.  
**TVP** : Thrombose Veineuse Profonde.  
**UNCAM** : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie.  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine.  
**VS** : versus.

**cp** : comprimé.  
**j** : jour.  
**/j** : par jour.  
**2x/j** : deux fois par jour.  
**h** : heure.  
**kg** : kilogramme.  
**min** : minute.  
**ml** : millilitre.  
**mg** : milligramme.  
**ng** : nanogramme.  
**UI** : Unité Internationale.  
**<** : inférieur.  
**>** : supérieur.  
**≤** : inférieur ou égal.  
**≥** : supérieur ou égal.

## Introduction

Les anticoagulants sont des médicaments très largement prescrits de nos jours et disposent de nombreuses indications. Ils sont indispensables tant en préventif qu'en traitement curatif des pathologies thromboemboliques.

Ainsi, si les anti-vitamines K (AVK) ont largement démontré leur efficacité depuis de nombreuses années, ils demeurent néanmoins une classe thérapeutique à risque.

En effet, ils représentent la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène en France (1). Leur marge thérapeutique étroite, la contrainte du suivi biologique (INR) et leurs effets indésirables – notamment hémorragiques – ont fait voir le jour à des nouveaux anticoagulants oraux, appelés « NACO » ou « AOD » (Anticoagulants Oraux Directs).

Ces nouveaux médicaments développés par l'industrie pharmaceutique depuis 2008 furent présentés comme des thérapeutiques innovantes par rapport aux AVK, du fait de leur absence de suivi biologique en routine, de leur mode d'action plus ciblé, de leur posologie fixe et de l'inexistence d'interactions avec les aliments.

L'absence de suivi biologique en routine paraît en effet un atout pour garantir une meilleure adhésion du patient au traitement. Elle peut également être responsable d'une sous-estimation des risques perçus par les patients. En outre, certains d'entre eux jugent que l'absence de suivi biologique traduit un risque moins élevé avec ces nouveaux anticoagulants qu'avec les AVK. Cela ne doit pas amener à la banalisation de ces médicaments qui sont loin d'être anodins. De par leur risque hémorragique, ils doivent faire l'objet d'une prescription strictement conforme au cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) (2).

Par ailleurs, le faible recul dont nous disposons quant à ces nouveaux anticoagulants incite à la plus grande prudence des prescripteurs, mais aussi des pharmaciens, acteurs impliqués dans la veille sanitaire (via les notifications aux centres de pharmacovigilance) et dans la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

Les pharmaciens d'officine sont des acteurs majeurs de santé publique, ils demeurent pour les patients des professionnels de santé de proximité et accessibles 24h/24h, sans rendez-vous. Etant un des derniers maillons dans la chaîne de soin avant l'administration du médicament au patient, il est indispensable que les pharmaciens d'officine soient conscients de la vigilance dont ils doivent faire preuve lors de la dispensation de tels médicaments.

Ainsi, l'approche innovante de cette étude est d'évaluer les connaissances des étudiants en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie de Grenoble, sur les anticoagulants oraux directs. En effet, ces futurs acteurs de santé publique, en coopération avec les médecins et les réseaux de soins, ont une place primordiale dans la prise en charge globale des patients, la promotion de la qualité de la dispensation et surtout dans l'évolution future du métier de pharmacien d'officine.

L'analyse pharmaceutique des prescriptions, la dispensation, le conseil, l'éducation thérapeutique, la prévention, la gestion des interactions médicamenteuses (via le Dossier Pharmaceutique notamment), l'aide à l'adhésion au traitement, la réalisation de plans de prise et d'interventions pharmaceutiques sont le cœur de l'exercice officinal.

Les connaissances pharmacologiques (« savoir ») ainsi que les compétences pratiques indispensables à l'exercice du métier (« savoir-faire ») furent évaluées par le biais d'un questionnaire portant sur les AOD, et distribué à l'ensemble des étudiants en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie (filière officine) de la Faculté de Grenoble. Les étudiants de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie furent sollicités plus tard, afin de confronter leurs résultats à ceux des étudiants interrogés au préalable.

L'objectif de cette étude observationnelle étant de mettre en lumière les connaissances fondamentales qu'ont retenu les étudiants en fin de cursus, mais avant tout leur capacité à les mettre en pratique dans leur exercice quotidien, afin de garantir la sécurité du patient, de l'accompagner dans la gestion de son traitement, de prévenir ou gérer les effets indésirables liés aux AOD, et de lui fournir les clés pour gérer au mieux sa vie avec la maladie.

Ce travail est organisé en deux parties : tout d'abord nous dresserons un état des lieux sur les AOD, puis nous aborderons dans un deuxième temps la méthodologie de cette étude ainsi que les résultats obtenus.

Les résultats de cette étude amèneront à se questionner quant à l'utilisation en pratique des connaissances acquises tout au long du cursus pharmaceutique, et sur les possibilités d'évolution de la formation théorique dispensée à la faculté.



## PARTIE I

### Les Anticoagulants Oraux Directs (« AOD ») : état des lieux

#### 1. Les différents Anticoagulants Oraux Directs sur le marché :

##### 1.1. Contexte

Les anti-vitamines K (AVK) sont la première cause d'hospitalisation iatrogène en France, et représentent environ 13% des hospitalisations pour effet indésirable. On estime qu'entre 3000 et 4000 décès chaque année en France sont dus aux complications hémorragiques liées à un traitement par AVK (3). La prévention ou le traitement des maladies thromboemboliques demeurant un enjeu majeur de santé publique, une nouvelle classe pharmacologique a vu le jour : les Anticoagulants Oraux Directs ou « AOD », autrefois appelés « NACO » (Nouveaux Anticoagulants Oraux).

Depuis 2008, de nouveaux anticoagulants oraux ont fait leur apparition sur le marché des médicaments en France :

- **Pradaxa**<sup>®</sup> (Dabigatran étextilate) : 75 mg, 110 mg ou 150 mg ;
- **Xarelto**<sup>®</sup> (Rivaroxaban) : 10 mg, 15 mg ou 20 mg ;
- et **Eliquis**<sup>®</sup> (Apixaban) : 2,5 mg ou 5 mg.

L'edoxaban (anti Xa direct) est en cours d'évaluation de phase III en Europe, il est déjà disponible au Japon sous le nom de Lixiana<sup>®</sup>. Le betrixaban – un autre anti Xa direct – est en cours de développement aux États-Unis.

Moins contraignants de par leur absence de suivi biologique, l'absence d'interaction avec l'alimentation, leur demi-vie est plus courte que celle des AVK (de l'ordre de 8 à 14h, contre 31h pour le Previscan<sup>®</sup>) et leur action plus rapide (pic plasmatique atteint en 2h à 4h). Ils suscitent néanmoins la défiance des patients ou de certains prescripteurs quant à l'absence d'antidote, leur élimination rénale ou encore le faible recul sur ces médicaments.

##### 1.2. Mode d'action

Le Pradaxa<sup>®</sup> (Dabigatran étextilate) est une prodrogue inactive. Une fois absorbée, elle est transformée en Dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa). Il empêche la conversion du fibrinogène en fibrine soluble.

Le Xarelto<sup>®</sup> (Rivaroxaban) ainsi que l'Eliquis<sup>®</sup> (Apixaban) sont des inhibiteurs directs du facteur Xa : ils inhibent la formation de thrombine. Ils sont parfois appelés « xabans ».

Les différents facteurs de coagulation ciblés par les AOD sont représentés sur cette figure :

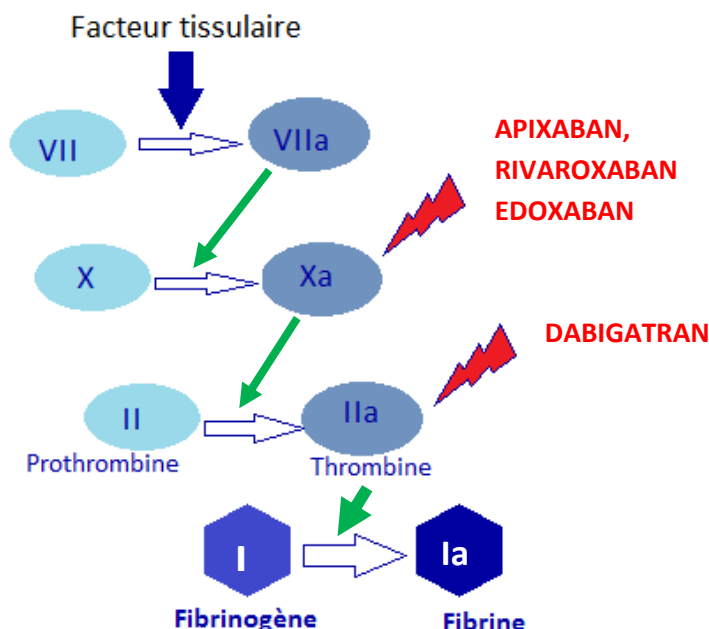


Figure 1 : voie extrinsèque de la coagulation et cibles pharmacologiques des AOD.

### 1.3. Indications

Ces AOD sont une alternative aux AVK dans certaines situations, et disposent de plusieurs indications (4) :

- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) :  
**Xarelto® 10 mg** (AMM en septembre 2008),  
**Pradaxa® 75 mg et 110 mg** (AMM en mars 2008),  
**Eliquis® 2,5 mg** (AMM en mai 2011).
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte :  
**Xarelto® 15 et 20 mg** (extension d'AMM accordée en novembre 2012).

Le Pradaxa® et l'Eliquis® sont maintenant disponibles dans cette indication, mais non remboursés à la date du 07 mars 2015.

L'agence européenne du médicament (EMA) a récemment rendu public un avis favorable pour le **Pradaxa®** (110 mg et 150 mg ; avis du 25 avril 2014) et l'**Eliquis®** (2,5 mg et 5 mg ; avis du 26 juin 2014) concernant cette extension d'indication (5–8).

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq$  75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA  $\geq$  II) ; diabète ; hypertension artérielle :  
**Xarelto® 15 et 20 mg** (extension d'AMM accordée en décembre 2011),  
**Pradaxa® 110 mg et 150 mg** (extension d'AMM accordée en août 2011),  
**Eliquis® 2,5 mg et 5 mg** (extension d'AMM accordée en novembre 2012).

## 2. Les risques thromboemboliques et hémorragiques :

### 2.1. Facteurs de risque de thrombose

Les principaux facteurs de risques de thrombose sont énoncés ci-dessous (9,10) :

Facteurs transitoires	Facteurs liés au patient	Facteurs liés à une pathologie	Facteurs modifiables
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alitement prolongé, immobilisation <math>\geq</math> 3 jours</li> <li>- Post chirurgie (surtout orthopédique, neuro chirurgie ou chirurgie pelvienne carcinologique)</li> <li>- Fractures (surtout membres inférieurs)</li> <li>- Grossesse et post-partum</li> <li>- Traumatisme de l'endothélium veineux (cathéter, chirurgie)</li> <li>- Voyages prolongés (longs trajets en avion, train...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge</li> <li>- Antécédent d'AVC/AIT ou de TVP/EP</li> <li>- Obésité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrillation Auriculaire (FA)</li> <li>- Hypertension artérielle (HTA)</li> <li>- Diabète</li> <li>- Insuffisance cardiaque décompensée</li> <li>- Cancer évolutif</li> <li>- Athérosclérose</li> <li>- Insuffisance veineuse chronique/ varices</li> <li>- Thrombophilie/ anomalie de la coagulation</li> <li>- Syndrome des antiphospholipides (= thrombophilie acquise).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabac</li> <li>- Contraceptifs œstro-progestatifs</li> <li>- THS de la ménopause</li> </ul>

Tableau 1 : les facteurs de risque de thrombose.

## 2.2. Principales pathologies nécessitant un traitement anticoagulant oral

### ➤ Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) :

D'origine ischémique ou hémorragique, l'AVC est d'apparition brutale et sa prise en charge précoce conditionne le pronostic et l'évolution des lésions. Il se traduit par une triade de signes cliniques :

- paralysie faciale, sourire asymétrique/déformé, trouble visuel...
- hémiparésie, faiblesse d'un bras ou d'une jambe
- trouble de la parole, de l'élocution.

Les AVC ischémiques sont les plus fréquents. L'embolie responsable de l'hypoperfusion cérébrale peut avoir plusieurs origines :

- ♦ Plaque d'athérome issue des carotides, des artères intracrâniennes...
- ♦ Thrombus se formant dans les oreillettes cardiaques, liée à une stase sanguine provoquée par un trouble du rythme : la fibrillation auriculaire ou « FA ».

On peut également citer l'accident ischémique transitoire (AIT) : il est passager et régresse spontanément. Il constitue pourtant un signe d'alerte à ne pas négliger, la récurrence étant la principale menace.

### ➤ La Fibrillation Auriculaire (FA) :

Il s'agit du trouble du rythme le plus fréquent, et concerne environ 2% de la population adulte en France (1). Le rythme accéléré (tachycardie) et irrégulier des oreillettes entraîne une stase veineuse, propice à la formation de caillots. La FA est souvent présente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, de l'hypertension artérielle, des valvulopathies, une hyperthyroïdie ou bien des troubles de la kaliémie (10). La principale complication thromboembolique de la FA est l'AVC. En effet, un AVC sur cinq est associé à la FA (11).

### ➤ L'infarctus du myocarde et ses complications :

Seuls les AVK (en relais des héparines) sont utilisés en prévention dans cette indication. Le Xarelto® 2,5 mg n'est pas encore commercialisé à ce jour dans l'indication : « prévention des événements athéromotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA), en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine ». L'EMA avait émis un avis favorable le 21 mars 2013 concernant cette extension d'AMM (12).

➤ **Le port de prothèses valvulaires cardiaques :**

Du fait de l'absence d'efficacité démontrée dans la prévention des thromboses de prothèses de valves, les AOD ne doivent pas être utilisés chez ces patients (4). Seuls les AVK ou les héparines ont cette indication.

➤ **La maladie thromboembolique :**

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) regroupe les notions de thrombose veineuse profonde (TVP) et sa complication la plus redoutée : l'embolie pulmonaire (EP).

• **La Thrombose Veineuse Profonde ou « TVP »**

Quand un caillot se forme dans une veine profonde du membre inférieur, le flux sanguin est interrompu : on parle de thrombose veineuse profonde (TVP). La principale complication de cette pathologie étant l'embolie pulmonaire (EP), il est nécessaire d'instaurer un traitement anticoagulant dès le diagnostic établi. Le port d'une contention élastique de classe III ainsi qu'une mobilisation précoce sont également des clés du traitement (13).

Les TVP provoquent des symptômes unilatéraux se traduisant le plus souvent par :

- Une douleur brutale et localisée
- Une crampe ou sensation de « jambe raide »
- Un œdème et/ou une inflammation locale de la jambe (rougeur et chaleur)

Plusieurs facteurs déclenchent la formation de la TVP (**triade de Virchow**) (9) :

- ♦ La stase veineuse
- ♦ L'atteinte de l'endothélium veineux
- ♦ L'hypercoagulabilité

Cependant, une TVP peut parfois être asymptomatique et avoir des conséquences plus graves. Le caillot migre dans le système veineux, passe le cœur et finit par obstruer une artère pulmonaire : il s'agit de l'embolie pulmonaire (EP). Le pronostic vital est alors mis en jeu. Près de 50% des TVP proximales (poplitées ou sus-poplitées) se compliquent d'une embolie pulmonaire (13).

- **L'Embolie Pulmonaire ou « EP »**

Sans traitement, une TVP peut évoluer vers une embolie pulmonaire : une partie du thrombus se détache de la paroi vasculaire et migre jusqu'à obstruer brusquement une artère pulmonaire. Il en résulte une hypoxie, cette pathologie constitue donc une urgence vitale.

Les principaux symptômes (non spécifiques) rencontrés dans l'EP sont :

- Dyspnée brutale
- Douleur thoracique
- Tachycardie
- Hyperthermie
- +/- hémoptysie

### 2.3. Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Avant d'instaurer un traitement anticoagulant, il convient d'évaluer le risque thromboembolique du patient et de prendre en compte le risque hémorragique inhérent au mode d'action de ces médicaments. En effet, la balance bénéfique/risque doit être respectée et un traitement anticoagulant ne doit pas être instauré au long cours chez les patients à risque thromboembolique faible. Le risque hémorragique lié à ces médicaments étant incompressible, un tel traitement serait alors néfaste.

Il existe deux outils pour évaluer d'une part le risque **thromboembolique** : le score **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**, et d'autre part le **risque hémorragique** lors de la mise en route du traitement : le **score HAS BLED**.

Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc varie de 0 à 9. Il évalue le risque thromboembolique chez les patients.

Par exemple, le taux d'AVC à un an chez les patients obtenant un score de 1 est de 2%, les patients ayant le score le plus élevé (9 points) ont quant à eux un risque d'AVC à un an qui atteint 23% (14).

Le traitement antithrombotique sera proposé en fonction de ce score (15) :

- Score 0 : pas de traitement antithrombotique. Il s'agit de patients de moins de 65 ans avec FA idiopathique et sans facteur de risque.

- Score 1 : un traitement anticoagulant oral par un AVK (INR 2-3) ou par un inhibiteur direct de la thrombine ; ou un inhibiteur du facteur Xa oral doit être envisagé. On se basera alors sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient.

- Score  $\geq 2$  : traitement anticoagulant oral par un AVK (INR 2-3) ou par dabigatran, ou par un « xaban ».

Le détail des éléments évalués par le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (14), ainsi que le nombre de point attribué à chaque item se trouvent en **annexe 1**.

## 2.4. Le score HAS BLED

Le score « HAS BLED » quant à lui, évalue le risque de saignement lors de la mise en place d'un traitement anticoagulant. Le score maximal s'élève à 9 points (14).

Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score		
Letter	Clinical characteristic	Points awarded
<b>H</b>	Hypertension	1
<b>A</b>	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
<b>S</b>	Stroke	1
<b>B</b>	Bleeding tendency or predisposition	1
<b>L</b>	Labile INRs (if taking VKA)	1
<b>E</b>	Elderly (e.g., age >65, frail condition)	1
<b>D</b>	Drugs (concomitant aspirin, NSAID) or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Figure 2 : caractéristiques cliniques du score HAS BLED (14).

INR = international normalized ratio, VKA= vitamin K antagonists, NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug.

### 3. Comparaison AOD versus AVK :

#### 3.1. Les AOD dans la FA : résultats des études cliniques

Plusieurs études comparatives ont été menées, afin de juger de l'efficacité et de la tolérance des AOD, par rapport à la warfarine (la référence en matière de prévention des accidents thromboemboliques veineux ou artériels, notamment liés à la FA). Il existe 4 grandes études comparatives robustes, multicentriques, randomisées et ayant été conduites pendant plusieurs années auprès de 71 000 patients atteints de fibrillation auriculaire au total.

Il s'agit des études :

- **RE-LY** « Randomized Evaluation of Long term Anticoagulant Therapy » (dabigatran VS warfarine ajustée à l'INR ), septembre 2009 : 18 113 patients, l'âge moyen est de 72 ans (16).
- **ROCKET AF** (rivaroxaban VS warfarine ajustée à l'INR), Août 2011 : 14 264 patients, l'âge moyen est de 73 ans (17).
- **ARISTOTLE** : « Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation » (apixaban VS warfarine ajustée à l'INR), septembre 2011 : 18 201 patients, âgés de 70 ans en moyenne (18).
- **ENGAGE AF-TIMI 48** « Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 » (edoxaban VS warfarine ajustée à l'INR), novembre 2013 : 21 105 patients âgés de 72 ans en moyenne (19). Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, réalisée en double aveugle.

Les critères principaux de jugement de l'efficacité étaient la survenue d'AVC ou d'embolies systémiques. La tolérance était évaluée par le nombre d'hémorragies intracrâniennes, digestives ou encore les infarctus du myocarde survenus. La mortalité globale fut également étudiée.

Cependant les patients ayant une insuffisance rénale sévère furent exclus de ces essais (ARISTOTLE : exclusion si ClCr < 25ml/min, RELY et ENGAGE AF-TIMI 48 : exclusion si ClCr < 30 ml/min), la plus grande prudence est donc requise lors de la prescription d'AOD chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Dans ces 4 grands essais, les AOD ont démontré leur non infériorité par rapport à la warfarine pour la prévention des AVC liés à la FA. L'effet bénéfique majeur des anticoagulants oraux directs est la réduction statistiquement significative du risque d'AVC hémorragique (RR=0,49, IC 95= 0,38—0,64; p <0,0001). On obtient également une **réduction de moitié en moyenne du risque d'hémorragie intracrânienne** (RR= 0,48 ; IC95 =0,39 à 0,59 ; p value <0,0001) (20). Néanmoins, on note une légère **augmentation des hémorragies digestives** sous AOD (11,20–22).



D'après le Pr Pernod, spécialiste en médecine vasculaire au CHU de Grenoble : « il faut souligner le fait que les hémorragies intracrâniennes sont de très mauvais pronostic comparé aux hémorragies digestives : environ 50% de mortalité, contre 5% pour les saignements digestifs » (23). Le rapport bénéfice/risque penche donc vers l'utilisation des AOD en premier choix pour la prévention des AVC. Toutefois, il faut **considérer l'état physiopathologique du patient** (clairance à la créatinine, âge, poids, anémie, troubles hépatiques...) et les risques liés à la **polymédication**, chez les sujets âgés notamment (risque d'interactions, co-prescription d'AINS ou d'antiagrégants plaquettaires ...).

Enfin, d'après l'étude « RE-LY » (16), l'administration du dabigatran 150mg 2 fois par jour est plus efficace que la warfarine pour la prévention des AVC ischémiques et des embolies systémiques chez les patients atteints de FA. Cette efficacité supérieure du dabigatran est à contre balancer avec l'absence d'antidote, et le coût mensuel moyen de ces nouvelles thérapies vis-à-vis de la warfarine. De plus le design de cette étude, en ouvert pour la warfarine, constitue un biais non négligeable quant à l'interprétation de ces données.

On note également un risque de saignement accru pour le plus fort dosage de dabigatran par rapport au dosage à 110 mg deux fois par jour. Un article paru dans *Stroke* (24) en Juin 2012, fait état d'un taux d'hémorragies intracrâniennes de 0,76% ; 0,31% ; et 0,23% ( $p < 0,001$ ) par an respectivement pour la warfarine, le dabigatran 150 mg et le dabigatran 110 mg.

Le nombre d'infarctus du myocarde (IDM) est plus élevé chez les patients traités par dabigatran. Le taux annuel d'infarctus du myocarde s'élève à 0,64% avec la warfarine, et est de 0,82% avec la dose de 110 mg de dabigatran 2 fois par jour, contre 0,81% avec la plus forte dose de dabigatran (soit 150 mg 2 fois par jour). Cependant, ce sur-risque n'est pas statistiquement significatif. Enfin, les dyspepsies sont plus fréquentes chez les patients traités par dabigatran, que dans le groupe « warfarine » (16).

Par ailleurs, il a été démontré dans les essais randomisés une réduction des hémorragies majeures, en comparaison à la warfarine, sous dabigatran faible dose (110 mg 2x/jour), sous apixaban et sous edoxaban (à faible et à forte dose) (11).

Les résultats des essais randomisés « AOD versus AVK » figurent en **annexe 2**.

## Hémorragies intracrâniennes

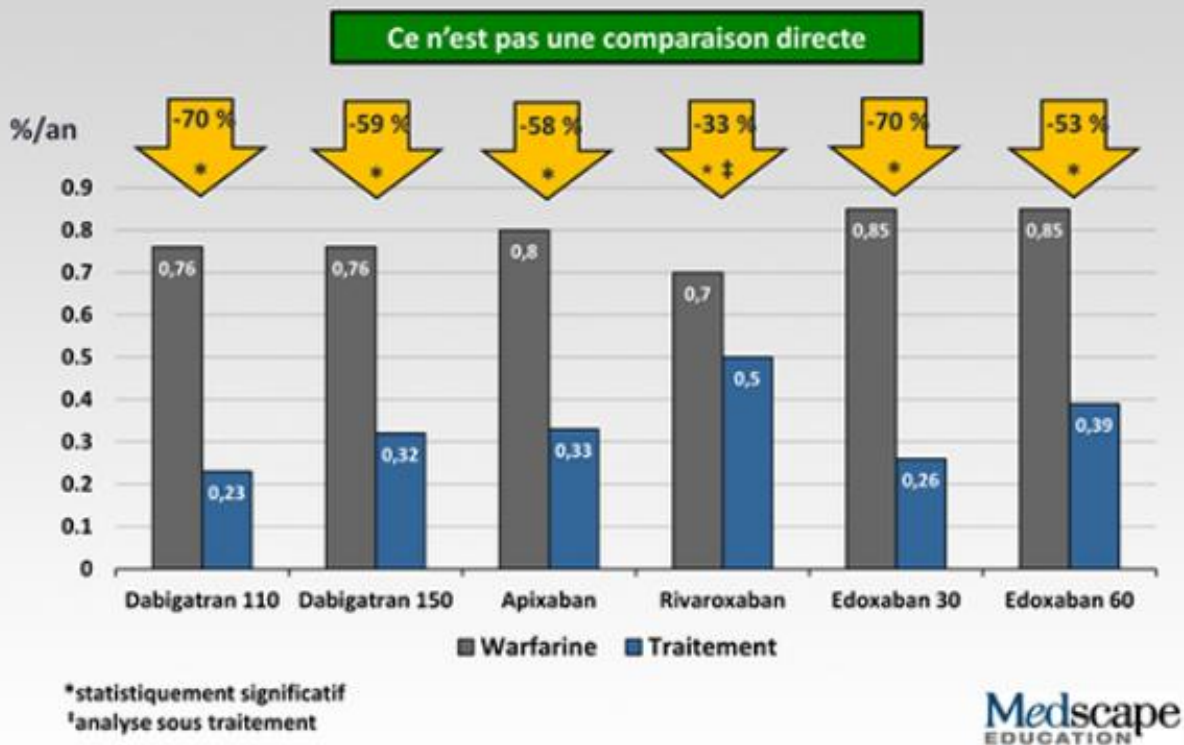


Figure 3 : pourcentage d'hémorragies intracrâniennes par an selon les AOD (11).

Le dabigatran administré aux doses de 110 mg 2 fois par jour, ainsi que l'edoxaban 30 mg administré quotidiennement démontrent une très nette diminution des hémorragies intracrâniennes comparativement à la warfarine. Ce sont donc les deux AOD les plus sûrs en terme de risque hémorragique. Cette figure illustre bien le fait que tous les AOD réduisent significativement les hémorragies intracrâniennes.

Néanmoins, une étude publiée en 2015 dans le *JAMA Internal Medicine* (25) démontre que pour le dabigatran, le risque de saignements majeurs est augmenté quel que soit le sous-groupe de patients étudié (âge < ou > 75 ans, insuffisance rénale chronique...).

Les saignements majeurs regroupaient : les hémorragies intracrâniennes, hémopéritoïnes et hospitalisations en urgence pour hématurie ou saignement gastro-intestinal. Ces données, issues d'une étude de cohorte rétrospective sont en contradiction avec celles de l'essai pivot « RE-LY ». Or c'est sur cet essai que s'est basée la FDA pour autoriser le dabigatran (22). Aussi, une étude de cohorte publiée dans la revue *Circulation* en 2011 (26) démontre que le dabigatran (150 mg 2x/jour) était également associé à un sur-risque de saignements majeurs, mais seulement chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Les méta-analyses des données des études RE-LY, ROCKET AF, et ARISTOTLE apportent les résultats suivants (20,27) :

- L'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran ont la même efficacité.
- L'apixaban entraîne moins d'hémorragies majeures que le dabigatran (150 mg deux fois par jour) ou le rivaroxaban.
- La fréquence des hémorragies intracérébrales est légèrement plus élevée avec le rivaroxaban qu'avec les autres anticoagulants oraux directs.
- La survenue d'infarctus du myocarde était plus fréquente pour les deux doses de dabigatran qu'avec l'apixaban ou le rivaroxaban.

Une méta-analyse publiée dans le *Lancet* (20) a également démontré une diminution significative de la mortalité de 10% avec les AOD.

En conclusion, l'apixaban et le dabigatran (110 mg, deux fois par jour) offrent la meilleure balance bénéfice/risque dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux liés à la FA. La dose la plus forte de dabigatran doit être réservée aux patients ayant un risque embolique élevé.

Il faut toutefois souligner la difficile extrapolation des données pour la France, où le Previscan® reste l'AVK le plus utilisé (80% des prescriptions d'AVK en 2013) (28, p17). La warfarine n'est que très peu prescrite, il subsiste une absence d'études comparatives AOD/Previscan®.

De plus, dans la majorité des essais, la proportion de patients âgés de plus de 80 ans est très faible. Or cette population est principalement visée pour les AOD, le risque de FA et d'AVC augmentant avec l'âge. Il aurait été intéressant d'évaluer plus en détail le bénéfice clinique des AOD chez ces patients pour lesquels on sait que le risque de saignement est plus élevé. L'utilisation des AOD chez les patients âgés pose également question, ces patients étant souvent polyopathologiques, polymédiqués et vulnérables.

Si les AVK et les AOD ont des indications communes, il subsiste quelques différences concernant la pharmacocinétique de ces produits, leur mode d'action ou leurs interactions. Les caractéristiques des anticoagulants oraux (AOD versus AVK) sont présentées dans le tableau à la page suivante.

AOD (anti IIa et anti Xa directs)	AVK (anti-vitamine K)
Délai d'action rapide (2 à 4h)	Délai d'action de quelques jours
Demi-vie courte, sensible à l'oubli d'une prise	Demi-vie longue
Pas de suivi biologique en routine	INR au moins 1 fois /mois
Pas d'interactions avec l'alimentation, peu d'interactions médicamenteuses	Interactions avec l'alimentation, nombreuses interactions médicamenteuses
Posologie : dépend de l'indication, de l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient	Posologie : dépend de l'INR
Peu de recul	Utilisés depuis près de 60 ans
Actuellement aucun antidote sur le marché	Antidote disponible : la vitamine K

Tableau 2 : tableau comparatif AOD/AVK

La demi-vie courte des AOD rend le traitement plus sensible aux oublis de prise. Par ailleurs, l'administration biquotidienne du Pradaxa® et de l'Éliquis® (contrairement aux AVK), peut possiblement réduire l'observance au long cours.

#### ♦ Chirurgies et accidents hémorragiques :

D'après le Pr TOUZE, neurologue au CHU de Caen et le Pr FAUCHIER, cardiologue au CHU de Tours (11) : « Les données sur les patients qui étaient sous anticoagulants oraux et qui ont eu une chirurgie urgente sont plutôt rassurantes : la mortalité était plus faible que chez les patients sous AVK dans le même contexte. De plus, le pronostic des patients qui ont une hémorragie cérébrale sous warfarine est similaire à celui des patients qui souffrent d'hémorragie cérébrale sous AOD. Donc l'argument de l'absence d'antidote pour les patients ayant une hémorragie intracrânienne n'est peut-être pas totalement recevable ; des complexes des facteurs de la coagulation étant administrés pour contrecarrer les effets des anticoagulants ».

Aussi, la demi-vie très courte des AOD permet de maîtriser plus facilement le risque hémorragique. De plus, les AVK interagissent avec la voie du facteur tissulaire VIIa cérébral alors que ce n'est pas le cas des AOD (3,16). Les AOD sont donc de plus en plus utilisés par les neurologues vasculaires.

D'après le Pr TOUZE et le Pr FAUCHIER : « Les données concernant les chirurgies programmées chez les patients sous AOD sont rassurantes également, cela ne devrait donc pas être un obstacle à la prescription de ces AOD. »

Concernant l'argument de la plus grande facilité d'emploi des AVK de par la présence d'antidote (la vitamine K) en cas de surdosage, il faut souligner qu'elle n'est utilisée que dans 0,5% des surdosages aux AVK (3). De plus, son délai d'action est de plusieurs heures. Ce délai est inadapté aux hémorragies sévères nécessitant le retour à une hémostasie normale en quelques minutes.

Les deux mesures thérapeutiques à mettre en œuvre en urgence après une hémorragie grave sous AVK sont : l'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) et de vitamine K (29).

Ainsi, l'argument des détracteurs des AOD concernant l'absence d'antidote n'est donc que partiellement recevable. De plus, « les complications hémorragiques majeures qui vont aboutir au décès sont cinq fois plus fréquentes chez les patients sous AVK » souligne le Pr COLLET, cardiologue à l'hôpital Pitié-Salpêtrière (3).

Selon l'étude menée par l'ANSM en juin 2014 et portant sur 24 820 patients (21): « à 4 mois de suivi, on n'observe pas d'augmentation de risque d'évènement hémorragique sévère chez les personnes qui remplacent leur traitement AVK par un AOD en comparaison avec celles qui restent sous AVK. Les résultats ne montrent pas non plus d'augmentation de risque d'AVC ischémique/ES, d'IDM ou d'évènements composites » (c'est à dire : hémorragie, décès).

Cependant, l'ANSM indique sa volonté de surveiller les risques liés à l'utilisation des AOD via la mise au point de nouvelles études. « En effet, les résultats actuels sont basés sur un suivi court (3 à 4 mois) et ne reflètent que ce qui s'est passé au début de la commercialisation des AOD » (21).

Enfin, l'étude « NACORA – BR » menée sur 71 589 patients par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) en juin 2014 (30) va également en ce sens : « pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par NACO (dabigatran et rivaroxaban) versus AVK dans les 90 premiers jours de traitement. »

### 3.2. Comparaisons économiques

**Les NACO**  
**Le coût des AODs versus les AVKs**

v	warfarine	acenocoumarol	fluidione	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Posologie journalière	5 mg	4 mg	20 mg	300 mg	20 mg	10 mg
CM	6,75 €	2,97 €	3,90 €	75,78 €	75,78 €	72,21 €

Coût de prélèvement : biologiste 3,78 € versus IDE 6.08 €

Medscape [www.medscape.fr](http://www.medscape.fr)

Figure 4 : coût de traitement des divers anticoagulants oraux en 2014 (3).

Le coût mensuel moyen d'un traitement par AVK est de 4€ environ contre 75€ pour les AOD. Pour les AVK, si l'on prend en compte le coût des INR, cela triple ce prix mensuel moyen. Le coût mensuel est d'environ 15€ en cas de prélèvements à domicile (3,31).

En termes d'économie de santé, les AOD sont beaucoup moins avantageux que les AVK. Ces nouveaux traitements restent encore trop onéreux pour les généraliser à tous les patients nécessitant un traitement anticoagulant.

## Données régionales – effectifs de 2011 à 2013

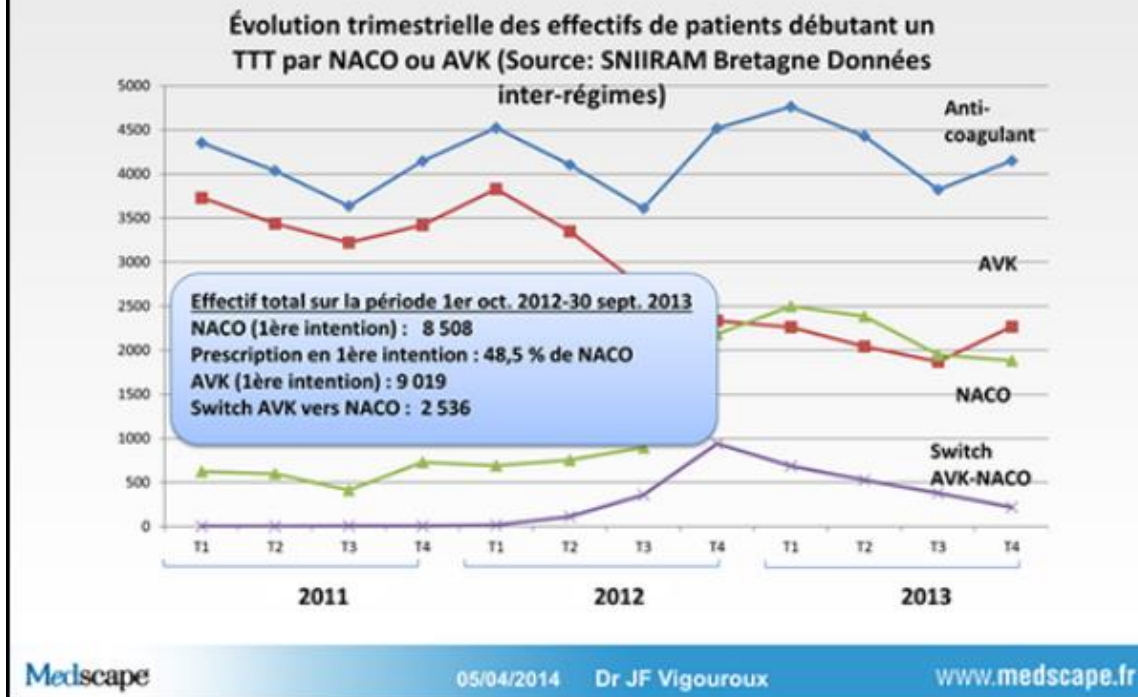


Figure 5 : évolution des effectif des patients débutant un traitement par AOD ou AVK, de 2011 à 2013 (3).

TTT = traitement, NACO = Nouveaux Anticoagulants Oraux.

Fin 2012, le nombre de patients débutant un traitement par NACO était presque identique à celui des patients pour lesquels un traitement par AVK fut initié. Ainsi, en un an en France, près de la moitié des patients débutant un traitement anticoagulant oral s'est vu prescrire un traitement par NACO. Près de 100 000 patients ont bénéficié d'un changement de traitement AVK vers NACO sur un an (2). Les AOD sont principalement initiés chez les patients âgés de moins de 65 ans du fait de l'élimination rénale de ces médicaments. Au troisième trimestre 2013, 41,9% des patients sous AVK en France avaient plus de 80 ans, contre 33,8% chez les patients sous AOD (31).

La figure 6 représente l'évolution des ventes d'AOD sur la période de janvier 2008 à septembre 2013 :

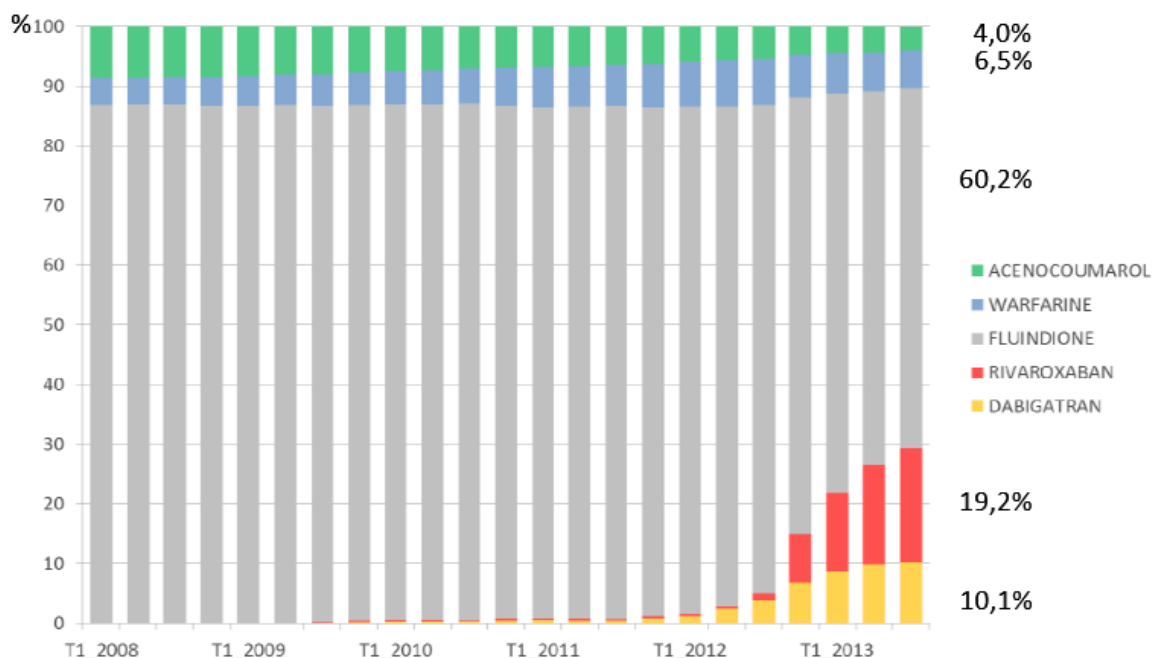


Figure 6 : évolution trimestrielle des ventes des AOD par rapport aux ventes totales des anticoagulants oraux de janvier 2008 à septembre 2013 (32).

Ces données proviennent d'un panel de 3004 officines représentatives de l'ensemble des officines françaises.

Au 3<sup>ème</sup> trimestre 2013, les ventes de dabigatran et de rivaroxaban représentent 29,3% des ventes totales d'anticoagulants en France. Les AVK quant à eux, représentent 70,7% des ventes totales.

Dans l'étude menée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés en juin 2014 (30), on retrouvait au total 46,4% de patients sous rivaroxaban versus 43,9% de patients sous AVK traités dans l'indication « fibrillation auriculaire ».

Les cardiologues libéraux sont les prescripteurs les plus souvent responsables d'une initiation de traitement par AOD (31).

Les résultats de cette étude de cohorte montrent que les patients débutant un traitement par AOD à faibles doses (dabigatran 75 ou 110 mg, et rivaroxaban 10 ou 15 mg) « étaient plus âgés et globalement plus à risque (hémorragique ou thrombotique artériel) que ceux débutant un traitement par AVK ou ayant des forts dosages (dabigatran 150 mg et rivaroxaban 20 mg) (30) ».



### 3.3. Service médical rendu (SMR) des anticoagulants oraux directs

- **Pradaxa®** : D'après l'avis de la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS, 2012) : « PRADAXA est un traitement préventif de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>ème</sup> intention (en cas de mauvais contrôle de l'INR sous AVK) chez les patients à risque thromboembolique modéré à important tel que défini dans l'indication AMM. Le service médical rendu par PRADAXA est important (33)». Depuis, le service médical rendu (SMR) a été reclassé comme « modéré » du fait du risque accru de syndrome coronarien aigu avec ce médicament.

La commission considère que le Pradaxa® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux AVK ou à l'énoxaparine (Lovenox®).

Enfin, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) a tranché pour une diminution de la prise en charge du Pradaxa® à partir du 1er septembre 2015. Le taux de remboursement passe donc de 65% à 30% à compter de cette date (34).

- **Xarelto®** : La HAS considère que le SMR est important pour les indications « prévention des événements thromboemboliques veineux, en chirurgie programmée de la hanche ou du genou » et « traitement et prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires ». Elle place ainsi le Xarelto® comme traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique (35). Pour ce qui est de la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire, la HAS considère le Xarelto® comme un traitement de seconde intention : « compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante » (35).

Ce médicament possède une ASMR V (inexistante) par rapport aux AVK dans cette indication. L'ASMR est jugée mineure (IV) par rapport à l'énoxaparine (Lovenox®) en termes d'efficacité dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée.

- **Eliquis®** : Ce médicament possède un SMR important dans l'indication « prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou », en revanche, l'HAS lui attribue une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport à l'énoxaparine (Lovenox®) en termes d'efficacité dans son avis du 18 janvier 2012 (36). La Commission considère depuis décembre 2014 que : « ELIQUIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et ayant un ou plusieurs facteur(s) de risque (37) ». Le service médical rendu (SMR) reste important dans cette indication.

#### 4. Recommandations mondiales et européennes, guide pratique des AOD dans la FA :

Environ 1 million de patients prennent des AVK chaque année en France. En 2013, le nombre de patients traités par AOD était d'environ 265 000. Les AVK restent donc les anticoagulants les plus utilisés (2,28).

Le traitement et la prévention des événements thromboemboliques est un enjeu majeur de santé publique. En effet, seulement 50 à 60% des patients qui devraient être traités par anticoagulants (selon le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) le sont en pratique (11).

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent.

Or, on sait que la FA multiplie par 5 le risque d'AVC et 1/5 des AVC est associé à la FA. De plus, selon les nouvelles recommandations européennes, 90 % des patients en FA devraient recevoir un anticoagulant oral (que ce soit AVK ou AOD) selon le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (11).

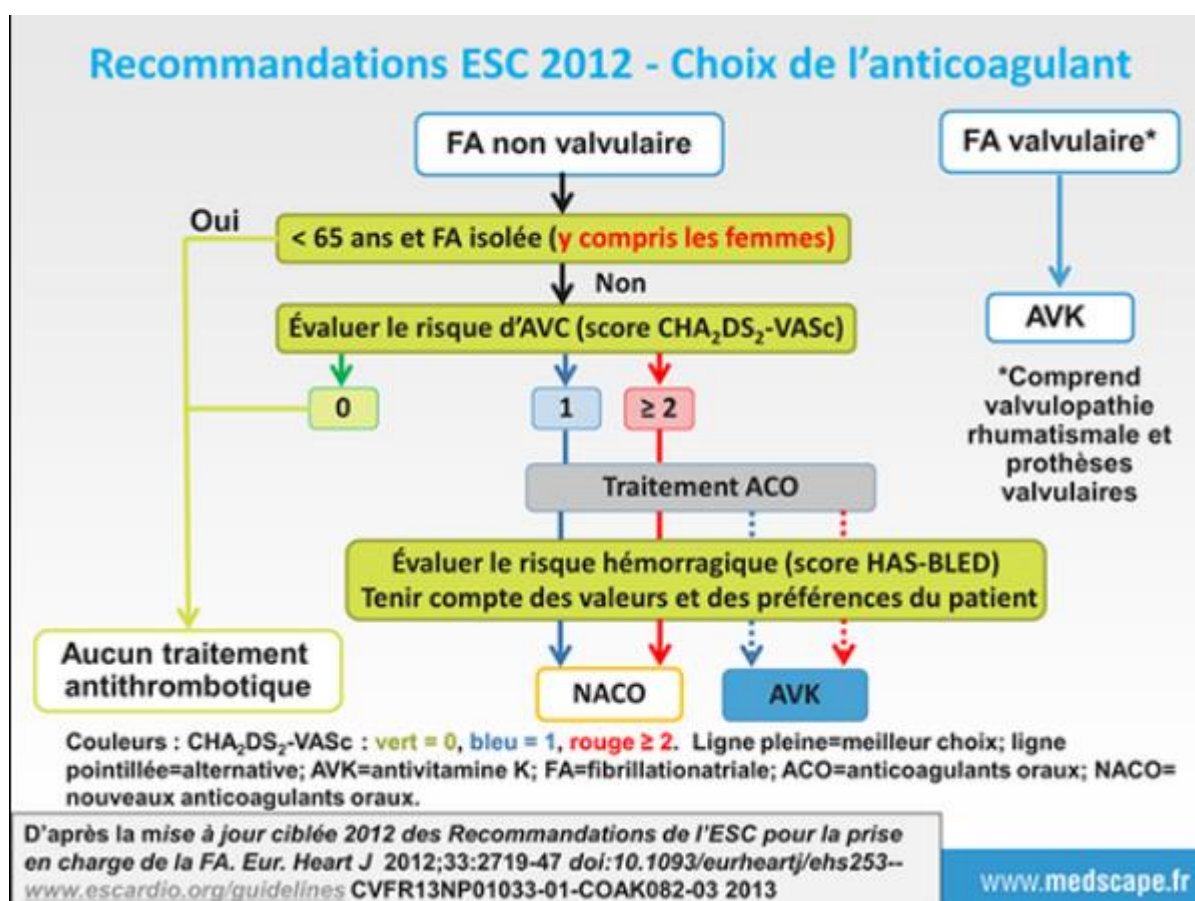


Figure 7 : arbre décisionnel du choix de l'anticoagulant (3).

ESC = « European Society of Cardiology ».

Il subsiste une incohérence entre les recommandations européennes (ESC) à propos des AOD, et les recommandations énoncées par la HAS (fiche de bon usage des médicaments et avis de la commission de la transparence).

En effet, l'HAS recommande la prescription d'AOD chez les patients avec un INR instable malgré une bonne observance, or **ces recommandations sont hors AMM, et portent sur une population qui n'a pas été spécialement étudiée**. De plus, elle évoque les AOD comme des « traitements préventifs de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention en cas de mauvais contrôle de l'INR, pour des patients ayant un risque thromboembolique important tel que défini dans l'AMM » (33,38). Pour la société Européenne de cardiologie, les AOD sont des traitements « plus efficaces, mieux tolérés et plus facile d'utilisation que les AVK. Ainsi, un des AOD disponible devrait être envisagé à la place d'une dose ajustée d'AVK (INR entre 2 et 3) chez la plupart des patients avec une FA, lorsqu'un anticoagulant oral est recommandé » (39).

De plus, en Allemagne, aux Pays Bas, en Belgique ou encore en Suède, les AOD sont indiqués en 1<sup>ère</sup> intention dans la FA (tout comme les AVK) depuis 2013 (37).

Or, d'après la HAS :

- **Les AVK restent les anticoagulants oraux de référence** dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire. **Il n'y a à ce jour, pas d'arguments scientifiques pour remplacer un traitement par AVK bien toléré et efficace par une de ces nouvelles molécules** (40).
- Il n'y a pas d'arguments pour changer un traitement AVK par un AOD en cas de : (41)
  - Stabilité de l'INR
  - Dyspepsies, gastrites, œsophagites, reflux gastro-œsophagiens (RGO) récurrents
  - Insuffisance rénale sévère
  - Patient coronarien (l'incidence annuelle des infarctus du myocarde est plus élevée avec le dabigatran qu'avec la warfarine (16)).

#### 4.1. Place des AOD dans la stratégie thérapeutique

Les anticoagulants oraux directs représentent une **alternative aux AVK chez les patients atteints de FA non valvulaire** quand le risque thrombotique est important (score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1). Ainsi, un AOD pourra être instauré chez les patients dont le maintien de l'INR dans la zone cible est difficile à obtenir, et ce malgré une bonne observance. Dans le cas de patients pour lesquels les AVK sont contre indiqués ou mal tolérés, ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR, un traitement par AOD pourra également être proposé (31,40).

Pour choisir entre les AVK ou les AOD, il faudra prendre en considération plusieurs facteurs :

- ♦ L'âge
- ♦ Le poids
- ♦ La fonction rénale
- ♦ La qualité prévisible de l'observance du patient
- ♦ Ses préférences en cas de mauvaise tolérance, et après une information adaptée.

Dans sa fiche de bon usage des médicaments de juillet 2013, la HAS rappelle que : « L'absence de suivi biologique de l'anticoagulation ne doit pas amener à banaliser le traitement par AOD (40)».

En effet, les AOD tout comme les AVK ne sont pas des médicaments anodins : ils peuvent également induire des hémorragies graves.

Si les AOD ne cessent de voir leurs indications s'élargir depuis 2011, les AVK s'imposent indiscutablement comme les anticoagulants de référence en cas de (11):

- ♦ FA valvulaire (rétrécissement mitral par exemple)
- ♦ FA avec prothèse valvulaire (mécanique en particulier)
- ♦ En cas d'insuffisance rénale avec clairance à la créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft
- ♦ Pour les patients non observant
- ♦ Pour les patients déjà traités par AVK, pour lesquels l'INR est stable (entre 2 et 3), et qui acceptent facilement les contraintes du traitement.

Une éducation adaptée au patient et à ses besoins est évidemment indispensable pour la bonne conduction et la bonne efficacité du traitement. Le patient doit avoir conscience des risques liés au traitement et connaître les signes hémorragiques à surveiller : épistaxis, saignements gingivaux, hématomes, sang dans les urines ou dans les selles, règles anormalement abondantes, mais aussi crachats ou vomissements sanglants, fatigue et/ou pâleur inhabituelle, essoufflement, baisse de tension. Le pharmacien pourra s'assurer de la connaissance de ces signes lors de la dispensation d'AOD ou d'AVK et orienter le patient en cas de survenue de ces signes. Bien que les AOD ne nécessitent pas un suivi biologique, la carte « patient sous anticoagulant » doit être remise au patient, un carnet de suivi (42) est également disponible.

Le patient doit toujours avoir cette carte sur lui, elle atteste également de la discussion médecin/patient autour des risques de ces médicaments et l'importance d'une bonne observance.

Enfin, les AOD existant sous différents dosages, les pharmaciens doivent rester particulièrement vigilants lors de leur délivrance. Pour cela, la connaissance de l'indication du traitement ainsi que l'effort de mettre à jour leurs connaissances sur le sujet sont indispensables.

## 4.2. Les contre-indications des AOD (4)

- Hypersensibilité à la substance active.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou affection, considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes, anévrismes vasculaires.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C.
- Patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. (Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire liée à une pathologie valvulaire ni dans la prévention des thromboses de valve.)
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, le tacrolimus, l'itraconazole et la dronédarone (spécifique au dabigatran).
- Patients de moins de 18 ans (absence de données) (43).
- L'apixaban et le dabigatran sont déconseillés chez la femme enceinte et contre-indiqués chez la femme allaitante. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante (passage transplacentaire et dans le lait maternel) (40).

## 4.3. Pharmacocinétique et mode d'administration

Le dabigatran est éliminé à 80% par voie rénale, contre 25% à 66% pour l'apixaban et le rivaroxaban respectivement (21, p64). La plus grande prudence est donc requise devant toute pathologie ou médicament pouvant altérer la fonction rénale des patients sous AOD. Un tableau détaillé de leurs propriétés pharmacocinétiques est disponible en annexe 3.

**/!\ Le pharmacien informera le patient que les gélules de Pradaxa® ne doivent pas être ouvertes. En effet, la biodisponibilité est augmentée de 75% dans ce cas. Le patient encours donc un risque accru de surdosage.**

**Les comprimés de Xarelto® 15 et 20 mg s'administrent plutôt au cours du repas (la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est seulement de 66 % (4)).**

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto® peut être écrasé et mélangé avec de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale (4).

**En cas de troubles digestifs, les gélules de Pradaxa® peuvent être prises au cours d'un repas.** Afin de limiter les risques d'ulcération de l'œsophage il est déconseillé de s'allonger juste après la prise du médicament (44).

♦ **Durée de traitement en fonction de l'anticoagulant utilisé (4) :**

MÉDICAMENT	INDICATIONS :	
	Prothèse totale de genou	Prothèse totale de hanche
Pradaxa® 110 mg	2 gélules en UNE PRISE/JOUR Pendant <u>10 jours</u>	2 gélules en UNE PRISE/JOUR Pendant <u>28 à 35 jours</u>
Xarelto® 10 mg	1 comprimé par jour AU COURS DU REPAS Pendant <u>14 jours</u>	1 comprimé par jour AU COURS DU REPAS Pendant <u>35 jours</u>
Eliquis® 2,5 mg	2 PRISES PAR JOUR Pendant <u>10 à 14 jours</u>	2 PRISES PAR JOUR Pendant <u>32 à 38 jours</u>

Tableau 3 : durée de traitement pour la prévention des ETEV en post-chirurgie (4).

Le tableau 4 ci-dessous indique les posologies d'Eliquis® dans la prévention et le traitement de la MTEV.

<p><b>Traitement de la TVP ou de l'EP :</b></p> <p><b>Eliquis® 5 mg</b></p>	<p>10 mg 2x/jour soit :</p> <p>2 cp le matin et 2 cp le soir <u>pendant 7 jours</u></p> <p>PUIS :</p> <p>5 mg 2x/jour soit : 1 cp matin et soir <u>pendant 3 à 6 mois</u> selon le risque de récurrence</p>
<p><b>Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP :</b></p> <p><b>Eliquis® 2,5 mg</b></p>	<p>2,5 mg 2x/jour soit : 1 cp matin et soir</p>

Tableau 4 : modalités d'administration d'ELIQUIS® en fonction des indications (4).

Les schémas posologiques étant parfois source de confusion pour les patients, les conseils du pharmacien seront utiles pour s'assurer d'une bonne observance aux changements de doses. C'est à dire au 21<sup>ème</sup> jour pour Xarelto® en cas de thrombose veineuse profonde ou d'EP, et au 7<sup>ème</sup> jour pour Eliquis® lors du traitement d'une TVP ou d'une EP.

#### ♦ Les relais « AVK vers AOD » et « AOD vers AVK » (28,44) :

##### **Lors du passage d'un AVK à un AOD :**

Le traitement par AVK doit être interrompu. Puis des mesures de l'INR sont effectuées. Il sera possible d'initier le traitement par AOD dès que :

- l'INR est < 2 pour Pradaxa® et Eliquis®
- l'INR est ≤ 2,5 pour Xarelto® dans la TVP et l'embolie pulmonaire
- l'INR est ≤ 3 pour Xarelto® dans la FA.

##### **Lors du passage d'un AOD à un AVK :**

Poursuivre la prise d'AOD pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Le dosage de l'INR se fera après 2 jours de co-administration.

La prise d'AOD pouvant perturber le résultat de l'INR, il est conseillé d'effectuer le prélèvement pour l'INR à distance maximale de la dernière dose d'AOD prise par le patient (c'est-à-dire juste avant la prise suivante d'AOD pour Xarelto® ou Eliquis®).

La co-administration devra être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2.

Pour le Pradaxa®, la co-administration se fera pendant 2 jours si la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min ; et pendant 3 jours en cas de clairance  $\geq$  50ml/min.

Des schémas détaillés des conditions de relais entre AOD et AVK sont disponibles en **annexe 6**.

#### 4.4. Surveillance clinique et biologique des AOD

La **surveillance de la fonction rénale** doit être instaurée **avant et tout au long du traitement par AOD** :

- ♦ Tous les **6 mois** : chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 ml/min.
- ♦ Tous les **3 mois** : si la clairance de la créatinine était au départ  $<$  30 ml/min (40).

Ainsi qu'une **évaluation de la fonction hépatique** du patient, il est recommandé d'effectuer un **dosage de l'hémoglobine plasmatique** avant de débiter le traitement, puis au moins une fois par an (33,38).

Il incombera au médecin et au pharmacien de s'assurer que la posologie a bien été adaptée en cas de clairance à la créatinine inférieure à 50 ml/min selon Cockcroft.

Pour guider les prescripteurs dans leur choix lors d'une adaptation de posologie, l'ANSM a édité un tableau présentant les situations à risque hémorragiques nécessitant une adaptation des doses. Ce document figure en **annexe 4**.

Pour tous les AOD, il n'y a pas de surveillance biologique systématique de l'activité anticoagulante. La réalisation d'INR pour suivre leur efficacité est donc inutile.

Néanmoins des tests de coagulation sont réalisables en cas de surdosage. Ces tests sont répertoriés dans le tableau présent en **annexe 5**.

#### 4.5. Rôle du pharmacien : les conseils aux patients sous AOD

Le renouvellement des ordonnances d'AOD tous les mois permet au pharmacien de suivre l'observance des patients, et de leur rappeler l'importance d'une bonne conduction de leur traitement. Ainsi, le pharmacien peut proposer une aide à l'organisation du traitement via la réalisation de plans de prise à l'officine. Pour les patients qui débutent un traitement par AOD, un rappel sur les moments de prises en fonction de l'AOD ainsi que le mode d'administration vis-à-vis des repas pourra être réalisé : le comprimé de Xarelto® (15 ou 20 mg) doit impérativement être pris pendant un repas, les gélules de Pradaxa® ne doivent pas être ouvertes (augmentation considérable de la biodisponibilité). Le pharmacien doit également sensibiliser les patients aux risques de l'automédication, et participer activement au suivi de pharmacovigilance en déclarant systématiquement tout effet indésirable grave ou inattendu lié aux AOD.



Il devra indiquer au patient l'importance de connaître et surveiller les signes de saignement, il pourra lui demander de les citer et vérifiera que le patient connaît la conduite à tenir en cas de saignements (appel au médecin).

Les patients doivent être informés qu'il faut éviter les sports à risque de chute, et qu'il est indispensable d'indiquer la prise de traitement anticoagulant à tous les professionnels de santé et de le mentionner avant toute intervention chirurgicale. Ces conseils sont également prodigués par le réseau CREPVAL-GRANTED, qui est un réseau de soin ville-hôpital permettant une prise en charge optimale des patients. Son rôle est de réaliser une éducation thérapeutique sur les AOD, adaptée aux besoins de chaque patient. Il intervient en cours d'hospitalisation et quelques mois après la mise en route d'un traitement anticoagulant.

Le pharmacien devra également s'assurer, en relation avec le médecin, que les risques hémorragiques sont régulièrement évalués et que le suivi biologique est fréquemment réalisé (clairance à la créatinine, évaluation de la fonction hépatique). Le suivi de la fonction rénale du patient est d'autant plus important que le patient est âgé, à risque de déshydratation ou qu'il subit des troubles digestifs pouvant provoquer une déshydratation (vomissements, diarrhées...) et qu'il est traité par des médicaments pouvant causer une insuffisance rénale. Un bilan sur les interactions potentielles en cas de co-administration d'AINS ou d'autres médicaments augmentant le risque hémorragique devra être effectué à chaque initiation de traitement.

#### ***4.5.1. Conduite à tenir en cas d'oubli***

Si le médicament s'administre **deux fois par jour** : prise possible jusqu'à **6h après l'oubli**.

Si le médicament s'administre **une seule fois par jour** : prise possible jusqu'à **12h après l'oubli**.

#### **Ne jamais doubler la dose après un oubli !**

Un pilulier pourra constituer une bonne aide aux patients pour éviter les oublis ou les doubles prises. Le pharmacien pourra également conseiller aux patients sous Xarelto® de prendre leur comprimé le matin (ce médicament étant le plus souvent prescrit en une prise par jour). Ainsi, en cas d'oubli, il est possible de rattraper la prise dans la journée.

Au contraire, si le patient a l'habitude de prendre son médicament le soir, il est généralement trop tard pour rattraper l'oubli le lendemain matin (délai de 12 heures dépassé).

Dans le cas du traitement d'une TVP ou d'une EP, le Xarelto® s'administre en deux prises par jour pendant les 21 premiers jours de traitement. En cas d'oubli durant cette phase du traitement, « le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto® par jour (4) ». Dans ce cas, il est possible de prendre deux comprimés à 15 mg en même temps. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain.

#### 4.5.2. Que faire à l'officine en cas de saignement sous AOD ?

- Conseiller au patient de consulter un médecin au plus vite, et de lui communiquer **l'heure à laquelle il a pris le dernier comprimé** d'anticoagulant ainsi que **le dosage**. En cas d'hémorragie importante et si la dernière prise est récente, une administration de charbon activé est possible (10).
- Ne pas prendre la dose suivante.
- Si l'hémorragie est sévère, ou en cas de pâleur, d'essoufflement, de chute de tension : envoyer le patient aux urgences. En effet, une chute de tension accompagnée d'une fatigue chez des patients sous anticoagulants doit alerter le pharmacien et le faire réagir au plus vite : cela peut traduire une hémorragie interne.
- En attendant la consultation médicale, si épistaxis : compression des narines et éventuellement pose d'une mèche hémostatique (de type Coalgan®).

« Avec l'apixaban et le rivaroxaban, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures.

Avec le dabigatran, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Une hémodialyse est envisageable (40) ».

#### 4.6. Conduite à tenir en cas de chirurgie programmée

Selon le GIHP (Groupe d'Intérêt pour l'Hémostase Péri-opératoire), pour les actes programmés à risque hémorragique modéré ou élevé : l'arrêt du traitement doit se faire cinq jours avant (45).

La HAS rappelle dans sa fiche de bon usage des médicaments que : « Si l'hémostase est immédiate et complète, la reprise du traitement est possible 6 à 8 heures après l'intervention. Dans la plupart des cas cependant, en l'absence d'antidote spécifique, il est préférable d'attendre 48 à 72 heures. La prévention antithrombotique peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine à partir de 6 ou 8 heures après l'intervention (40) ».

Les **annexes 7 et 8** illustrent les recommandations pour l'arrêt du traitement (rivaroxaban ou dabigatran) avant un acte chirurgical. Concernant l'apixaban, le délai d'interruption est de 48h avant la chirurgie si le risque hémorragique est élevé, ou de 24h avant la chirurgie en cas de risque hémorragique faible (4).

Pour ce qui est de l'antagonisation de l'effet des nouveaux anticoagulants oraux en cas d'hémorragie sévère ou menaçant le pronostic vital, le peu de données sur le sujet ne permet pas d'établir des recommandations claires et définies, mais plutôt des protocoles d'urgence afin de gérer au mieux ces évènements. Ces protocoles sont établis par des comités d'experts et diffèrent selon les pays, en voici quelques extraits :

- En ce qui concerne la réversion de l'effet du dabigatran en cas d'hémorragie menaçant la survie, un consensus d'experts préconise de recourir au FEIBA® : dose initiale de 25 UI/kg, ou d'une dose au moins égale à 50µg/kg de facteur VIIa recombinant (Novoseven®). L'administration répétée étant possible (46).
- Concernant les **hémorragies sous dabigatran ou rivaroxaban**, le **GIHP** (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri opératoire) **propose l'antagonisation suivante** (47) :
  - ✓ Hémorragie dans un organe critique (intracérébrale, sous-durale aigue, intraoculaire) :  
FEIBA® 30-50 UI/kg ou CCP 50 UI/kg.
  - ✓ Hémorragie grave selon la définition HAS 2008 :  
Si concentration plasmatique ≤ 30 ng/ml : pas d'antagonisation. Privilégier un geste hémostatique si réalisable.

Pour la chirurgie urgente, un seuil de sécurité hémostatique de 30 ng/ml a été fixé pour le dabigatran et le rivaroxaban (45). Si la concentration de l'AOD est inférieure à ce seuil, il n'y a pas de traitement spécifique à réaliser : l'opération peut avoir lieu.

Les recommandations de l'ANSM (21) sont regroupées dans le tableau 5 ci-dessous:

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Prise en charge en cas d'hémorragie majeure	-Charbon actif si ingestion récente (moins de 2h (46)), transfusion sanguine, hémodialyse. -Concentrés de complexes prothrombiniques, concentrés de facteurs de coagulation II, IX et X, facteur VIIa recombinant	-Charbon actif si ingestion récente, transfusion sanguine. -Concentré de complexes prothrombiques, concentré de complexe prothrombinique activé, facteur VIIa recombinant.	-Charbon actif si ingestion récente, transfusion sanguine

Tableau 5 : recommandations de l'ANSM en cas d'hémorragie majeure sous AOD (21).

Un schéma des recommandations concernant la gestion d'un accident hémorragique lié au rivaroxaban est disponible en **annexe 9**.

## 5. Les zones d'ombres des AOD :

### 5.1. Manque de suivi et prescriptions non conformes au RCP des médicaments

En 2013, l'Assurance Maladie a mené une étude visant à évaluer la prise en charge des patients traités par AOD.

Cette étude évoque la nécessité d'un suivi plus étroit de la fonction rénale par les médecins, notamment chez les personnes âgées. En effet, ces patients étant souvent polypathologiques, leur fonction rénale est la plupart du temps altérée. Pourtant, près de 10% des patients débutant un traitement par AOD avait plus de 80 ans et ne bénéficiait d'aucun suivi au niveau rénal (données de l'Assurance Maladie sur le dernier trimestre de 2012).

De plus, 5 à 10% des prescriptions d'AOD correspondaient à des indications non validées, éventuellement dangereuses (patients avec insuffisance hépatique ou rénale, fibrillation auriculaire avec valvulopathie). Ces données montrent également qu'une part des patients sous AOD prend de façon concomitante des médicaments majorant le risque hémorragique : 15% des patients sont traités par antiagrégants plaquettaires, 21% suivent un traitement par amiodarone (2).

Or l'amiodarone interagit de façon non négligeable avec le Pradaxa®, une surveillance renforcée ainsi qu'une adaptation des doses sont alors nécessaires.

Un autre constat est celui du manque de connaissance des prescripteurs : 36% des médecins avouent ne pas connaître les différents dosages et modalités d'administration des AOD dans la FA. De plus, 59% d'entre eux ne connaissent pas l'existence du plan de gestion des risques des AOD et seulement 27% attestent très bien connaître les modalités de chevauchement entre AVK et AOD (3). Pourtant, de 2012 à 2013, près de la moitié des initiations de traitement anticoagulant concernaient des AOD (31).

### 5.2. Le plan de gestion des risques des AOD

Ces AOD font l'objet d'un suivi renforcé de leur sécurité d'emploi en France et en Europe. Toutefois, cette surveillance ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque de ces médicaments (2). L'ANSM a ainsi édité une fiche de bon usage des AOD, et mis en place un plan de gestion des risques (48) des AOD. Il a pour but d'informer les professionnels de santé et de poursuivre la surveillance rapprochée de ces médicaments en vue d'optimiser leur usage (2).

Pour le Pradaxa® (dabigatran), ce plan de gestion des risques vise à effectuer un suivi des accidents hémorragiques, des infarctus du myocarde, et des atteintes hépatiques.

Quant au Xarelto® (rivaroxaban), les accidents hémorragiques, les atteintes hépatiques, pancréatiques et rénales sont suivies de près. L'Eliquis® (apixaban) fait l'objet d'une surveillance particulière vis-à-vis des accidents hémorragiques et des atteintes hépatiques.

### **5.3. L'absence de suivi biologique**

Rappelons qu'en pratique courante, il n'existe pas encore de moyen de mesurer le degré d'anticoagulation que ces médicaments produisent (2). Bien que l'absence de suivi biologique de routine soit l'avantage principal souligné par les patients autrefois sous AVK et ayant bénéficié d'un changement de thérapie, elle présente néanmoins des inconvénients. En effet, l'absence de test biologiques spécifiques aux AOD ne permet pas de contrôler l'observance des patients (41).

Contrairement aux AVK, aucun paramètre biologique n'alerte le patient – ou les professionnels de santé – en cas de sous ou surdosage. Les tests usuels d'hémostase (INR, TP, TCA) ne sont pas utilisables, les AOD perturbant la plupart des résultats (44).

L'absence de dosage spécifique des AOD peut donc être problématique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, dont l'observance est douteuse, ou encore ceux qui suivent des traitements interagissant avec les AOD (AINS, antiagrégants plaquettaires, inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes...). Cela peut également se révéler préjudiciable pour les patients en cas de surdosage, de saignement majeur ou de nécessité urgente de pratiquer une chirurgie. L'absence d'antidotes spécifiques disponibles, le manque d'uniformité concernant les recommandations pour la réversion rapide de leur activité anticoagulante font également partie des problématiques des AOD (48).

Il est indispensable de s'assurer de l'observance rigoureuse du patient, et le pharmacien a un rôle important à jouer à ce niveau, en coordination avec les autres professionnels de santé. Il informera le patient quant aux dangers de l'automédication, et s'assurera qu'il ait bien compris les enjeux du traitement. Le patient ne doit en aucun cas modifier ou arrêter son traitement sans l'accord de son médecin.

### **5.4. Patients à risque hémorragique élevé**

Un âge supérieur à 75 ans, un faible poids corporel (< 50 kg), une insuffisance rénale ou hépatique sont à eux seuls des facteurs de risque de saignement. Ce risque hémorragique est augmenté en cas de co-prescription d'anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), d'antiagrégants plaquettaires ou d'autres médicaments interagissant avec les AOD (tels que l'amiodarone, le vérapamil, les antifongiques azolés...).

Par ailleurs, certaines interventions ou comorbidités sont également associées à un risque hémorragique élevé (œsophagite, gastrite, thrombocytopenie, déficit en protéine C ou protéine S...)

Ainsi, une surveillance rapprochée des signes de saignements, des troubles digestifs, de l'hydratation, de la fonction rénale et hépatique de ces patients est préconisée.

Certains patients souffrent de pathologies augmentant le risque hémorragique, une surveillance étroite est nécessaire, ainsi que des dosages de l'hémoglobine si besoin (4).

Ces pathologies sont les suivantes :

- ♦ Hypertension artérielle non contrôlée
- ♦ Maladies gastro-intestinales pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques : maladie inflammatoire chronique des intestins (MICI), œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien.

### 5.5. Sources d'erreurs lors de la prescription ou de la dispensation

Les différents dosages et posologies des AOD selon les indications peuvent être source de confusion chez les prescripteurs et donner également lieu à des erreurs de dispensation. De plus, pour une même indication, le dosage d'un AOD peut varier d'un patient à l'autre en cas de risque hémorragique élevé ou d'insuffisance rénale. Une grande vigilance est nécessaire aux périodes charnières des changements de doses pour les indications du traitement ou de la prévention des TVP/ EP (au 21<sup>ème</sup> jour pour le Xarelto®, et au 7<sup>ème</sup> jour pour l'Elquis®).

Nous avons vu que les dosages et les posologies des AOD diffèrent selon : l'indication, l'âge, le poids, la fonction rénale des patients ou encore l'association avec certains médicaments augmentant le risque hémorragique. Cela peut rendre la prescription des AOD plus difficile que celles des AVK.

L'ANSM a ainsi édité en mars 2014 un tableau des posologies pour chaque anticoagulant oral, en fonction des indications (49). Ce tableau a pour but d'aider les professionnels de santé dans leur pratique courante.

Toutefois, de nouvelles indications sont apparues depuis pour le Pradaxa® et l'Elquis® dans le traitement de la TVP et des EP, ainsi que pour la prévention des récurrences. Ces nouvelles indications ainsi que les posologies à employer sont mentionnées en rouge.

Le tableau actualisé est présenté à la page suivante.

Tableau 6 : indication et posologies des différents AOD selon l'indication (49).

## INDICATIONS ET POSOLOGIES (USUELLES ET ADAPTÉES AUX SITUATIONS À RISQUE) DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Indication	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)				ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 à 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	-	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé 2 fois par jour	1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP *	-	1 gélule 2x/j si risque hémorragique	1 gélule 2x/j après 5j d'anticoagulant par voie entérale	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour <i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé par jour au-delà de J22*	1 comprimé par jour à partir de J22	Prévention des récurrences après 6 mois de traitement: 1 cp 2x/j	traitement: 2 cp 2x/j pendant 7 j puis: 1 cp 2x/j
Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA <sup>1</sup> en association avec de l'AAS <sup>1</sup> seul ou avec de l'AAS <sup>1</sup> plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	-	-	-	-

<sup>1</sup> AVC : Accident vasculaire cérébral ; SCA : syndrome coronaire aigue ; AAS : acide acétylsalicylique

\* En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose

\* nouvelles indications apparues après l'édition de ce tableau

## 6. Adaptation des doses à la fonction rénale et effets indésirables :

### 6.1. Posologies selon le risque hémorragique

Les AOD sont contre indiqués chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine < 30 ml/min pour le Pradaxa<sup>®</sup>, et Clairance de la créatinine < 15 ml/min pour le Xarelto<sup>®</sup> et l'Eliquis<sup>®</sup>), l'insuffisance rénale étant un facteur de risque hémorragique (4). La posologie doit être adaptée si la clairance à la créatinine (ClCr) est inférieure à 50 ml/min. Le Xarelto<sup>®</sup> et l'Eliquis<sup>®</sup> doivent être utilisés avec prudence si la clairance à la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min.

Les posologies de chaque AOD selon la fonction rénale sont détaillées ci-dessous (40) :

#### ✓ Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran) :

Il est habituellement utilisé à la dose de 300 mg/jour en deux prises quotidiennes dans la FA non valvulaire. En cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min), les doses doivent être réduites : 1 gélule à 110 mg 2x/jour.

Cette faible dose est aussi indiquée dans d'autres situations augmentant le risque hémorragique telles que :

- un âge ≥ 80 ans,
- une administration concomitante de vérapamil,
- la présence d'une gastrite, œsophagite, d'ulcère digestif ou de RGO.

Il n'est pas nécessaire d'adapter les doses de Pradaxa<sup>®</sup> en cas de poids < 50 kg, une surveillance clinique étroite sera néanmoins nécessaire.

Pour ce qui est de la prévention des ETEV en post-chirurgie, la posologie habituelle est de 220 mg/jour en une seule prise. Cette dose devra être diminuée à 75 mg : une à deux gélules en une seule prise par jour en cas d'insuffisance rénale modérée, chez les patients de plus de 75 ans ou en cas d'administration concomitante de vérapamil, amiodarone ou quinidine (49).

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance à la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min) (33) .

#### ✓ Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxaban) :

La posologie usuelle est de 20 mg/jour en une seule prise en cas de FA non valvulaire. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr entre 15 et 50 ml/min), on utilisera la dose de 15 mg en une seule prise par jour.

Un arbre décisionnel pour l'adaptation des doses de rivaroxaban selon la fonction rénale se trouve en **annexe 10**.



Concernant le traitement des TVP/EP et la prévention des récurrences, l'adaptation posologique se fera de la sorte en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère :

- 1ère phase du traitement → dose inchangée : 15 mg 2x/jour pendant 21 jours.
- 2ème phase du traitement → 15 mg/jour (au lieu de 20 mg) à partir du 22<sup>ème</sup> jour.

On peut noter que contrairement aux autres AOD, le Xarelto® ne nécessite pas d'adaptation posologique selon l'âge ou le poids du patient.

✓ **Eliquis (apixaban) :**

Une dose de 10 mg/jour en deux prises quotidiennes est recommandée dans la FA non valvulaire. Si le patient présente une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) cette dose sera diminuée de moitié (1 cp de 2,5 mg 2x/jour).

Cette même dose sera utilisée en cas d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, insuffisance rénale légère ou modérée.

## 6.2. Principaux effets indésirables des AOD

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont classés comme « fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) » dans le Vidal.

Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
<p><u>Affections hématologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- saignements : épistaxis, hémorragie cutanée, gastro-intestinale et du tractus uro-génital (hématurie)</li> <li>- anémie, diminution de l'hémoglobémie</li> </ul>	<p><u>Affections hématologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- saignements : épistaxis, hématomes, hémorragie oculaire, hémorragie gastro-intestinale (dont gingivorragie, rectorragie) et hémorragie du tractus uro-génital (hématurie et ménorragie), hémorragie post opératoire</li> <li>- anémie</li> </ul>	<p><u>Affections hématologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- saignements : épistaxis, hématomes, hémorragie oculaire, hémorragie gastro-intestinale (dont gingivorragie, rectorragie) et hémorragie du tractus uro-génital (hématurie et ménorragie)</li> <li>- anémie</li> </ul>
<p><u>Affections gastro-intestinales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- douleurs abdominales</li> <li>- diarrhées</li> <li>- nausées</li> <li>- dyspepsie</li> </ul> <p><u>Autres :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anomalie de la fonction hépatique</li> <li>- syndrome coronarien aigu</li> </ul>	<p><u>Affections gastro-intestinales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- douleurs abdominales</li> <li>- diarrhées</li> <li>- nausées</li> <li>- vomissements</li> <li>- constipation</li> <li>- dyspepsie</li> </ul> <p><u>Affections du système nerveux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sensations vertigineuses *, céphalées</li> </ul>	<p><u>Affections gastro-intestinales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-nausées</li> </ul>

	<u>Affections de la peau :</u> - prurit, éruption cutanées - œdème périphérique  <u>Autres :</u> - hypotension - élévation des transaminases - insuffisance rénale - fièvre - douleurs des extrémités	
--	--	--

D'après : (4,28 p28,44).

Tableau 7 : classification des effets indésirables par AOD.

\*En cas de survenue de vertiges, le pharmacien informera les patients que la conduite de véhicules ou de machines est déconseillée.

### 6.3. Interactions médicamenteuses (4,28,50–52) :

L'apixaban et le rivaroxaban sont métabolisés par le CYP 3A4, le dabigatran est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). De nombreuses interactions peuvent avoir lieu avec les inhibiteurs ou les inducteurs des cytochromes. **L'automédication est donc déconseillée en cas de traitement par AOD.**

#### ✓ Pour le Pradaxa® (dabigatran) :

Les principaux médicaments qui interagissent avec cet AOD sont les inhibiteurs et les inducteurs **de la P-gp** (protéine d'efflux).

- **Augmentation du risque hémorragique :**

Inhibiteurs puissants de la P-gp : **kétoconazole** (par voie systémique), **itraconazole, ciclosporine, tacrolimus, dronédarone** → ils sont contre-indiqués avec le dabigatran (cf. contre-indications des AOD page 35). Ces molécules augmentent de façon importante les concentrations plasmatiques de Pradaxa®.

Inhibiteurs faibles à modérés de la P-gp : clarithromycine, ticagrelor, posaconazole. **L'amiodarone, la quinidine, la clarithromycine et le vérapamil doivent être utilisés avec précaution** → réduire les doses de dabigatran (maximum 150 mg/j en post-chirurgie, et maximum 220 mg/j dans le traitement de la FA).

Il a également été démontré une **hausse du risque hémorragique en cas de traitement concomitant** par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (**ISRS**) et par inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (**IRSNA**). Une surveillance clinique s'impose dans ce cas.

Les inhibiteurs de la protéase du VIH ont une incidence sur la P-gp. Devant le peu de données disponibles, ils ne sont pas recommandés en association avec Pradaxa®.

- **Diminution des concentrations plasmatiques :**

Inducteurs de la P-gp : **rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis** → **association déconseillée avec tous les AOD** (d'après le Thesaurus 2015 de l'ANSM). Ces molécules ont aussi un effet inducteur sur le **cytochrome P 3A4 (CYP 3A4)**.

- ✓ **Pour le Xarelto® (rivaroxaban) :**

Les principaux médicaments qui interagissent avec cet AOD sont les inhibiteurs et les inducteurs du **cytochrome P 3A4 (CYP 3A4)**.

- **Augmentation du risque hémorragique :**

Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (et de la P-gp) : **antifongiques azolés par voie systémique** (itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole) ; **inhibiteurs de la protéase du VIH** (ritonavir notamment) → **utilisation non recommandée avec Xarelto®**. « Ces médicaments peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (4) ».

L'association de Xarelto® avec la clarithromycine ou l'érythromycine n'augmente pas l'AUC de façon cliniquement pertinente, en revanche cette association devra être conduite avec précaution en cas d'insuffisance rénale, même modérée.

Les données cliniques sont limitées concernant l'association du Xarelto® avec la dronédarone, il faut donc l'éviter.

- **Diminution des concentrations plasmatiques :**

Inducteurs du CYP 3A4 : **rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis** → **association déconseillée avec tous les AOD** (d'après le Thesaurus 2015 de l'ANSM).

✓ **Pour l'Eliquis® (apixaban) :**

De même que pour le Xarelto®, les principaux médicaments qui interagissent avec cet AOD sont les inhibiteurs et les inducteurs du **cytochrome P 3A4 (CYP 3A4)**.

• **Augmentation du risque hémorragique :**

Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (et de la P-gp) : antifongiques azolés par voie systémique (itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole) ; inhibiteurs de la protéase du VIH (ritonavir notamment) → utilisation non recommandée avec Eliquis®.

Ces médicaments peuvent multiplier par 2 l'exposition à l'apixaban (4).

• **Diminution des concentrations plasmatiques :**

Inducteurs du CYP 3A4 : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis → Eliquis® doit être utilisé avec précautions, et « Eliquis® n'est pas recommandé pour le traitement de la TVP et de l'EP chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'efficacité pouvant être compromise (4) ». Ces médicaments peuvent entraîner une diminution d'environ 50 % des concentrations plasmatiques d'apixaban.

✓ **Interactions communes à tous les anticoagulants oraux directs :**

**L'association des AOD avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1g$  par prise et/ou  $\geq 3g/jour$ ) est contre-indiquée.** Des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3g/jour$ ) sont également contre-indiquées en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal (50).

L'association d'un **antiagrégant plaquettaire** à un AOD, ou bien d'un **anti inflammatoire non stéroïdien (AINS)** à un AOD **est déconseillée**. En effet, le risque hémorragique est majoré dans ce cas. Lorsqu'une telle association est justifiée, une surveillance étroite des signes de saignement est nécessaire.

Par ailleurs, il faut retenir que **les AOD ne doivent en aucun cas être administrés chez un patient déjà traité par un autre anticoagulant (contre-indication), sauf en cas de relais.**

Enfin, les médicaments susceptibles de provoquer une insuffisance rénale peuvent augmenter l'exposition aux AOD et donc le risque de surdosage, ces derniers étant principalement éliminés par voie rénale. Une surveillance étroite de la fonction rénale et des signes hémorragiques est nécessaire en cas de co-prescription avec :

- ♦ Les diurétiques, les AINS, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (insuffisance rénale fonctionnelle)
- ♦ Les produits de contraste iodés, le méthotrexate (insuffisance rénale organique (4)).

## 7. Avenir des AOD :

Dans un contexte de défiance vis-à-vis des médicaments ou des professionnels de santé, le fait qu'il n'y ait pas d'antidote sur le marché pour ces nouveaux anticoagulants, ou bien le récent « scandale Pradaxa » rebute parfois les patients.

La réticence vis-à-vis de l'emploi de ces anticoagulants oraux directs liée à l'absence d'antidote n'est que partiellement recevable. En effet, une étude démontre que la mortalité due aux hémorragies intracrâniennes survenant chez les patients sous dabigatran est inférieure à celle des patients traités par la warfarine (mortalité de 20 % pour le dabigatran, contre 22% pour la warfarine) (53).

Depuis quelques années, des antidotes sont en cours de développement (54–59):

- ♦ L'andexanet alfa est une protéine recombinante dérivée du facteur Xa. Elle est dénuée d'activité biologique et présente une affinité pour les molécules anti Xa. Ainsi, elle se comporte comme un leurre pour ces molécules circulantes et les neutralise. Il a été testé sur 33 volontaires sains auxquels on a administré de l'apixaban.
- ♦ L'idarucizumab est un anticorps humanisé dirigé contre le dabigatran. Il a d'abord été testé chez des volontaires sains, puis chez des sujets traités par dabigatran et dont l'anticoagulation devait être stoppée en urgence. L'effet du dabigatran fut antagonisé en quelques minutes.
- ♦ Le « PER 977 » est actif sur les anti Xa et le dabigatran. Il serait donc un antidote polyvalent pour tous les anticoagulants oraux directs. Il a été testé chez 80 sujets à des doses croissantes, après qu'ils aient reçu 60 mg d'edoxaban.

Si ces essais semblent concluants, ils doivent néanmoins être généralisés à de plus grands groupes de patients. Au moment de la rédaction de cette thèse, les résultats des essais de plus grande ampleur ne sont pas connus, et aucun antidote spécifique des AOD n'est commercialisé.

## **PARTIE II**

### **Etude observationnelle : connaissances des futurs pharmaciens sur les AOD**

## 1. Matériel et Méthode :

### 1.1. Type d'enquête

Cette étude observationnelle a été menée sur une population d'étudiants en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie de Grenoble, inscrits en filière « officine ». Les étudiants de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie (toutes filières confondues) furent également inclus dans l'étude dans un second temps. Le but étant de comparer les connaissances acquises par les étudiants des deux promotions. Pour ce faire, un questionnaire sur les anticoagulants oraux directs (AOD) comportant 9 questions fut rédigé (cf. annexe 11).

Ce questionnaire évalue quatre grands points :

- la mise en pratique des connaissances via un cas clinique,
- les recommandations et la place des AOD dans la prise en charge des pathologies thrombo-emboliques,
- les conseils pharmaceutiques,
- les actualités et la surveillance des AOD.

L'effectif de départ était de 45 étudiants en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie, et de 72 étudiants en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie. Cette étude fut menée sur une période allant du 18 mars 2015 au 1<sup>er</sup> juin 2015, soit une durée de 75 jours.

### 1.2. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude était d'évaluer les connaissances – tant théoriques que pratiques – des futurs pharmaciens concernant les anticoagulants oraux directs (AOD). En effet, cette classe de médicaments à risque fait l'objet d'une surveillance rapprochée de la part de l'ANSM. De plus, le faible recul dont on dispose quant à leur utilisation incite à la plus grande prudence.

Le second objectif était d'évaluer l'impact de la « fiche mémo » rédigée dans ce contexte (cf. annexe 12). Cette fiche synthétique résume l'essentiel des notions à retenir afin de dispenser les AOD de façon sécurisée à l'officine. Elle fournit aussi des clés pour répondre aux questions des patients ou les aider à maintenir une bonne observance, gage d'efficacité du traitement.

### 1.3. Méthode

Le principe de l'étude ainsi que ses modalités furent présentés aux étudiants de 6<sup>ème</sup> année lors d'une réunion à la faculté de Grenoble, le 18 mars 2015.

Chaque étudiant de 6<sup>ème</sup> année s'est vu distribuer deux questionnaires identiques sur les anticoagulants oraux directs : Pradaxa® (dabigatran), Xarleto®(rivaroxaban) et Eliquis® (apixaban).

Le premier questionnaire (**Q0**) fut complété en même temps par tous les étudiants le 18 mars 2015. Le second exemplaire (**Q2**, identique au premier) fut envoyé aux étudiants au mois de mai 2015, une quinzaine de jours après la diffusion de la « fiche mémo » sur les AOD.

Il a été clairement demandé aux étudiants de ne pas consulter d'ouvrages traitant des AOD avant de remplir les questionnaires, afin de garantir la spontanéité des réponses.

Chaque étudiant a reçu aléatoirement un numéro d'anonymat. Ainsi, l'évolution des connaissances aurait pu être mesurée en comparant le nombre de bonnes réponses avant et après la diffusion de la « fiche mémo », pour chaque numéro d'anonymat. Néanmoins, le faible taux de participation des 6<sup>èmes</sup> années au deuxième questionnaire permet seulement d'interpréter de façon globale les acquis et les lacunes de ces futurs pharmaciens.

L'étude s'est déroulée en 3 phases :

<b>Q0</b> = évaluation initiale	Questionnaire papier à remplir par les étudiants	Le 18/03/15
Diffusion d'une « fiche mémo » sur les AOD	Note de synthèse à lire par les étudiants	Date de diffusion : le 03 mai
<b>Q2</b> = 2 <sup>ème</sup> évaluation après diffusion de la « fiche mémo » sur les AOD	Questionnaire en ligne à remplir par les étudiants	Date limite de retour : le 31 mai

Le questionnaire Q2 fut recueilli 15 jours après la diffusion de la « fiche mémo » sur les AOD.

Dans un premier temps, les maîtres de stage officinaux des étudiants en 6<sup>ème</sup> année furent sollicités pour cette étude. L'objectif étant d'observer à la fois les connaissances de l'étudiant et de son maître de stage en les appariant. Malgré plusieurs relances, la faible disponibilité de maîtres de stage nous a amené à changer le déroulement de l'étude.

Seules les connaissances avant/après diffusion de la fiche mémo auprès des 6<sup>èmes</sup> années furent évaluées. Le panel d'étudiants en 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire nous a permis d'avoir une base de comparaison, et de voir si le milieu professionnel qu'est le CHU leur confère de meilleures connaissances que leurs aînés. Ils ont donc répondu au questionnaire **Q0**.

Les données furent collectées de manière anonyme via un formulaire en ligne, réalisé grâce à l'outil « Google forms ». Le traitement statistique des données fut également réalisé via cet outil (diagrammes en barres pour chaque question).



La saisie des données dans un tableur Excel a permis de calculer :

- les taux de réussite par question de chaque étudiant (promotion des 6<sup>èmes</sup> et des 5<sup>èmes</sup> années), ainsi que le taux de réussite au questionnaire pour chaque étudiant.
- les taux de réussite globaux des deux promotions au questionnaire (6<sup>èmes</sup> années : questionnaire **Q0** et **Q2**, 5<sup>èmes</sup> années : questionnaire **Q0**)
- les pourcentages de réussite de chaque promotion aux questions portant sur la théorie, et aux questions portant sur la pratique officinale.

Un exemplaire du questionnaire distribué aux étudiants figure en annexe 11, suivi de la « fiche mémo » rédigée dans le cadre de ce travail (annexe 12).

## 2. Résultats :

Le nombre d'étudiants de 6<sup>ème</sup> année qui furent sollicités au cours de cette étude était de 45. Lors du premier questionnaire **Q0**, 40 étudiants ont répondu ; soit un taux de participation de 89%. Concernant le questionnaire **Q2**, ce taux chute à 42% (19 réponses sur 45). Malgré de nombreuses relances effectuées au cours du mois de mai, ce taux de participation n'a pas pu être amélioré.

Pour ce qui est des étudiants de 5<sup>ème</sup> année inclus secondairement dans l'étude, le taux de participation fut de 75% pour le questionnaire **Q0** (54 réponses sur 72).

Le taux de réussite global de chaque promotion au questionnaire est mentionné dans le tableau suivant :

Questionnaire <b>Q0</b> 6 <sup>èmes</sup> années	Questionnaire <b>Q2</b> 6 <sup>èmes</sup> années (après lecture de la fiche mémo)	Questionnaire <b>Q0</b> 5 <sup>èmes</sup> années
45 %	64%	36%

Tableau 8 : taux de réussite global pour chaque promotion.

### Points clés :

- Nécessité accrue de formation concernant les interactions, les adaptations posologiques et la conduite à tenir en cas de chirurgie programmée.
- Les 6<sup>èmes</sup> années ont un meilleur taux de réussite global au **Q0** que les 5<sup>èmes</sup> années.
- La fiche mémo a permis d'améliorer les connaissances des 6<sup>èmes</sup> années, et ce pour chaque question.
- Les connaissances pratiques des étudiants de 5<sup>ème</sup> et de 6<sup>ème</sup> année sont équivalentes.

Les résultats de chaque questionnaire sont présentés dans les pages suivantes. Ils feront l'objet d'une analyse plus détaillée dans la partie « discussion » de ce travail.

## 2.1. Réponses des étudiants de 6ème année

### ✓ Questionnaire Q0

Question 1) :

« Un patient de 80 ans vient vous voir à l'officine, il est sous Pradaxa® depuis un mois et présente des saignements de nez depuis ce matin. Que faites-vous ?

- A) Vous l'informez qu'il s'agit d'un signe de surdosage et qu'il est urgent qu'il aille consulter un médecin. Il doit informer le médecin de l'heure à laquelle il a pris le dernier comprimé de Pradaxa®, et ne pas en reprendre avant d'avoir consulté.
- B) Vous l'envoyez directement aux urgences où une hémodialyse sera réalisée.
- C) Vous le rassurez, des petits saignements peuvent survenir en début de traitement. Vous lui délivrez une boîte de mèches « coalgan® » pour arrêter le saignement de nez. »

**Bonne réponse : A.**

Pour cette question, 80% des étudiants ont coché l'item A et 20% ont répondu C.

Question 2) :

« Combien de boîtes d'AOD (Xarelto®, Pradaxa®, Eliquis®) avez-vous délivré depuis le début du stage ?

- A) Moins de 10.
- B) Entre 10 et 20.
- C) Entre 20 et 40.
- D) Plus de 40. »

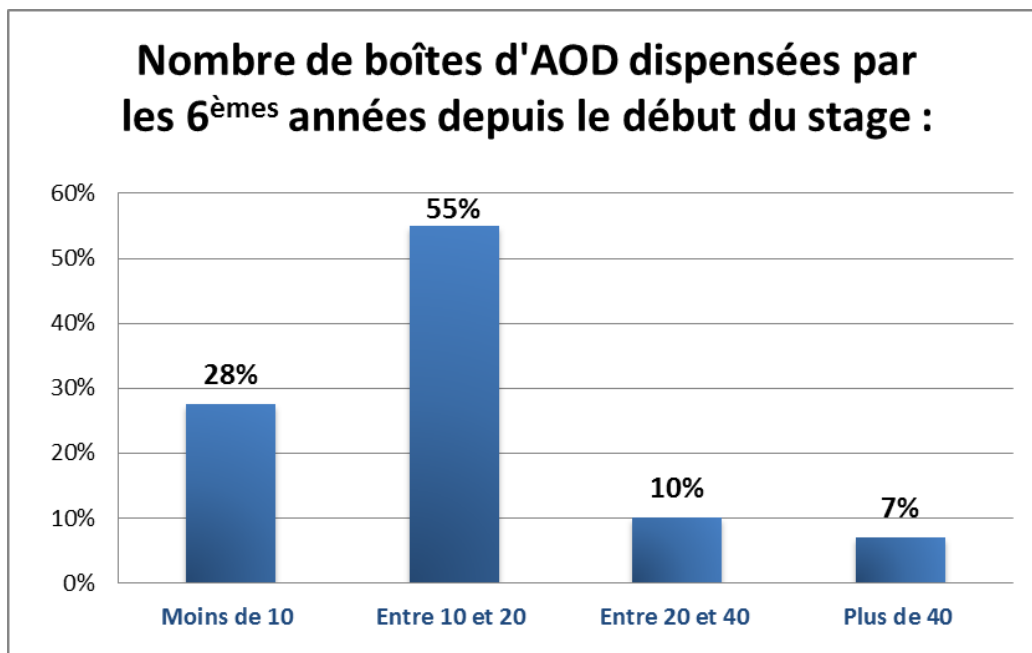


Figure 8 : répartition des étudiants en fonction du nombre de boîtes qu'ils ont dispensé entre le 01/12/14 et le 18/03/15.

Question 3) :

« D'où proviennent vos connaissances sur les AOD ? Cochez les trois sources les plus importantes (= la majorité de vos connaissances en sont issues) :

- A) Cours de la faculté
- B) Vidal ou Dorosz
- C) 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire
- D) Stage de 6<sup>ème</sup> année en officine
- E) Lecture de presse médicale/articles scientifiques
- F) Autre (précisez) : »

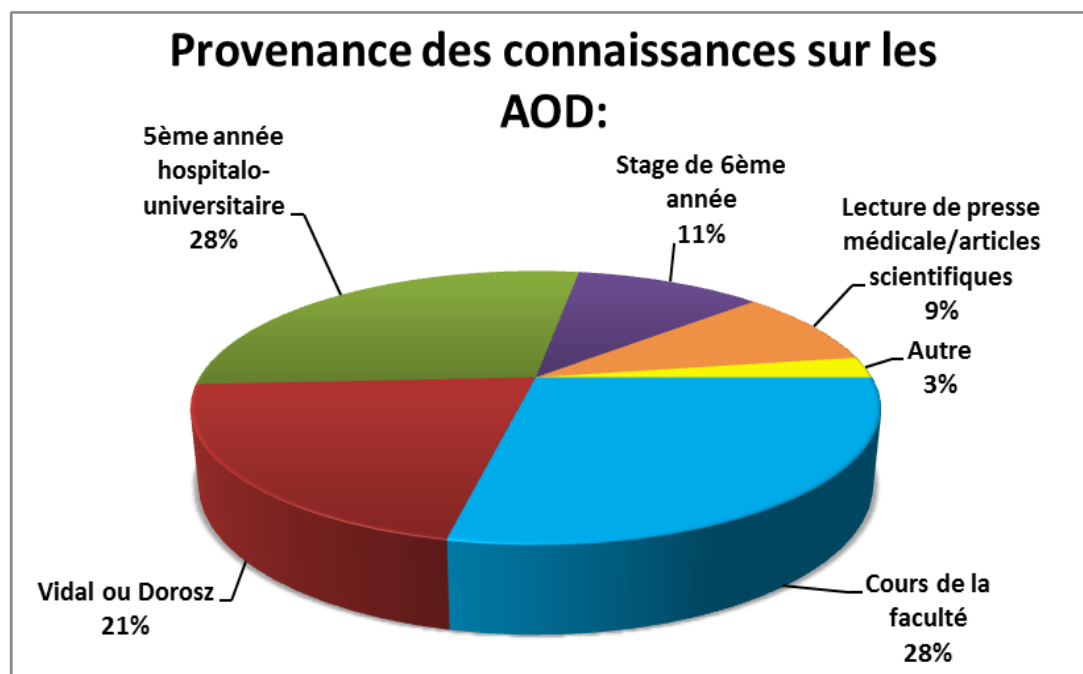


Figure 9 : illustration de la provenance des connaissances des 6<sup>èmes</sup> années sur les AOD au 18/03/15.

Parmi les 3% d'étudiants qui ont répondu « autre », les sources d'informations sur les AOD qui furent citées sont :

- ♦ Formation par un laboratoire pharmaceutique
- ♦ Formation par un groupement ou via les grossistes-répartiteurs
- ♦ Recherche personnelle sur internet.

On note que les cours de la faculté et la 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire sont citées à parts égales. Les sources « Vidal et Dorosz » arrivent en 3<sup>ème</sup> position.

Question 4) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Le Xarelto®, le Pradaxa® et l'Eliaquis® sont tous les trois indiqués dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP).
- B) Les AOD ne doivent pas être utilisés chez les patients de plus de 75 ans atteints de fibrillation auriculaire (FA).
- C) Les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques doivent être traités par anti-vitamine K (AVK) ou héparines uniquement.
- D) Pour un même anticoagulant, le dosage est le même quelle que soit l'indication. »

**Bonnes réponses : AC.**



Question 5) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Les études comparatives avec la warfarine démontrent une meilleure efficacité des AOD pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) liés à la FA (fibrillation auriculaire).
- B) Le risque de saignement intracrânien sous AOD est plus faible que sous AVK.
- C) Il n'y a pas lieu de remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un AOD.
- D) Si le patient le désire, son traitement par AVK pourra être remplacé par un AOD, même si ses INR sont stables (entre 2 et 3). »

**Bonnes réponses : BC.**



Question 6) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Contrairement aux AVK, il n'y a pas d'interactions entre les AOD et les aliments.
- B) Le Pradaxa® et le Xarelto® s'administrent de façon biquotidienne.
- C) Les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique, les patients n'ont donc pas besoin d'un carnet de suivi.
- D) Les posologies des AOD sont les mêmes quel que soit l'âge ou le poids du patient. »

**Bonnes réponses : AC.**

L'item B est faux, c'est le Pradaxa® et l'Elquis® qui s'administrent en 2x/jour.



Question 7) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Les AOD étant éliminés par voie rénale, il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale avant tout instauration de traitement, puis de la surveiller au moins une fois par an.
- B) En cas d'oubli, les doses peuvent être doublées du fait de la faible demi-vie des AOD.
- C) En cas de chirurgie programmée, le patient doit stopper son traitement par AOD 12h avant l'intervention.
- D) La posologie du Pradaxa® doit être diminuée s'il est associé au vérapamil ou à l'amiodarone.
- E) Les AOD sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft). »

**Bonnes réponses : ADE.**



Question 8) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Avec les AOD, il n'y a plus de contrôle biologique pour évaluer l'observance des patients.
- B) Les patients doivent obligatoirement être informés par le médecin/pharmacien des signes cliniques de saignement à surveiller.
- C) L'administration biquotidienne du Pradaxa® peut possiblement réduire l'observance au long cours.
- D) Il est nécessaire de rappeler au patient que l'observance est primordiale pour l'efficacité du traitement, même si il n'y a pas de suivi biologique à faire.
- E) Du fait de l'absence de suivi biologique, le risque perçu par les patients est souvent plus faible qu'avec les AVK : le pharmacien doit rappeler que les AOD ne sont pas des médicaments anodins. »

**Bonnes réponses : ABCDE.**



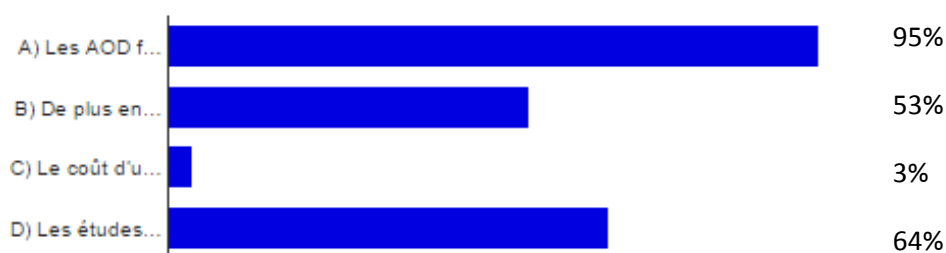
**Cette question est celle ayant le meilleur taux de réussite du questionnaire (parmi les questions théoriques).**

Question 9) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Les AOD font l'objet d'une surveillance rapprochée de la part de l'ANSM.
- B) De plus en plus d'AOD sont prescrits en France : fin 2013, près de la moitié des initiations de traitements anticoagulants concernaient les AOD.
- C) Le coût d'un traitement mensuel par AOD est quasiment le même que celui d'un traitement par AVK.
- D) Les études « en vie réelle » démontrent que le risque hémorragique sous AOD est légèrement plus élevé que celui annoncé. »

**Bonnes réponses : ABD.**



## ✓ Questionnaire Q2

### Question 1) :

« Un patient de 80 ans vient vous voir à l'officine, il est sous Pradaxa® depuis un mois et présente des saignements de nez depuis ce matin. Que faites-vous ?

- A) Vous l'informez qu'il s'agit d'un signe de surdosage et qu'il est urgent qu'il aille consulter un médecin. Il doit informer le médecin de l'heure à laquelle il a pris le dernier comprimé de Pradaxa®, et ne pas en reprendre avant d'avoir consulté.
- B) Vous l'envoyez directement aux urgences où une hémodialyse sera réalisée.
- C) Vous le rassurez, des petits saignements peuvent survenir en début de traitement. Vous lui délivrez une boîte de mèches « coalgan® » pour arrêter le saignement de nez. »

### **Bonne réponse : A.**

Après avoir lu la « fiche mémo » sur les AOD, 100% des étudiants interrogés ont donné la bonne réponse.

### Question 2) :

« Combien de boîtes d'AOD (Xarelto®, Pradaxa®, Eliquis®) avez-vous délivré depuis le début du stage ?

- A) Moins de 10.
- B) Entre 10 et 20.
- C) Entre 20 et 40.
- D) Plus de 40. »

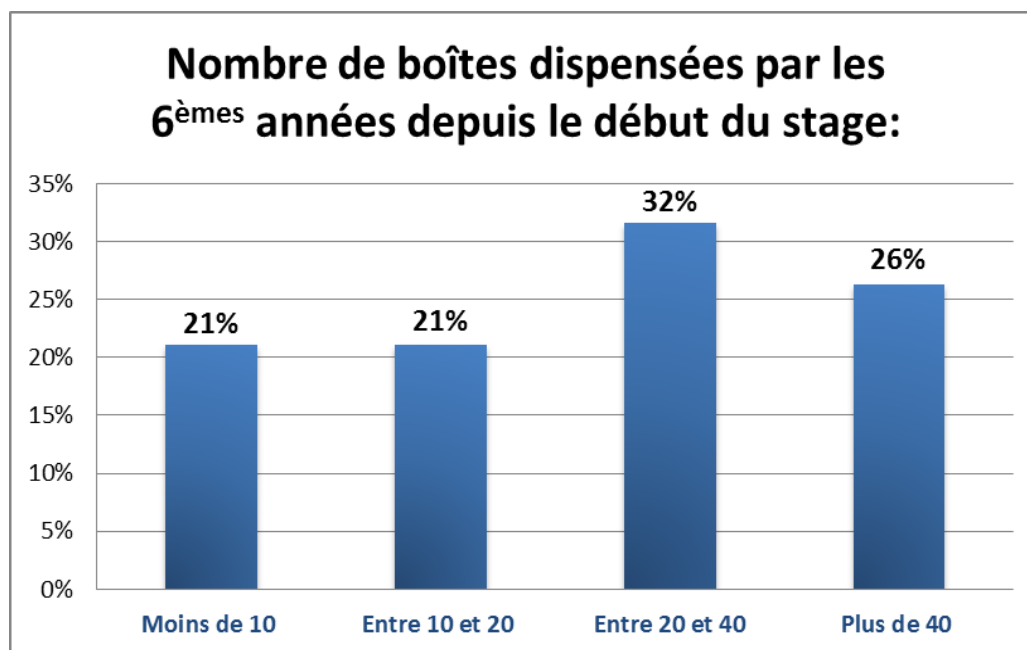


Figure 10 : répartition des étudiants en fonction du nombre de boîtes qu'ils ont dispensé entre le 01/12/14 et le 29/05/15.

On note qu'à la fin du mois de mai, 58% des étudiants ont dispensé plus de 20 boîtes d'AOD, contre seulement 17% en milieu de stage.

Question 3) :

« D'où proviennent vos connaissances sur les AOD ? Cochez les trois sources les plus importantes (= la majorité de vos connaissances en sont issues) :

- A) Cours de la faculté
- B) Vidal ou Dorosz
- C) 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire
- D) Stage de 6<sup>ème</sup> année en officine
- E) Lecture de presse médicale/articles scientifiques
- F) Autre (précisez) : »

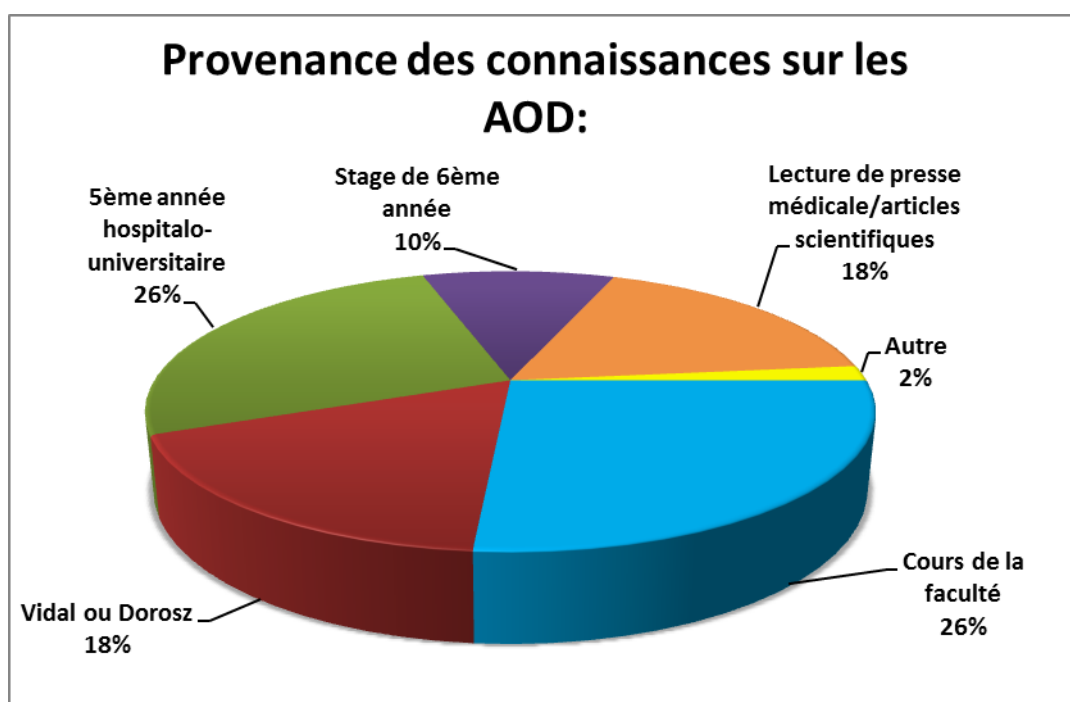


Figure 11 : illustration de la provenance des connaissances des 6<sup>èmes</sup> années sur les AOD au 29/05/15.

Parmi les 2% d'étudiants qui ont répondu « autre », la source d'information sur les AOD qui fut citée est :

- ♦ Formation par un groupement ou via les grossistes-répartiteurs.

On note que les cours de la faculté et la 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire sont là encore citées à parts égales. Les sources « Vidal et Dorosz » arrivent en 3<sup>ème</sup> position, ainsi que la « lecture de presse médicale ou articles scientifiques ».



Question 4) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) *Le Xarelto<sup>®</sup>, le Pradaxa<sup>®</sup> et l'Elquis<sup>®</sup> sont tous les trois indiqués dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP).*
- B) *Les AOD ne doivent pas être utilisés chez les patients de plus de 75 ans atteints de fibrillation auriculaire (FA).*
- C) *Les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques doivent être traités par anti-vitamine K (AVK) ou héparines uniquement.*
- D) *Pour un même anticoagulant, le dosage est le même quelle que soit l'indication. »*

**Bonnes réponses : AC.**



Question 5) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) *Les études comparatives avec la warfarine démontrent une meilleure efficacité des AOD pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) liés à la FA (fibrillation auriculaire).*
- B) *Le risque de saignement intracrânien sous AOD est plus faible que sous AVK.*
- C) *Il n'y a pas lieu de remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un AOD.*
- D) *Si le patient le désire, son traitement par AVK pourra être remplacé par un AOD, même si ses INR sont stables (entre 2 et 3). »*

**Bonnes réponses : BC.**



Question 6) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Contrairement aux AVK, il n'y a pas d'interactions entre les AOD et les aliments.
- B) Le Pradaxa® et le Xarelto® s'administrent de façon biquotidienne.
- C) Les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique, les patients n'ont donc pas besoin d'un carnet de suivi.
- D) Les posologies des AOD sont les mêmes quel que soit l'âge ou le poids du patient. »

**Bonnes réponses : AC.**

L'item B est faux, c'est le Pradaxa® et l'Elquis® qui s'administrent en 2x/jour.



Question 7) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Les AOD étant éliminés par voie rénale, il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale avant tout instauration de traitement, puis de la surveiller au moins une fois par an.
- B) En cas d'oubli, les doses peuvent être doublées du fait de la faible demi-vie des AOD.
- C) En cas de chirurgie programmée, le patient doit stopper son traitement par AOD 12h avant l'intervention.
- D) La posologie du Pradaxa® doit être diminuée s'il est associé au vérapamil ou à l'amiodarone.
- E) Les AOD sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft). »

**Bonnes réponses : ADE.**



Question 8) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Avec les AOD, il n'y a plus de contrôle biologique pour évaluer l'observance des patients.
- B) Les patients doivent obligatoirement être informés par le médecin/pharmacien des signes cliniques de saignement à surveiller.
- C) L'administration biquotidienne du Pradaxa® peut possiblement réduire l'observance au long cours.
- D) Il est nécessaire de rappeler au patient que l'observance est primordiale pour l'efficacité du traitement, même si il n'y a pas de suivi biologique à faire.
- E) Du fait de l'absence de suivi biologique, le risque perçu par les patients est souvent plus faible qu'avec les AVK : le pharmacien doit rappeler que les AOD ne sont pas des médicaments anodins. »

**Bonnes réponses : ABCDE.**



Question 9) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Les AOD font l'objet d'une surveillance rapprochée de la part de l'ANSM.
- B) De plus en plus d'AOD sont prescrits en France : fin 2013, près de la moitié des initiations de traitements anticoagulants concernaient les AOD.
- C) Le coût d'un traitement mensuel par AOD est quasiment le même que celui d'un traitement par AVK.
- D) Les études « en vie réelle » démontrent que le risque hémorragique sous AOD est légèrement plus élevé que celui annoncé. »

**Bonnes réponses : ABD.**



Le taux de réussite par question de chaque étudiant a permis de calculer un taux de réussite global de la promotion pour chaque question. Le pourcentage de réussite de chaque étudiant au questionnaire a permis de calculer le pourcentage de réussite global de la promotion, et ce pour le questionnaire **Q0** et **Q2**. La figure ci-dessous représente le pourcentage de réussite par question des 6<sup>èmes</sup> années, pour le questionnaire **Q0** et **Q2**. La question 2 traite du nombre de boîtes dispensées depuis le début du stage, et la question 3 indique la provenance de leurs connaissances sur les AOD. Elles ne figurent donc pas dans ce graphique.

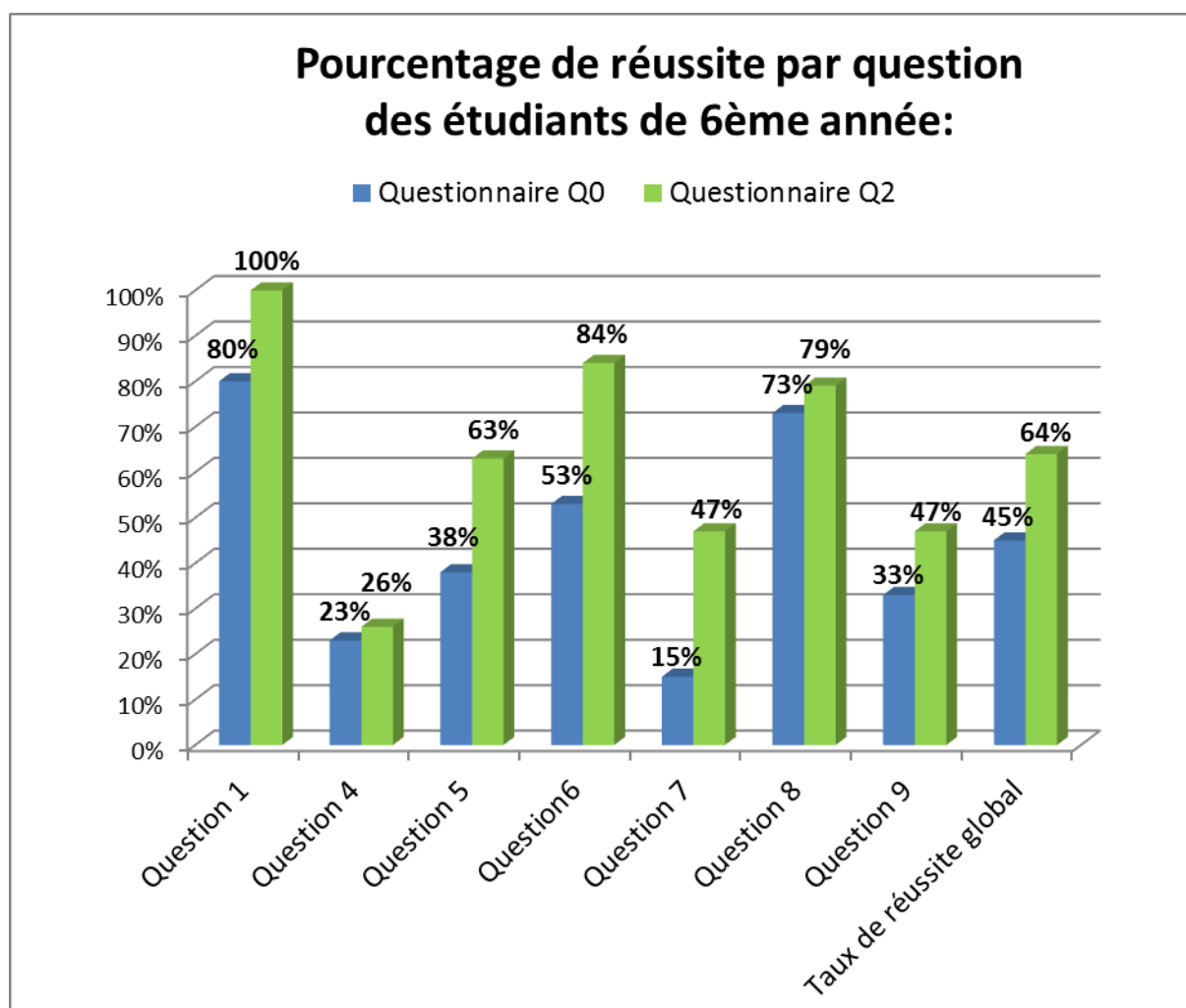


Figure 12 : Pourcentage de réussite par question de la promotion des 6<sup>èmes</sup> années aux questionnaires **Q0** et **Q2**.

Comme nous pouvons le constater, la « fiche mémo » sur les AOD a été bénéfique pour la formation des étudiants. En effet, le taux de réussite de la promotion a augmenté pour chaque question lors du deuxième questionnaire. Le taux de réussite global au questionnaire passe ainsi de 45% à 64%. On peut noter que la question 7 est celle où la marge de progression est la plus importante

## 2.2. Réponses des étudiants de 5<sup>ème</sup> année

### ✓ Questionnaire Q0

Sur une population étudiée de 72 étudiants, 54 étudiants ont rempli le questionnaire entre le 11 mai 2015 et le 1<sup>er</sup> juin, soit un taux de participation de 75%.

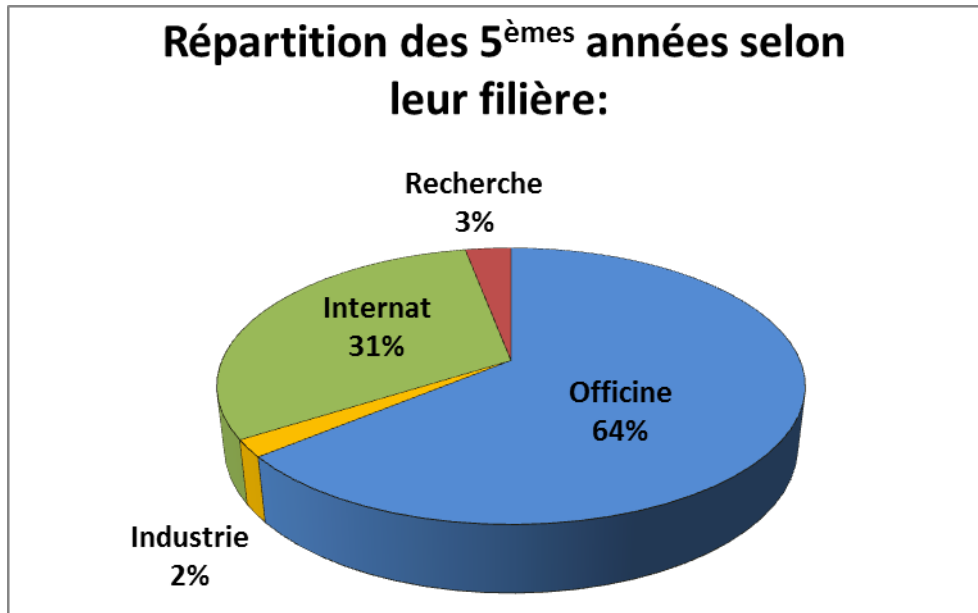


Figure 13 : répartition des 5<sup>èmes</sup> années de pharmacie selon leur filière.

Question 1) :

« Un patient de 80 ans vient vous voir à l'officine, il est sous Pradaxa<sup>®</sup> depuis un mois et présente des saignements de nez depuis ce matin. Que faites-vous ?

- A) Vous l'informez qu'il s'agit d'un signe de surdosage et qu'il est urgent qu'il aille consulter un médecin. Il doit informer le médecin de l'heure à laquelle il a pris le dernier comprimé de Pradaxa<sup>®</sup>, et ne pas en reprendre avant d'avoir consulté.
- B) Vous l'envoyez directement aux urgences où une hémodialyse sera réalisée.
- C) Vous le rassurez, des petits saignements peuvent survenir en début de traitement. Vous lui délivrez une boîte de mèches « coalgan<sup>®</sup> » pour arrêter le saignement de nez. »

**Bonne réponse : A.**

Pour cette question, 80% des étudiants ont répondu A, 18% ont coché l'item C et seulement 2% ont répondu B.

La question 2 concernant le nombre de boîtes dispensées depuis le début du stage officinal ne concernait pas les étudiants de 5<sup>ème</sup> année. Cette question n'apparaissait donc pas dans leur questionnaire.

Question 3) :

« D'où proviennent vos connaissances sur les AOD ? Cochez les trois sources les plus importantes (= la majorité de vos connaissances en sont issues) :

- A) Cours de la faculté
- B) Vidal ou Dorosz
- C) 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire
- D) Stage de 6<sup>ème</sup> année en officine
- E) Lecture de presse médicale/articles scientifiques
- F) Autre (précisez) : »

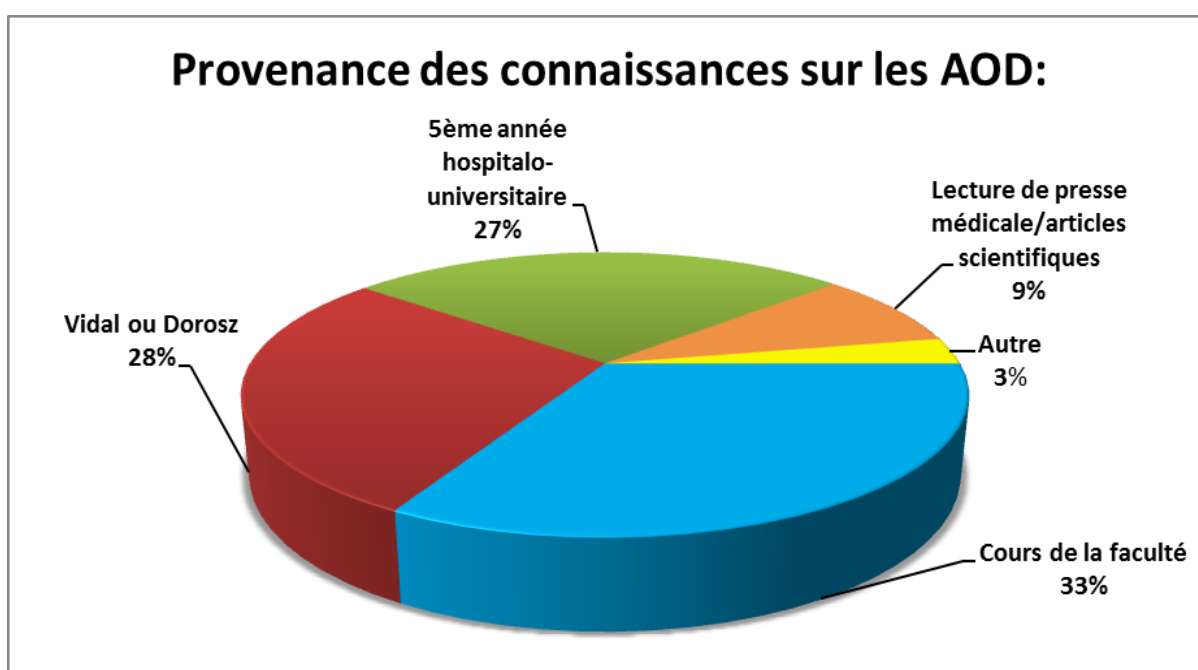


Figure 14 : illustration de la provenance des connaissances des 5<sup>èmes</sup> années sur les AOD au 01/06/15.

Parmi les 3% d'étudiants qui ont répondu « autre », les sources d'informations sur les AOD qui furent citées sont :

- ♦ Ouvrages concernant la préparation du concours de l'internat
- ♦ Formation par un laboratoire pharmaceutique.

On observe que les cours de la faculté représentent la principale source de connaissances des 5<sup>èmes</sup> années, devant les ouvrages « Vidal ou Dorosz » et la 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire.

Question 4) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Le Xarelto®, le Pradaxa® et l'Éliquis® sont tous les trois indiqués dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP).
- B) Les AOD ne doivent pas être utilisés chez les patients de plus de 75 ans atteints de fibrillation auriculaire (FA).
- C) Les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques doivent être traités par anti-vitamine K (AVK) ou héparines uniquement.
- D) Pour un même anticoagulant, le dosage est le même quelle que soit l'indication. »

**Bonnes réponses : AC.**



Question 5) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Les études comparatives avec la warfarine démontrent une meilleure efficacité des AOD pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) liés à la FA (fibrillation auriculaire).
- B) Le risque de saignement intracrânien sous AOD est plus faible que sous AVK.
- C) Il n'y a pas lieu de remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un AOD.
- D) Si le patient le désire, son traitement par AVK pourra être remplacé par un AOD, même si ses INR sont stables (entre 2 et 3). »

**Bonnes réponses : BC.**



Question 6) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Contrairement aux AVK, il n'y a pas d'interactions entre les AOD et les aliments.
- B) Le Pradaxa® et le Xarelto® s'administrent de façon biquotidienne.
- C) Les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique, les patients n'ont donc pas besoin d'un carnet de suivi.
- D) Les posologies des AOD sont les mêmes quel que soit l'âge ou le poids du patient. »

**Bonnes réponses : AC.**

L'item B est faux, c'est le Pradaxa® et l'**Eliquis**® qui s'administrent en 2x/jour.



Question 7) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Les AOD étant éliminés par voie rénale, il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale avant tout instauration de traitement, puis de la surveiller au moins une fois par an.
- B) En cas d'oubli, les doses peuvent être doublées du fait de la faible demi-vie des AOD.
- C) En cas de chirurgie programmée, le patient doit stopper son traitement par AOD 12h avant l'intervention.
- D) La posologie du Pradaxa® doit être diminuée s'il est associé au vérapamil ou à l'amiodarone.
- E) Les AOD sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft). »

**Bonnes réponses : ADE.**





Question 8) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Avec les AOD, il n'y a plus de contrôle biologique pour évaluer l'observance des patients.
- B) Les patients doivent obligatoirement être informés par le médecin/pharmacien des signes cliniques de saignement à surveiller.
- C) L'administration biquotidienne du Pradaxa® peut possiblement réduire l'observance au long cours.
- D) Il est nécessaire de rappeler au patient que l'observance est primordiale pour l'efficacité du traitement, même si il n'y a pas de suivi biologique à faire.
- E) Du fait de l'absence de suivi biologique, le risque perçu par les patients est souvent plus faible qu'avec les AVK : le pharmacien doit rappeler que les AOD ne sont pas des médicaments anodins. »

**Bonnes réponses : ABCDE.**



Question 9) :

« Cochez les affirmations exactes :

- A) Les AOD font l'objet d'une surveillance rapprochée de la part de l'ANSM.
- B) De plus en plus d'AOD sont prescrits en France : fin 2013, près de la moitié des initiations de traitements anticoagulants concernaient les AOD.
- C) Le coût d'un traitement mensuel par AOD est quasiment le même que celui d'un traitement par AVK.
- D) Les études « en vie réelle » démontrent que le risque hémorragique sous AOD est légèrement plus élevé que celui annoncé. »

**Bonnes réponses : ABD.**



Concernant la promotion des étudiants de 5<sup>ème</sup> année, le taux de réussite par question de chaque étudiant a permis de calculer un taux de réussite global de la promotion pour chaque question. Le pourcentage de réussite de chaque étudiant au questionnaire a permis de calculer le pourcentage de réussite global de la promotion au questionnaire **Q0**. La figure ci-dessous représente le pourcentage de réussite par question des 5<sup>èmes</sup> années pour le questionnaire **Q0**. La question 2 traitant du nombre de boîtes dispensées depuis le début du stage ne concernait pas cette promotion d'étudiants. La question 3 quant à elle indique la provenance de leurs connaissances sur les AOD. Ces deux questions ne figurent donc pas dans ce graphique.

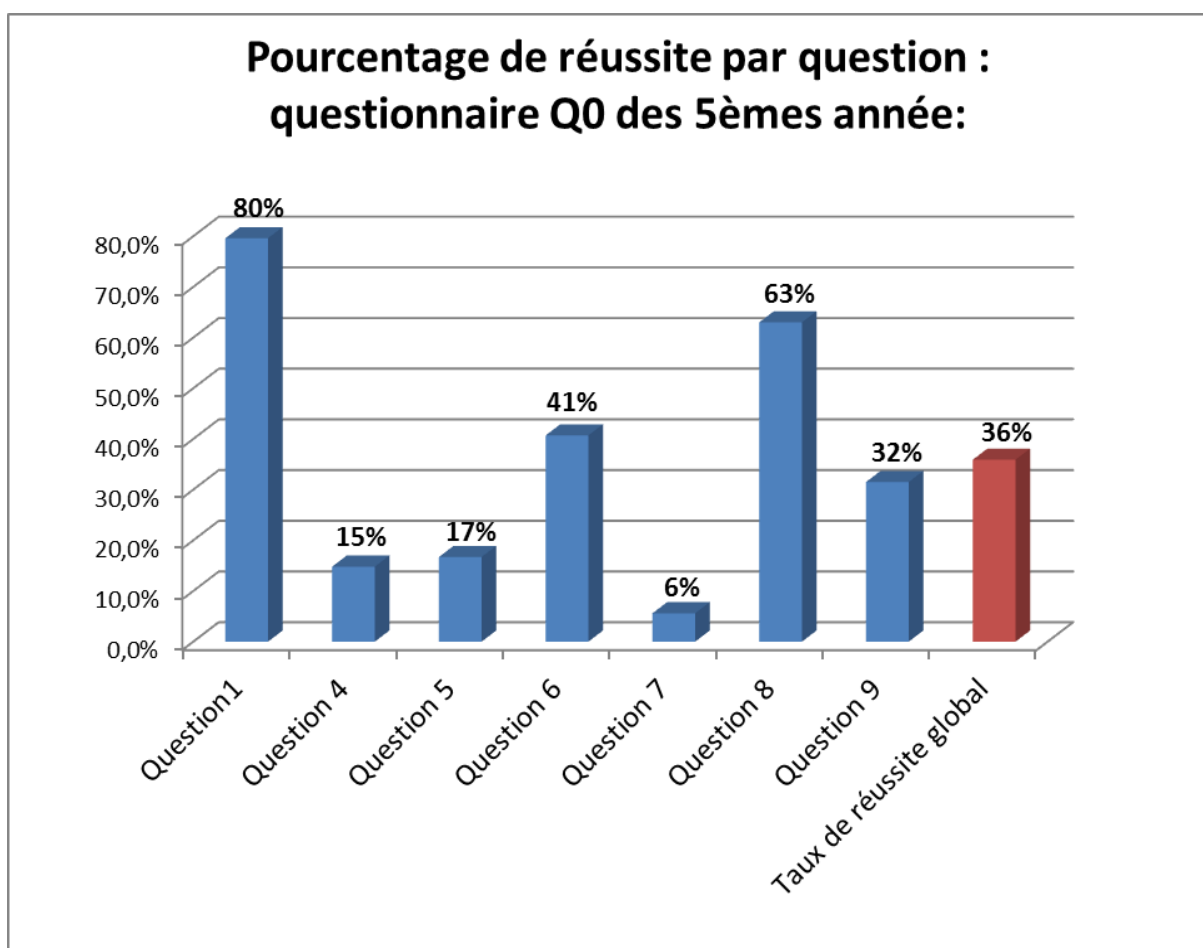


Figure 15 : pourcentage de réussite par question des 5<sup>èmes</sup> années au questionnaire **Q0**.

### 3. Discussion :

#### 3.1. Intérêts de l'étude :

Le but de cette étude observationnelle est d'évaluer le « savoir » (connaissances purement théoriques) et le « savoir-faire » (mise en pratique des connaissances) des futurs pharmaciens. La promotion de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie étant en fin de cursus, il était judicieux de faire appel à ces étudiants. De plus, lors de la distribution du questionnaire, les étudiants avaient déjà réalisé la moitié de leur stage de pratique professionnelle officinale de 6 mois (du 01/12/14 au 30/05/15). Leur pratique de dispensation à l'officine était ainsi évaluée de façon pertinente.

Les intérêts de cette étude sont non seulement d'observer ce que les étudiants en fin de cursus ont retenu des cours sur les AOD dispensés à la faculté ; mais surtout de voir comment ils utilisent ces connaissances au quotidien dans leur pratique professionnelle. Nous avons encore peu de recul sur les AOD, les indications et les recommandations évoluent fréquemment dans ce domaine. Il est donc important de cerner les enjeux de ces traitements, et d'en connaître parfaitement les risques pour pouvoir assurer une dispensation sécurisée aux patients concernés.

La formation continue a aussi été évaluée. En effet, des formations ont lieu en officine régulièrement, et les futurs pharmaciens que sont les étudiants de 6<sup>ème</sup> année sont tenus de s'informer de l'actualité concernant les nouvelles classes de médicaments ou encore la réactualisation de certaines recommandations. Quelques questions ont permis de savoir d'où proviennent majoritairement leurs connaissances, et d'évaluer leur capacité à trouver la bonne information.

Nous avons par ailleurs fait appel à la promotion des 5<sup>èmes</sup> années afin de voir si les étudiants de 6<sup>ème</sup> année avaient tendance à oublier les connaissances acquises auparavant, ou bien si les 5<sup>èmes</sup> années—n'étant pas encore totalement formés— auraient plus de mal à répondre.

L'originalité de cette étude est d'évaluer les connaissances des professionnels de santé. Concernant les anticoagulants, les questionnaires à destination des patients (60) ou portant sur les pratiques médicales sont nombreux mais peu de travaux s'intéressent aux futurs pharmaciens. Si la connaissance du traitement par les patients est importante pour l'observance et la bonne conduction de celui-ci, celle du pharmacien est primordiale pour assurer la validation d'ordonnance et sécuriser au maximum la dispensation. Un travail de thèse concernant l'expérimentation d'outils élaborés afin d'améliorer l'éducation thérapeutique des patients sous AOD a été mené à la Faculté de Pharmacie de Grenoble en 2014 (51). Cela atteste de la volonté d'accompagnement et de suivi de ces patients.

Enfin, cette étude permettra sans doute d'ajuster ou de renforcer la formation initiale des étudiants et éventuellement la formation continue pour les pharmaciens en activité.

## 3.2. Biais et limites

### ➤ Constitution des échantillons

Tout d'abord, les deux échantillons ciblés dans cette étude ne sont pas strictement égaux. L'échantillon des 6<sup>èmes</sup> années est représentatif de la population de futurs pharmaciens officinaux de la région de Grenoble. Néanmoins, l'échantillon des 5<sup>èmes</sup> années est constitué d'étudiants répartis dans plusieurs filières, et qui n'ont pas eu le même cursus.

Ainsi, les étudiants de la filière « internat » ont eu des cours plus spécifiques de pharmacologie, de mise en application des connaissances via des cas cliniques, et on peut supposer que leurs connaissances seront plus actualisées vis-à-vis des AOD.

Nous aurions pu comparer les étudiants de la filière « officine » des 6<sup>èmes</sup> années avec la filière « officine » des 5<sup>èmes</sup> années mais les effectifs étaient trop faibles.

### ➤ Perdus de vue

Le nombre important de perdus de vue lors du questionnaire **Q2** des 6<sup>èmes</sup> années ne permet pas d'effectuer une comparaison individuelle des résultats avant/après diffusion de la « fiche mémo ». En effet, parmi les 40 étudiants inclus dans l'étude, 21 n'ont pas complété le questionnaire **Q2**. Le mode de diffusion et la période à laquelle le deuxième questionnaire fut distribué pourrait expliquer ce faible taux de participation.

Le premier questionnaire a été distribué en main propre aux étudiants, après une information sur les objectifs et le déroulement de l'étude lors d'une réunion d'information à la Faculté de Grenoble. Ce questionnaire a été récupéré à l'issue de cette réunion. Ainsi, seuls les étudiants absents ont été exclus de l'étude, le taux de participation était alors de 89%. Le questionnaire **Q2** a quant à lui été diffusé par messagerie électronique, et recueilli via l'outil « Google forms ». Les réponses étant anonymes, et le fait de ne pas avoir à rendre le questionnaire en main propre pourrait expliquer le désengagement des étudiants lors de la deuxième phase de l'étude. Enfin, la période du mois de mai correspondait à une période de révisions avant les examens finaux, ce qui a pu jouer en défaveur de l'étude.

Les réponses des 19 étudiants de 6<sup>ème</sup> année nous ont toutefois permis d'avoir une idée globale de l'impact de la « fiche mémo » sur leurs connaissances.

### ➤ Parution d'un cahier de formation sur les AOD

La revue *Le moniteur des pharmacies* a publié en février 2015 un cahier de formation sur les anticoagulants oraux directs. La plupart des étudiants étant abonnés à cette revue – ou ayant l'opportunité de la consulter en stage – il se peut que les connaissances initiales évaluées par le questionnaire **Q0** aient été biaisées.

Par ailleurs, le questionnaire a été perçu comme « difficile » par la promotion des 5<sup>èmes</sup> années. Nous aurions pu élargir cette étude aux étudiants de 4<sup>ème</sup> année afin d'obtenir un échantillon plus important.

### 3.3. Interprétation des résultats

#### 3.3.1. Comparaison Q0 et Q2 : étudiants de 6<sup>ème</sup> année

Il a été clairement demandé aux étudiants de ne pas consulter d'ouvrages concernant les AOD avant de remplir le questionnaire **Q0**. Le but étant d'évaluer leurs connaissances à un instant T. Pour **Q2**, il a été précisé l'importance de ne pas répondre en ayant la « fiche mémo » sous les yeux.

Dans cette partie, nous allons interpréter les résultats du questionnaire **Q0**. Puis, nous nous intéresserons ensuite à l'impact de la « fiche mémo » sur l'évolution des connaissances : une analyse détaillée des réponses au questionnaire **Q2** sera réalisée.

#### ✓ Bilan du questionnaire Q0 :

Ce questionnaire évalue les connaissances initiales des étudiants de 6<sup>ème</sup> année sur les AOD. Nous verrons tout d'abord les domaines dans lesquels ces étudiants ont des lacunes, puis nous nous pencherons sur les points forts de leurs connaissances.

##### ♦ **Domaines dans lesquels les étudiants ont des lacunes**

Concernant les indications des AOD, 60% des étudiants ignorent que ceux-ci sont contre-indiqués chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques. Cette notion concerne plutôt les spécialistes (angiologues ou cardiologues) qui émettent un diagnostic et instaurent les AOD, mais elle doit néanmoins être connue des pharmaciens pour éviter tout mésusage. On note que 30% des étudiants sont convaincus que les AOD ne doivent pas être utilisés chez les patients de plus de 75 ans atteints de fibrillation auriculaire. Or, il s'agit d'une de leurs indications (prévention des AVC et des ES chez les patients atteints de FA et ayant un ou plusieurs facteurs de risque, dont un âge  $\geq 75$  ans). Cela pourrait s'expliquer par le fait que dans l'esprit des étudiants, un âge supérieur à 75 ans est synonyme de vulnérabilité, et il n'existe actuellement encore aucun antidote spécifique des AOD. De plus, les patients âgés souffrent souvent d'insuffisance rénale. Or on sait que l'insuffisance rénale et un âge supérieur à 75 ans sont des risques hémorragiques à eux seuls. Aussi, une faible part des étudiants (5%) pense que pour un même anticoagulant, le dosage est le même quelle que soit l'indication.

Il faut également noter que 23% des étudiants interrogés pensent que les AOD sont plus efficaces que la warfarine pour la prévention des AVC et des embolies systémiques liées à la FA. Les études n'ont pas montré de tels résultats : on sait que les AOD ont une efficacité non inférieure à la warfarine dans cette indication. Les étudiants ne se sont probablement pas suffisamment intéressés aux études cliniques des différents AOD. D'après le questionnaire, seul un étudiant sur dix évoque la lecture de presse médicale ou d'articles scientifiques comme un élément de sa formation concernant les AOD.

Les délais d'interruption du traitement avant une chirurgie programmée sont méconnus : 42% des étudiants ont répondu qu'un arrêt des AOD 12h avant l'intervention est nécessaire. En réalité, ce délai est bien plus long (arrêt du traitement entre 1 et 5 jours avant la chirurgie). Les pharmaciens d'officine ne sont pas les premiers concernés par ces recommandations pré-opératoires. La gestion du risque hémorragique avant une intervention chirurgicale concerne plutôt l'équipe médicale hospitalière ou le spécialiste ayant instauré le traitement. Cela pourrait expliquer le manque de connaissances des étudiants sur ce sujet.

Par ailleurs, 68% des étudiants interrogés ignorent les interactions du Pradaxa® : nécessité de diminuer les doses en cas d'association au vérapamil ou à l'amiodarone (ces deux médicaments sont des inhibiteurs de la P-gp). Cette lacune est une des plus préoccupante, la détection d'interactions est en effet une étape cruciale dans la validation d'ordonnance. Les étudiants en fin de cursus devraient tous avoir cette notion qui touche à leur pratique officinale quotidienne.

La part des étudiants n'ayant pas connaissance de l'adaptation des doses au poids et à l'âge du patient est de 12%. Ce pourcentage est trop élevé : on pourrait aspirer à un taux quasi nul, ces adaptations sont des points clés à connaître pour dispenser les AOD en toute sécurité.

La question à laquelle les 6<sup>èmes</sup> années ont le moins bien répondu est la numéro 7. Le taux de réussite de la promotion était en effet de 15%. Cette question porte sur les interactions, la conduite à tenir en cas de chirurgie programmée ou en cas d'oubli d'un comprimé. Une des explications possibles quant à ce faible taux de réussite serait le manque de recommandations claires et uniformisées concernant l'interruption de traitement avant une chirurgie. De plus, les schémas de prise variant pour chaque AOD et selon l'indication, la conduite à tenir en cas d'oubli d'une dose n'est pas claire dans l'esprit des étudiants.

#### ♦ Points forts des connaissances

96% des étudiants ont notion que les AVK restent malgré tout les anticoagulants oraux de référence en France, et qu'un traitement par AVK bien toléré et efficace ne doit pas être remplacé par un AOD. On peut imputer cette connaissance quasi parfaite de la place de ces

nouveaux traitements dans l'arsenal thérapeutique aux nombreuses parutions et actualités émanant de la communauté scientifique, de l'ANSM ou encore de la HAS.

D'après la question 5, près d'un étudiant sur deux connaît les avantages des AOD sur les AVK concernant le risque d'hémorragie intracrânienne. L'absence d'interactions avec les aliments (contrairement aux AVK), ainsi que l'absence de suivi biologique avec les AOD sont bien connues des étudiants. Ces deux grands avantages sont ceux qui furent fortement mis en avant lors de la commercialisation de ces nouveaux traitements.

La question 7 nous informe que la grande majorité des personnes interrogées connaît l'élimination par voie rénale des AOD, ainsi que l'importance du suivi de la clairance à la créatinine. Huit étudiants sur dix ont aussi la notion de contre-indication des AOD en cas d'insuffisance rénale sévère. Ces points sont incontournables pour la pratique officinale. Bien que nous disposions rarement de clairance à la créatinine des patients à l'officine, il est essentiel que le pharmacien s'assure qu'un suivi régulier est réalisé. Il pourra ainsi détecter les patients ayant un risque hémorragique élevé et renforcer l'éducation thérapeutique quant aux signes de saignement à surveiller.

On constate également que les 6<sup>èmes</sup> années ont saisi l'importance de l'information du patient par le médecin et le pharmacien (importance de l'observance même en l'absence d'INR, signes de saignement etc). Aussi, 95% des étudiants ont notion de la surveillance rapprochée des AOD par l'ANSM. Ils savent également que le coût mensuel d'un traitement par AOD est beaucoup plus onéreux que celui d'un AVK (suivi biologique inclus). Ces connaissances sont probablement liées à leur pratique officinale (affichage du prix lors de la dispensation), ainsi qu'aux notes d'informations diffusées par l'ANSM et la HAS.

La question 8 traitant de l'observance et de l'information des patients par les professionnels de santé est la question théorique ayant le meilleur pourcentage de réussite (73%). Les étudiants ont aussi obtenu un très bon taux de réussite quant à la mise en situation en rapport à la pratique officinale (question 1): 80% de bonnes réponses. Les étudiants ont certainement déjà été confrontés à des patients sous AVK présentant des saignements. La gestion de cet effet indésirable est similaire pour les AOD, hormis l'absence de réalisation d'INR en urgence.

Les meilleurs étudiants ont obtenu un taux de réussite de 86% au questionnaire (soit 6 bonnes réponses sur 7 questions). L'étudiant ayant le moins bien répondu comptait une bonne réponse seulement, soit 14% de réussite. La notation en « tout ou rien » a été choisie pour la correction de ces questionnaires à choix multiples, dans un souci de praticité. Cependant, ce système de notation a tendance à sous-estimer le nombre de bonnes réponses des étudiants.

A travers les résultats du questionnaire **Q0**, on constate donc l'éventail de connaissances des étudiants de 6<sup>ème</sup> année, et cela nous a permis d'avoir une idée plus précise des lacunes et des points forts de la promotion. Néanmoins, certains aspects des AOD sont méconnus des étudiants, et la marge de progression au questionnaire reste importante. Un taux de réussite global de 45% est insuffisant pour des futurs pharmaciens.

Ces résultats sont en conformité avec les conclusions d'une étude similaire, menée auprès de l'équipe de la pharmacie du CHU de Reims en 2014 (61). En effet, la contre-indication des AOD dans la FA non valvulaire était également une lacune évoquée. La grande majorité de l'équipe a notion des adaptations de doses à appliquer selon la fonction rénale. C'est également le cas dans l'échantillon d'étudiants de 6<sup>ème</sup> année de la faculté de Grenoble. Aussi, dans l'étude menée au CHU de Reims, 70% des interrogés ignorent les interactions des AOD avec la P-gp et la conduite à tenir en cas d'oubli demeure très méconnue.

On note que le sujet des connaissances des pharmaciens sur les anticoagulants suscite de l'intérêt puisqu'une thèse soutenue à l'Université de Lorraine en 2014 (62) avait pour but d'évaluer les connaissances des pharmaciens d'officine concernant les AVK via un questionnaire. Là encore, les connaissances sont peu satisfaisantes. Les interactions avec les AVK, leurs indications, la valeur cible de l'INR selon l'indication sont les principales lacunes mises en évidence. On note que le niveau de connaissances des officinaux augmente avec le nombre d'années d'expérience. Ces résultats corroborent ceux obtenus dans notre étude.

Les indications des AOD, la variation des posologies selon l'âge ou le poids des patients ainsi que la gestion des interactions sont des points incontournables de la pratique officinale. Ils doivent être parfaitement maîtrisés par les pharmaciens pour éviter tout mésusage. C'est pourtant sur ces points que les étudiants ont le plus de lacunes.

### ✓ Bilan du questionnaire Q2 : évolution des connaissances des 6<sup>èmes</sup> années et impact de la « fiche mémo »

Nous allons désormais nous intéresser à l'impact de la « fiche mémo » sur les connaissances des étudiants, en analysant les résultats du questionnaire **Q2**.

Initialement, 80% des étudiants ont donné la bonne réponse à la question 1, relative à la conduite à tenir en cas de saignement sous AOD. Suite à la diffusion de la « fiche mémo », 100% des étudiants ont donné la bonne réponse.

Le pourcentage de réussite de la promotion à la question 4 s'améliore légèrement (passage de 23 à 26%). Pour l'item C, on constate que 90% des étudiants ont désormais la notion de la contre-indication des AOD chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques (contre 40% auparavant). Par ailleurs, le nombre d'étudiants ayant coché la réponse B – qui est fautive – passe de 30% à 21%.



La « fiche mémo » aura donc permis de clarifier les indications et contre-indications des AOD.

La question 5 portait sur l'efficacité des AOD par rapport aux AVK, et sur la place de ces nouveaux traitements dans l'arsenal thérapeutique. Le pourcentage d'étudiants connaissant le risque plus faible de saignements intracrâniens sous AOD passe de 48% à 84%. De plus, avant d'avoir lu la fiche mémo, 23% des étudiants étaient convaincus que les AOD sont plus efficaces que les AVK dans la prévention des AVC liés à la FA. Ce chiffre tombe à 5% lors du deuxième questionnaire, démontrant l'intérêt de la « fiche mémo ».

Toutefois, une part plus importante des étudiants pense qu'un traitement bien conduit par AVK (résultats d'INR stables) pourra être remplacé par un AOD si le patient le souhaite. Cette affirmation est fautive. Le fait que les étudiants aient obtenu de moins bons résultats à cet item lors du deuxième questionnaire peut s'expliquer par la faible représentativité de l'échantillon pour **Q2**. En effet, seuls 19 étudiants sur les 40 inclus ont répondu au deuxième questionnaire. De plus, une grande partie des numéros d'anonymat correspondant à ces 19 étudiants sont ceux ayant obtenus des taux de réussite inférieurs à la moyenne lors du questionnaire **Q0**.

La sixième question abordait les points suivants : les interactions avec les aliments, le schéma de prise du Pradaxa® et du Xarelto® ainsi que l'absence de surveillance biologique avec les AOD. Le pourcentage de réussite pour cette question passe de 53% à 84%, soit une hausse de 58%. On constate qu'aucun n'étudiant ne s'est trompé sur le schéma de prise (uni ou biquotidien) des AOD ; et que le nombre de personnes pensant (à tort) que les posologies sont les mêmes quel que soit l'âge ou le poids du patient chute de moitié. Là encore, l'impact positif de la « fiche mémo » est mis en lumière.

La question 7 est celle qui a connu la plus grande hausse du taux de réussite suite à la diffusion de la « fiche mémo » : celui-ci passe de 15% pour **Q0** à 47% lors du deuxième questionnaire (cf. figure 12 page 66). Concernant l'item B, tous les étudiants savent désormais qu'un doublement des doses ne peut être envisagé en cas d'oubli d'une prise.

Pour ce qui est du délai d'interruption du traitement avant une chirurgie programmée, seulement 10% de la promotion pense qu'un délai de 12h est suffisant, contre 47% lors du premier questionnaire. Les connaissances des étudiants ont donc été améliorées sur ce point. Aussi, si 32% des étudiants connaissaient l'interaction du Pradaxa® avec l'amiodarone ou le vérapamil lors du premier questionnaire, près de 79% des étudiants en ont notion en remplissant **Q2**. L'intervention pédagogique réalisée via la diffusion de la « fiche mémo » a fortement amélioré les connaissances des étudiants sur ce sujet. **Ce taux reste cependant insuffisant**, un objectif de 100% de bonnes réponses serait en adéquation avec les enjeux que représente la gestion des interactions à l'officine.

Le taux de réussite de la promotion à la question 8 était très élevé lors du premier questionnaire. Cette tendance se confirme pour **Q2** (taux de réussite de 79%). Les étudiants ont bien saisi l'importance de l'information des patients par les professionnels de santé, et la

nécessité de s'assurer d'une bonne observance. L'absence de suivi biologique en routine provoque parfois une banalisation du traitement par les patients. Le pharmacien se doit donc d'appuyer le discours des médecins et des infirmières quant aux risques que le traitement comporte s'il est mal conduit.

La dernière question nous montre que les étudiants ont mieux répondu concernant la hausse des prescriptions en France et la surveillance dont les AOD font l'objet. Le pourcentage de mauvaises réponses concernant le coût mensuel des AOD a cependant augmenté. Cet aspect économique n'a pas été abordé dans la « fiche mémo », il est donc difficile de se prononcer sur la cause de cette baisse des bonnes réponses.

Pour le questionnaire **Q2**, le meilleur étudiant a obtenu un taux de réussite de 86% tandis que l'étudiant ayant le moins bien répondu possède un taux de réussite de 29% (soit 2 bonnes réponses sur 7). Lors du premier questionnaire, l'étudiant ayant le moins bien répondu avait un taux de réussite de 14% seulement. La « fiche mémo » a donc permis de remettre à niveau les connaissances des étudiants de 6<sup>ème</sup> année. Le taux de réussite global au questionnaire passe ainsi de 45% à 64%.

En conclusion, nous voyons que la fiche mémo a eu un impact positif pour améliorer le taux de réussite de la promotion à chaque question. Les connaissances des étudiants ont été améliorées de façon plus significative pour les questions 5, 6 et 7 (cf. figure 12, page 66).

#### ♦ Domaines de connaissances renforcés par la « fiche mémo » :

- interactions avec les inhibiteurs de la P-gp
- ajustement des doses à l'âge et au poids
- **dosage différent selon l'indication de l'AOD**
- indications et contre-indications
- **schémas de prise (en une ou deux fois par jour)**
- **conduite à tenir en cas d'oubli** ou de chirurgie programmée
- non infériorité des AOD par rapport aux AVK dans la prévention des ETEV liés à la FA
- risque moins important de saignement intracrânien avec les AOD
- **nécessité du suivi régulier de la clairance à la créatinine.**

Les mentions figurant **en gras** traduisent les **notions acquises par tous les étudiants** grâce à la « fiche mémo ».

#### ♦ Connaissances théoriques versus pratiques :

La partie théorique des connaissances était évaluée par les questions 4, 6 et 9. La partie pratique, applicable à l'officine fut évaluée via les questions 1 et 8.

Les questions 5 et 7 évaluent à la fois les connaissances pratiques et théoriques des étudiants. Elles font donc l'objet de tableaux séparés.

Pour rappel, les questions 2 et 3 ne figurent pas dans le tableau suivant : il s'agit de statistiques en rapport avec le nombre de boîtes dispensées par les étudiants et la provenance de leurs connaissances sur les AOD.

Les résultats des étudiants de 6<sup>ème</sup> année lors du questionnaire Q0 du 18/03/15 sont présentés ci-dessous :

PARTIE THEORIQUE		PARTIE PRATIQUE	
	Taux de réussite des étudiants		Taux de réussite des étudiants
Question 4	23 %	Question 1	80 %
Question 6	53 %	Question 8	73 %
Question 9	33 %		
<b>Moyenne</b>	<b>36 %</b>	<b>Moyenne</b>	<b>77%</b>

Initialement, les connaissances pratiques des étudiants de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie sont donc plus ancrées que les connaissances théoriques.

Question 5) :

PARTIE THEORIQUE		PARTIE PRATIQUE	
	Taux de réussite des étudiants		Taux de réussite des étudiants
Item A	75 %	Item C	98 %
Item B	48 %	Item D	82 %
<b>Moyenne</b>	<b>62 %</b>	<b>Moyenne</b>	<b>90 %</b>

Là encore, les connaissances théoriques des étudiants sont perfectibles. Cela pourrait s'expliquer par la faible proportion d'étudiants déclarant se former via la presse médicale. Les notions acquises en 3<sup>ème</sup> année sur les AOD ont également pu s'estomper au cours du temps.

Question 7) :

PARTIE THEORIQUE		PARTIE PRATIQUE	
	Taux de réussite des étudiants		Taux de réussite des étudiants
Item D	32 %	Item A	95 %
Item E	78 %	Item B	97 %
		Item C	57 %
<b>Moyenne</b>	<b>55 %</b>	<b>Moyenne</b>	<b>83 %</b>

Les résultats du questionnaire ont fait état de fortes lacunes concernant la notion d'ajustement des doses de Pradaxa® en cas d'association à un inhibiteur de la P-gp (item D).

La conduite à tenir vis-à-vis du traitement par AOD en prévision d'une chirurgie programmée ne semblait pas très claire. Cette notion n'étant pas directement liée à la pratique officinale, cela pourrait expliquer le taux de réussite de 57% à cet item. Les interactions et les contre-indications des AOD sont des prérequis indispensables pour assurer une validation d'ordonnance optimale. Le taux de réussite moyen concernant la partie théorique de cette question aurait dû être bien plus élevé.

Comparons maintenant ces résultats avec ceux du deuxième questionnaire.

Voici les données du questionnaire **Q2** des étudiants de 6<sup>ème</sup> année (au 30/05/15) :

PARTIE THEORIQUE		PARTIE PRATIQUE	
	Taux de réussite des étudiants		Taux de réussite des étudiants
Question 4	26 %	Question 1	100 %
Question 6	84 %	Question 8	79 %
Question 9	47 %		
<b>Moyenne</b>	<b>52 %</b>	<b>Moyenne</b>	<b>90 %</b>

Après avoir lu la « fiche mémo » sur les AOD, le taux de réussite de la promotion de 6<sup>ème</sup> année pour la partie théorique passe de 36% à 52%, soit une augmentation de 44%.

Le taux de réussite pour la partie pratique a lui aussi augmenté de façon non négligeable. La « fiche mémo » a donc permis d'améliorer les deux aspects des connaissances des étudiants. Cependant, elle a été plus bénéfique pour accroître les connaissances théoriques des étudiants.

Question 5) :

PARTIE THEORIQUE		PARTIE PRATIQUE	
	Taux de réussite des étudiants		Taux de réussite des étudiants
Item A	95 %	Item C	95 %
Item B	84 %	Item D	79 %
<b>Moyenne</b>	<b>90 %</b>	<b>Moyenne</b>	<b>87 %</b>

Lors du **Q2**, les étudiants ont été plus nombreux à cocher l'item D, qui était faux. Il n'est pas justifié de passer d'un AVK vers un traitement par AOD chez un patient ayant des INR équilibrés. Les connaissances pratiques des étudiants furent donc un peu moins satisfaisantes. Cette notion a pourtant été clairement explicitée dans la « fiche mémo ».

On remarque aussi que les connaissances théoriques ont été sensiblement améliorées : la notion de l'avantage des AOD sur les AVK vis-à-vis des hémorragies intracrâniennes est celle qui fut le mieux intégrée (84% de réussite à l'item B, contre 48% auparavant).

Question 7) :

PARTIE THEORIQUE		PARTIE PRATIQUE	
	Taux de réussite des étudiants		Taux de réussite des étudiants
Item D	79 %	Item A	100 %
Item E	63 %	Item B	100 %
		Item C	89 %
Moyenne	71 %	Moyenne	96 %

Les étudiants ont perfectionné leurs connaissances concernant la conduite à tenir en cas de chirurgie programmée, en cas d'oubli d'une prise et vis-à-vis des interactions liées au Pradaxa®. En revanche, les mauvaises réponses furent plus nombreuses quant à la notion de contre-indication des AOD en cas d'insuffisance rénale sévère (item E). Le fait que l'on puisse utiliser le Xarelto® et l'Eliquis® en cas de clairance à la créatinine comprise entre 15 et 30ml/min a possiblement induit les étudiants en erreur.

Grâce à la fiche mémo, on note une très forte progression des connaissances théoriques des étudiants pour cette question.

### 3.3.2. Comparaison Q0 des 5<sup>èmes</sup> années et 6<sup>èmes</sup> années

En termes de résultats, on constate que les étudiants de 5<sup>ème</sup> année ont globalement moins bien réussi le questionnaire Q0 que les 6<sup>èmes</sup> années. En outre, le taux de réussite par question s'est vu être inférieur à celui des 6<sup>èmes</sup> années à chaque fois (cf. figure 12 page 66 et figure 15 page 72). Le taux de réussite global de la promotion des 5<sup>èmes</sup> années est de 36% contre 45% pour leurs aînés.

On observe en premier lieu que les questions 4, 5 et 7 sont celles où les étudiants de 5<sup>ème</sup> année ont le plus de lacunes. Cette tendance confirme celle des 6<sup>èmes</sup> années, qui ont également obtenu des faibles taux de réussite pour ces trois questions. Ces dernières portent sur des points essentiels pour la pratique officinale et des connaissances approximatives ne sont pas acceptables. Les questions 1 et 9 sont celles regroupant quasiment le même pourcentage de réussite, quelle que soit la promotion étudiée. La conduite à tenir en cas de saignements chez un patient traité par un AOD, ainsi que la nécessité d'information et d'éducation des patients sont des notions acquises par la grande majorité des étudiants des deux promotions.

Points sur lesquels les étudiants de 5<sup>ème</sup> année ont obtenu des résultats inférieurs à ceux des 6<sup>èmes</sup> années :

Les indications et contre-indications sont méconnues des étudiants : 70% d'entre eux (contre 60% chez les 6<sup>èmes</sup> années) ignorent que le port de prothèses valvulaires cardiaques contre-indique l'usage des AOD. De plus, la notion de variation du dosage des AOD selon l'indication est moins bien connue que chez les étudiants de 6<sup>ème</sup> année. Cette connaissance est pourtant primordiale pour dispenser les AOD de façon sécurisée et garantir l'efficacité du traitement. Les étudiants de 5<sup>ème</sup> année devraient avoir des connaissances plus actualisées sur les AOD du fait de leur observation quotidienne des pratiques médicales pendant leur stage au CHU.

Plus de la moitié des étudiants de 5<sup>ème</sup> année ne connaît pas les avantages des AOD sur les AVK concernant le risque hémorragique (notamment intracrânien). Aussi, ils sont trois fois plus nombreux que les 6<sup>èmes</sup> années à penser que l'on peut changer un traitement AVK bien équilibré par un AOD si le patient le désire. Or, un tel changement est injustifié.

Les schémas de prise des AOD (en une ou deux fois par jour) sont moins bien connus par les 5<sup>èmes</sup> années, et 31% d'entre eux ignorent les précautions d'emploi relatives au poids et à l'âge des patients. Ces lacunes sont préoccupantes car les 5<sup>èmes</sup> années ont des mises en application régulière des connaissances à l'hôpital, sur leur lieu de stage. De plus, le respect des précautions d'emploi et des adaptations posologiques est essentiel pour garantir le bon usage des AOD. Les 5<sup>èmes</sup> années ont moins idée du coût de traitement d'un AOD par rapport aux AVK, cela est lié au fait qu'ils dispensent moins d'AOD que leurs aînés. Le délai d'interruption du traitement en cas de chirurgie programmée reste peu clair dans leur esprit, tout comme c'était le cas chez les 6<sup>èmes</sup> années. Rappelons que cette recommandation ne vise pas directement le pharmacien, une connaissance parfaite de ce point ne peut donc être exigée.

Une formation complémentaire semble indispensable concernant les indications et les contre-indications de ces médicaments, leur place dans la stratégie thérapeutique, les conditions de changement d'un traitement AVK vers un AOD, ainsi que les adaptations posologiques selon l'âge et le poids des patients.

Cependant, certaines notions sont mieux ancrées dans l'esprit des étudiants de 5<sup>ème</sup> année : Ils ont obtenu des résultats plus concluants que leurs aînés concernant les interactions, la contre-indication liée à l'insuffisance rénale ou bien quant à la conduite à tenir en cas d'oubli d'un comprimé (question 7). Les visites médicales suivies lors du stage au CHU ou encore les cas cliniques étudiés contribuent à la formation des étudiants de 5<sup>ème</sup> année, expliquant ces résultats. Les 5<sup>èmes</sup> années ont également une meilleure notion de l'essor qu'ont connu ces nouvelles molécules.

**Nous pouvons donc constater que les 6<sup>èmes</sup> années restent globalement mieux informés sur le sujet des AOD.** Ces étudiants étant à la fin de leur cursus, ils ont acquis une plus grande autonomie dans leur pratique professionnelle et leur façon d'effectuer des recherches. Le stage en officine ainsi que la proximité avec les patients traités par AOD leur a

permis d'acquérir encore plus d'expérience, et de se mettre à jour vis-à-vis des nouvelles connaissances en la matière.

Les connaissances des 5<sup>èmes</sup> années sont plus affirmées concernant la gestion des oublis de prise ou des interactions. Cela pourrait s'expliquer par le recul plus important dont on disposait sur les AOD au moment où les cours furent dispensés aux 5<sup>èmes</sup> années. Ces cours de la Faculté sont encore bien présents dans leurs esprits. Néanmoins, on aurait pu s'attendre à des meilleurs taux de réponse pour les 5<sup>èmes</sup> années, ceux-ci étant quotidiennement au CHU, un milieu professionnel où ils sont plus à même de voir l'usage « en pratique » des AOD.

Voici maintenant les résultats des étudiants de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie, concernant la partie pratique et la partie théorique du questionnaire Q0 :

PARTIE THEORIQUE		PARTIE PRATIQUE	
	Taux de réussite des étudiants		Taux de réussite des étudiants
Question 4	15 %	Question 1	80 %
Question 6	41 %	Question 8	63 %
Question 9	32 %		
<b>Moyenne</b>	<b>29 %</b>	<b>Moyenne</b>	<b>72 %</b>

Les taux de réussite des 6<sup>èmes</sup> années étaient respectivement de 36% pour la théorie, et 77% pour la pratique. On constate que les 5<sup>èmes</sup> années ont de plus grandes lacunes, surtout au niveau de la théorie. Comme le montrent les tableaux ci-dessous, les étudiants de 5<sup>ème</sup> année sont moins performants que les 6<sup>èmes</sup> années (en théorique et en pratique) sur la question 5, mais obtiennent de meilleurs résultats pour la partie théorique de la question 7.

Question 5) :

PARTIE THEORIQUE		PARTIE PRATIQUE	
	Taux de réussite des étudiants		Taux de réussite des étudiants
Item A	72 %	Item C	93 %
Item B	47 %	Item D	44 %
<b>Moyenne</b>	<b>60 %</b>	<b>Moyenne</b>	<b>69 %</b>

Question 7) :

PARTIE THEORIQUE		PARTIE PRATIQUE	
	Taux de réussite des étudiants		Taux de réussite des étudiants
Item D	46 %	Item A	84 %
Item E	86 %	Item B	100 %
		Item C	42 %
<b>Moyenne</b>	<b>66 %</b>	<b>Moyenne</b>	<b>75 %</b>

**TITRE :** Les anticoagulants oraux directs : évaluation des connaissances théoriques et pratiques acquises par les étudiants de pharmacie au cours de leur cursus.

### **CONCLUSION :**

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont des médicaments apparus récemment sur le marché et le recul est encore faible quant à leur sécurité d'emploi. La formation des futurs pharmaciens sur ce sujet est un réel enjeu car ils participent à la sécurité du parcours de soins en effectuant la dispensation des traitements. Les recommandations évoluant fréquemment dans ce domaine, il est indispensable que les professionnels de santé mettent à jour leurs connaissances afin d'assurer une validation d'ordonnance optimale.

L'objectif de notre étude était d'évaluer les connaissances théoriques (« savoir ») et leur application pratique (« savoir-faire ») chez les étudiants en pharmacie.

Le design de l'étude est de type « avant-après » et vise à tester une intervention pédagogique concernant les AOD. Un questionnaire sur les AOD a été distribué aux 45 étudiants de 6<sup>ème</sup> année inscrits en filière « officine » et aux 72 étudiants de 5<sup>ème</sup> année de la faculté de Grenoble (toutes filières confondues). Concernant l'intervention, une « fiche mémo » a été distribuée aux 6<sup>èmes</sup> années deux mois après le premier questionnaire afin d'affiner leurs connaissances. Il a été demandé aux étudiants de remplir une deuxième fois le questionnaire quinze jours après la diffusion de cette fiche. Le critère de jugement principal utilisé correspond au taux de réussite global au questionnaire.

En termes de résultats, les taux de participation au questionnaire étaient de 89% (6<sup>èmes</sup> années) et 75% (5<sup>èmes</sup> années). Le pourcentage de réussite global de la promotion s'élève à 45%, contre 36% pour les 5<sup>èmes</sup> années. En « avant-après » pour les étudiants de 6<sup>ème</sup> année, le pourcentage de réussite global au questionnaire passe de 45% à 64%.

Ainsi, l'étude réalisée met en évidence que globalement, les étudiants de 6<sup>ème</sup> année ont de meilleures connaissances que les 5<sup>èmes</sup> années concernant les AOD. L'expérience pratique acquise à l'officine semble rendre les étudiants de 6<sup>ème</sup> année plus performants dans leurs réponses au questionnaire. Les deux promotions possèdent des connaissances théoriques moins robustes que celles qui concernent la pratique. La constante évolution des données et le manque d'uniformité des recommandations lié au faible recul sur les AOD peuvent expliquer ce constat.

Cependant, les étudiants de 5<sup>ème</sup> année semblent plus spécifiquement alertes concernant la détection des interactions, la contre-indication liée à l'insuffisance rénale ou bien quant à la conduite à tenir en cas d'oubli d'un comprimé.



L'environnement professionnel que représente le stage effectué à l'hôpital, à travers les cas cliniques étudiés et les visites médicales suivies, permet aux étudiants de 5<sup>ème</sup> année d'avoir des connaissances plus actualisées. Les cours de la faculté sur les AOD sont encore bien présents dans leurs esprits.

On note que la « fiche mémo » sur les AOD réalisée dans le cadre de ce travail et communiquée aux étudiants de 6<sup>ème</sup> année a eu un impact positif pour améliorer le taux de réussite à chaque question. Cependant, certaines lacunes concernant les indications ou les interactions des AOD sont très préoccupantes et la marge de progression des étudiants reste importante. Des connaissances approximatives sur une telle classe de médicaments ne sont pas acceptables pour des futurs pharmaciens.

Des outils de formation sont donc à mettre en place tout au long du cursus des étudiants. Les cours sur les AOD étant uniquement dispensés en 3<sup>ème</sup> année de pharmacie, il serait judicieux de prévoir des évaluations régulières ou de nouveaux cours lors des années suivantes. Un partenariat avec le réseau CREPVAL-GRANTED (réseau ville-hôpital de la maladie thromboembolique veineuse) serait à envisager.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 18/09/2013

**LE DOYEN**

**LE PRESIDENT DE LA THESE**



**Pr. Christophe RIBUOT**

**Pr Benoit ALLENET**

## Bibliographie

1. ANSM. Les anticoagulants bénéfiques cliniques et risques iatrogéniques [Internet]. nov 2013. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/1b4941d46a93b639fd6a1512935ad4a6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b4941d46a93b639fd6a1512935ad4a6.pdf)
2. ANSM, CNAM, HAS. Communiqué de presse. Point sur l'utilisation des anticoagulants oraux. [Internet]. nov 2013. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Point-sur-l-utilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-et-Eliquis-apixaban-Communique>
3. « Les nouveaux anticoagulants oraux : des études à la pratique » par le Pr Jean Philippe COLLET, cardiologue, Hôpital Pitié-Salpêtrière [Internet]. mai 2014. Disponible sur: [http://www.medscape.fr/features/en-pratique/33000061?nlid=68119\\_2401](http://www.medscape.fr/features/en-pratique/33000061?nlid=68119_2401). Image reprinted with permission from Medscape France Cardiology (<http://www.medscape.fr/>), 2014.
4. VIDAL, la base de données de référence du médicament [Internet]. [cité 13 déc 2014]. Disponible sur: <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>
5. Bargoin V. Pradaxa : l'EMA élargit ses indications aux TVP et EP [Internet]. juin 2014 [cité 19 août 2015]. Disponible sur: [http://www.medscape.fr/voirarticle/3600560?nlid=55863\\_2541](http://www.medscape.fr/voirarticle/3600560?nlid=55863_2541)
6. Extension d'AMM européenne pour Pradaxa dans la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire - Actualités - Cardio Online [Internet]. juin 2014 [cité 19 août 2015]. Disponible sur: <http://www.cardio-online.fr/Actualites/Actualites/APM-International/Extension-d-AMM-europeenne-pour-Pradaxa-dans-la-thrombose-veineuse-profonde-et-l-embolie-pulmonaire>
7. EMA: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion: Eliquis. 26 juin 2014. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002148/WC500169373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002148/WC500169373.pdf).
8. Extension d'AMM européenne pour Eliquis dans la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire - Actualités - Cardio Online [Internet]. juill 2014 [cité 19 août 2015]. Disponible sur: <http://www.cardio-online.fr/Actualites/Actualites/APM-International/Extension-d-AMM-europeenne-pour-Eliquis-dans-la-thrombose-veineuse-profonde-et-l-embolie-pulmonaire>
9. Dr JL BOSSON. Maladie thrombo-embolique veineuse - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. 2005 [cité 16 août 2015]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/malvasc/pathmed/135/lecon135.html>
10. Le Moniteur des pharmacies : AVK et nouveaux anticoagulants oraux, 1ère partie. Cahier de formation 2. N° 2966 du 19 janvier 2013.
11. « Que reste-t-il des AVK dans la prévention des AVC liés à la FA? » par le Pr E TOUZE, neurologue au CHU de Caen et le Pr L FAUCHIER, cardiologue au CHU de Tours [Internet]. oct 2014. Disponible sur: [http://www.medscape.org/viewarticle/831004?nlid=68118\\_2541](http://www.medscape.org/viewarticle/831004?nlid=68118_2541). Image reprinted with permission from Medscape CME & Education (<http://www.medscape.org/>), 2014.
12. EMA: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion: Xarelto. 21 mars 2013. Disponible sur : <http://www.iqanda-cme.com/assets/pdf/EMA%20Opinion.pdf>.

13. VIDAL Recos en ligne : traitement de la thrombose veineuse profonde. [Internet]. Mise à jour le 27 août 2015 [cité 30 août 2015]. Disponible sur: <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>
14. Camm AJ et al. Corrigendum to: « Guidelines: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation » *Eur Heart J* (2012) 33 (21): 2719-2747; doi:10.1093/eurheartj/ehs253. *Eur Heart J*. 2 sept 2013;34(36):2850-1.
15. Le score CHA2DS2-VASc. Cardiologie francophone. Disponible sur : <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-CHA2DS2-VASc%20.pdf>.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. RE-LY investigators. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. ROCKET AF Investigators. *N Engl J Med*. 10 août 2011;365(10):883-91.
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. ARISTOTLE. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2093-104.
20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. mars 2014;383(9921):955-62.
21. ANSM. Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitaminé K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation. [Internet]. juin 2014. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-securiser-l-emploi-des-NACO/%28offset%29/3#paragraph\\_59011](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-securiser-l-emploi-des-NACO/%28offset%29/3#paragraph_59011)
22. Medscape cardiologie. Saignements sous Pradaxa dans la vraie vie : les résultats de deux études américaines. nov 2014 [cité 12 déc 2014]. Disponible sur: [http://www.medscape.fr/voirarticle/3601066?nlid=73223\\_2542&alldossier](http://www.medscape.fr/voirarticle/3601066?nlid=73223_2542&alldossier)
23. Elocution du Pr PERNOD : « Prise en charge des maladies thromboemboliques veineuses » lors d'une rencontre pharmaciens/infirmières. 27 nov 2014; Faculté de médecine de Grenoble.
24. Hart RG, Diener H-C, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al. Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation With Warfarin or Dabigatran: The RE-LY Trial. *Stroke*. 1 juin 2012;43(6):1511-7.
25. Hernandez I, Biak SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. [Internet]. *JAMA Intern Med*. 2015 [cité 16 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25365537>

26. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 31 mai 2011;123(21):2363-72.
27. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1 août 2012;110(3):453-60.
28. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. avr 2014. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-du-rapport-sur-les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance-Point-d-information>
29. Dr Sié, Hôpital Purpan de Toulouse. « Congrès national d'anesthésie et de réanimation : Accidents des antivitamines K » Société Française d'Anesthésie et de réanimation. 2008 [cité 15 mars 2015]. Disponible sur: [http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca08/html/ca08\\_09/ca08\\_09.htm](http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca08/html/ca08_09/ca08_09.htm)
30. CNAMTS, DESP. 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. [Internet]. juin 2014. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Surveillance-en-vie-reelle-des-anticoagulants-oraux-Communique>
31. CNAM. Nouveaux anticoagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. [Internet]. nov 2013. Disponible sur: [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/527d59407a38580d87ed0cea4a12f695.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/527d59407a38580d87ed0cea4a12f695.pdf)
32. ANSM. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de 2008 à 2013. Disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6d419e7a7701d85130dc03f6e4895c9.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d419e7a7701d85130dc03f6e4895c9.pdf).
33. HAS. Pradaxa : Commission de la transparence. 29 février 2012. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa\\_15022012\\_avis\\_ct10749.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf).
34. Mesdcape cardiologie. « Le 1er septembre, le taux de remboursement de Pradaxa tombe à 30% ». [Internet]. [cité 1 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.medscape.fr/voirarticle/3601717?nlid=87903\\_2541](http://www.medscape.fr/voirarticle/3601717?nlid=87903_2541)
35. HAS. Xarelto : Commission de la transparence. 17 décembre 2014. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13565\\_XARELTO\\_PIC\\_RI\\_REEV\\_Avis3\\_CT13565.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13565_XARELTO_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13565.pdf).
36. HAS. Eliquis : Commission de la transparence. 18 janvier 2012. Disponible sur : [http://www.bmsfrance.fr/nos-medicaments/Documents/ELIQUIS%C2%AE/AT\\_eliquis\\_18012012.pdf](http://www.bmsfrance.fr/nos-medicaments/Documents/ELIQUIS%C2%AE/AT_eliquis_18012012.pdf).
37. HAS. Eliquis : Commission de la transparence. 17 décembre 2014. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/eliquis\\_pic\\_reev\\_avis3\\_modifiele16012015\\_ct13857.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/eliquis_pic_reev_avis3_modifiele16012015_ct13857.pdf).

38. HAS. Xarelto : Commission de la transparence. 14 mars 2012. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto\\_avc\\_14032012\\_avis\\_ct11771.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf).
39. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. nov 2012;33(21):2719-47.
40. HAS. Fiche de bon usage des médicaments. « Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitaminé K ? : apixaban, dabigatran et rivaroxaban ». juill 2013.
41. AFFSAPS. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. avr 2012.
42. Conseil et comité scientifiques de la Ligue française contre la maladie VEineuse thromboembolique (LIVE) et comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA). Carnet : « Vous et votre nouveau traitement anticoagulant: Eliquis, Pradaxa, Xarelto ». [Internet]. [cité 7 nov 2014]. Disponible sur: [http://www.gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetA5\\_carnetA5.pdf](http://www.gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetA5_carnetA5.pdf)
43. Haas S, Bode C, Norrving B, Turpie AG. Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:101-14.
44. Biniguer E. Le Moniteur des pharmacies : anticoagulants oraux directs. Cahier de formation 2. N° 3066 du 07 février 2015.
45. Godier A. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2014. Disponible sur : [http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Gestion\\_perioperatoire\\_des\\_anticoagulants\\_oraux\\_directs.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Gestion_perioperatoire_des_anticoagulants_oraux_directs.pdf).
46. Fries D, Giurea A, Gütl M, Halbmayer W-M, Kozek-Langenecker S, Pachucki A, et al. Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement. *Wien Klin Wochenschr*. nov 2013;125(21-22):721-9.
47. Gilles PERNOD, Pierre ALBALADEJO. Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban, au long cours présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente [Internet]. GIHP; 2013 [cité 7 nov 2014]. Disponible sur: [www.sfm.org/upload/consensus/nouveaux\\_antico1212.pdf](http://www.sfm.org/upload/consensus/nouveaux_antico1212.pdf)
48. ANSM. Plan d'actions de l'ANSM sur les anticoagulants oraux directs en 2013-2014. [Internet]. juill 2014. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-securiser-l-emploi-des-NACO/%28offset%29/3#paragraph\\_59011](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-securiser-l-emploi-des-NACO/%28offset%29/3#paragraph_59011)
49. ANSM. Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux direct. 17 mars 2014. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/%28offset%29/0>.
50. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. Juin 2015. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf).

51. Tranchand A. Thèse « Création et évaluation d'outils pour les entretiens pharmaceutiques en officine des patients sous anticoagulants oraux directs ». Université de Grenoble. 2014. pdf.
52. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, comprendre et décider. Le guide 2015. Revue Prescrire.
53. Alonso A, Bengtson LGS, MacLehose RF, Lutsey PL, Chen LY, Lakshminarayan K. Intracranial Hemorrhage Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Dabigatran or Warfarin. *Stroke*. 1 août 2014;45(8):2286-91.
54. Medscape cardiologie. « Antidote des nouveaux anticoagulants : une nouvelle piste ». nov 2014. Disponible sur: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601089>
55. Crowther M. Antidotes for Novel Oral Anticoagulants: Current Status and Future Potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. [Internet]. 2015 [cité 7 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088576>
56. Medscape cardiologie. « Bons résultats pour l'antidote des anti-Xa sur 33 volontaires sains ». [Internet]. oct 2014 [cité 7 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.medscape.fr/voirarticle/3600987?nlid=67404\\_2541](http://www.medscape.fr/voirarticle/3600987?nlid=67404_2541)
57. Medscape cardiologie. « La FDA accorde un label « Breakthrough » au futur antidote du dabigatran ». juin 2014. Disponible sur: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3600727>
58. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 6 août 2015;373(6):511-20.
59. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban. *N Engl J Med*. 27 nov 2014;371(22):2141-2.
60. Feltz ML. Thèse « Antivitamines K à l'officine : observance et évaluation des connaissances des patients ». Université de Nancy. 2011. pdf.
61. Quillet P. Acte de congrès SNPHPU (Syndicat National des pharmaciens Praticiens Hospitaliers et Praticiens hospitaliers Universitaires). Poster: Anticoagulants Oraux Directs : quelles connaissances au sein d'une équipe de dispensation en pharmacie hospitalière? 2014; CHU de Reims.
62. Witt S. Thèse « Les antagonistes de la vitamine K à l'officine : de l'évaluation des connaissances des pharmaciens à la mise en place des entretiens pharmaceutiques ». Université de Lorraine. 2014. pdf.

## Annexes

### Annexe 1 : Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (14)

a) The risk factor based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1 or 2 points)		
Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age ≥75	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/TE	2	
Vascular disease <sup>a</sup>	1	
Age 65-74	1	
Sex category (i.e., female gender)	1	
<b>Maximum score</b>	<b>9</b>	
b) Adjusted stroke rate according to CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	Patients (n = 73538)	Stroke and thromboembolism event rate at 1 year follow-up (%)
0	6369	0.78
1	8203	2.01
2	12771	3.71
3	17371	5.92
4	13887	9.27
5	8942	15.26
6	4244	19.74
7	1420	21.50
8	285	22.38
9	46	23.64

LV= left ventricular TIA= transient ischaemic attack TE= thromboembolism.

## Résultats des essais randomisés anticoagulants oraux directs versus AVK

### AVC ou embolies systémiques

	RR (IC à 95 %)	p
RE-LY	0,66 (0,53 à 0,82)	0,0001
ROCKET-AF	0,88 (0,75 à 1,03)	0,12
ARISTOTLE	0,80 (0,67 à 0,95)	0,012
ENGAGE AF-TIMI 48	0,88 (0,75 à 1,02)	0,10
Combinés	0,81 (0,73 à 0,91)	< 0,0001

### Critères secondaires d'efficacité et critères de tolérance

	RR (IC à 95 %)	p
<b>Efficacité</b>		
AVC ischémiques	0,92 (0,83 à 1,02)	0,10
AVC hémorragiques	0,49 (0,38 à 0,64)	< 0,0001
Infarctus du myocarde	0,97 (0,78 à 1,20)	0,77
Mortalité totale	0,90 (0,85 à 0,95)	0,0003
<b>Tolérance</b>		
Hémorragies intracrâniennes	0,48 (0,39 à 0,59)	< 0,0001
Hémorragies gastro-intestinales	1,25 (1,01 à 1,55)	0,043

Ruff CT et coll. *Lancet* 2014;383:955-962.



**Annexe 3 : Caractéristiques et propriétés pharmacocinétiques des différents AOD (21, p64)**

	<b>Dabigatran (PRADAXA®) RE-LY</b>	<b>Rivaroxaban (XARELTO®) ROCKET-AF</b>	<b>Apixaban (ELIQUIS®) ARISTOTLE</b>
<b>Caractéristiques du médicament</b>			
Prodrogue	Dabigatran étexilate	Non	Non
Mécanisme	Inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa)	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa
Biodisponibilité, %	6	60-80	50
Délai avant concentration maximale, h	3	3	3
Demi-vie, h	12-17	5-13	9-14
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	35	> 90	80
Métabolisme	Hépatique	Hépatique 2/3 (nécessite CYP3A4 ; est un substrat de P-gp)	Hépatique (nécessite CYP3A4)
Excrétion	80% rénale 20% biliaire	1/3 rénale (active) 1/3 rénale (métabolite inactif) 1/3 biliaire	25% rénale 75% fécale
Métabolites actifs	100%	50%	70%
Interactions médicamenteuses	Inhibiteurs et inducteurs de P-gp CI : prise de quinidine	Inhibiteurs et inducteurs de CYP3A4 et de P-gp	Inhibiteurs de CYP3A4
	Augmentation du risque hémorragique chez les patients prenant verapamil/amiodarone/quinidine/ketoconazole	Activité diminuée en cas de jeûne	
Considérations spéciales	L'absorption intestinale est dépendante du pH et est diminuée en cas de prise d'un inhibiteur de pompe à protons	Concentrations élevées attendues en cas d'insuffisance rénale ou hépatique	
Dose	150 mg 2x/j	20 mg 1x/j	5 mg 2x/j
Dose si fonction rénale altérée	110 mg 2x/j	15 mg 1x/j (si CrCl 30-49 mL/min)	2,5 mg 2x/j
<b>Caractéristiques de l'étude</b>			
Plan	Etude ouverte, randomisée	Randomisée en double aveugle	Randomisée en double aveugle
Nombre de patients	18 111	14 264	18 201
Suivi, ans	2	1,9	1,8
Groupes randomisés	Dose adaptée de warfarine vs doses en aveugle de dabigatran (150 vs 110 mg)	Dose adaptée de warfarine vs rivaroxaban 20 mg	Dose adaptée de warfarine vs apixaban 5 mg
<b>Caractéristiques des patients à l'inclusion</b>			

#### Annexe 4 : Recommandations en fonction des situations à risques (49)

##### Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée\*\*

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	• Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire • Traitement TVP et EP / Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22*	Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire
<b>PRADAXA 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour</b>	<b>PRADAXA 110 mg 1 gélule 2 fois par jour</b>	<b>XARELTO 15 mg 1 comprimé par jour</b>	<b>ELIQUIS 2,5 mg 1 comprimé 2 fois par jour</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min)</li> <li>◆ Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp)</li> <li>◆ Âge ≥ 75 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Âge ≥ 80 ans</li> <li>◆ Administration concomitante de vérapamil</li> </ul> <p>En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Âge 75-79 ans</li> <li>◆ Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min)</li> <li>◆ Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien</li> <li>◆ Autre patient présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-49 mL/min)</li> <li>◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 80 ans</li> <li>- poids corporel ≤ 60 kg</li> <li>- créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L)</li> </ul> </li> <li>◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>
<b>PRADAXA 75 mg 1 gélule par jour</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil</li> </ul>			

Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)  
\*\*Consulter l'AMM pour plus de précisions

ansm.sante.fr

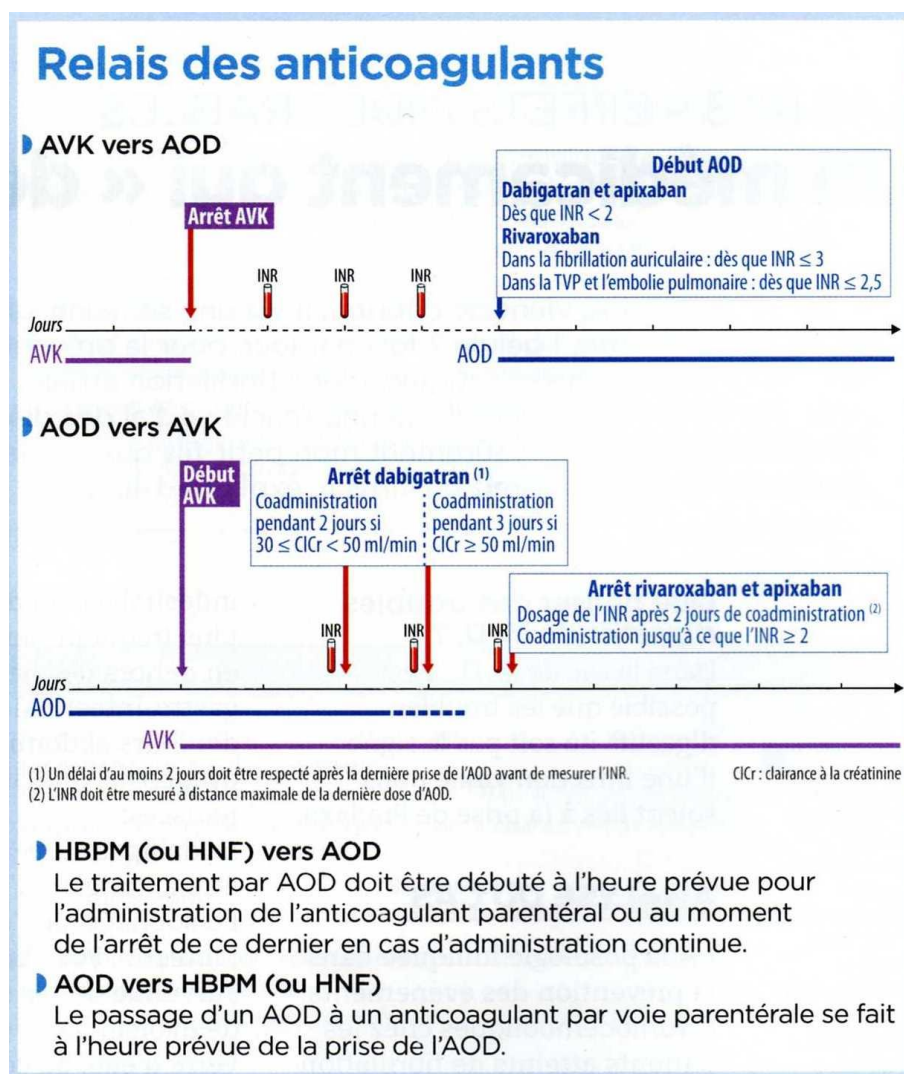
**Annexe 5 : Tests de coagulation disponible en cas de surdosage selon l'AOD utilisé .**

D'après : (21, p61)

Test de coagulation en cas de surdosage :		
Pradaxa® (dabigatran)	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)
<b>Temps d'écarine</b> (allongé)	<b>TQ</b> (allongé, indépendant de la dose)	<b>TQ</b> (allongé, indépendant de la dose)
<b>Temps de thrombine diluée</b> (allongé)	<b>TCA</b> (allongé)	<b>Activité anti-Xa</b>
<b>TCA</b> (allongé)	<b>HepTest</b> (allongé) <b>Activité anti-Xa</b>	

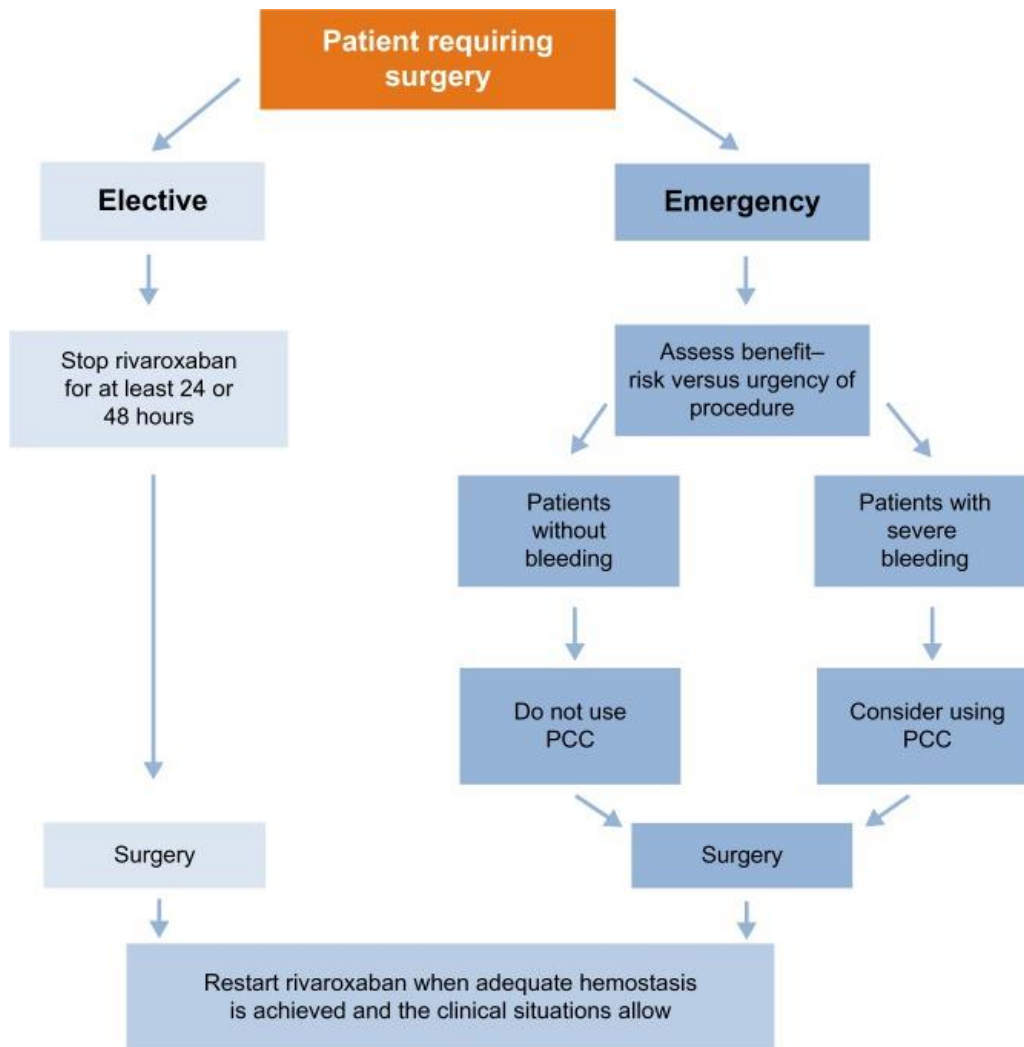
TCA= temps de céphaline activée, TQ= temps de Quick.

**Annexe 6 : Relais des anticoagulants (44)**



Source : d'après l'ANSM, avril 2014

**Annexe 7 : Recommandations concernant le rivaroxaban en cas de chirurgie (43)**

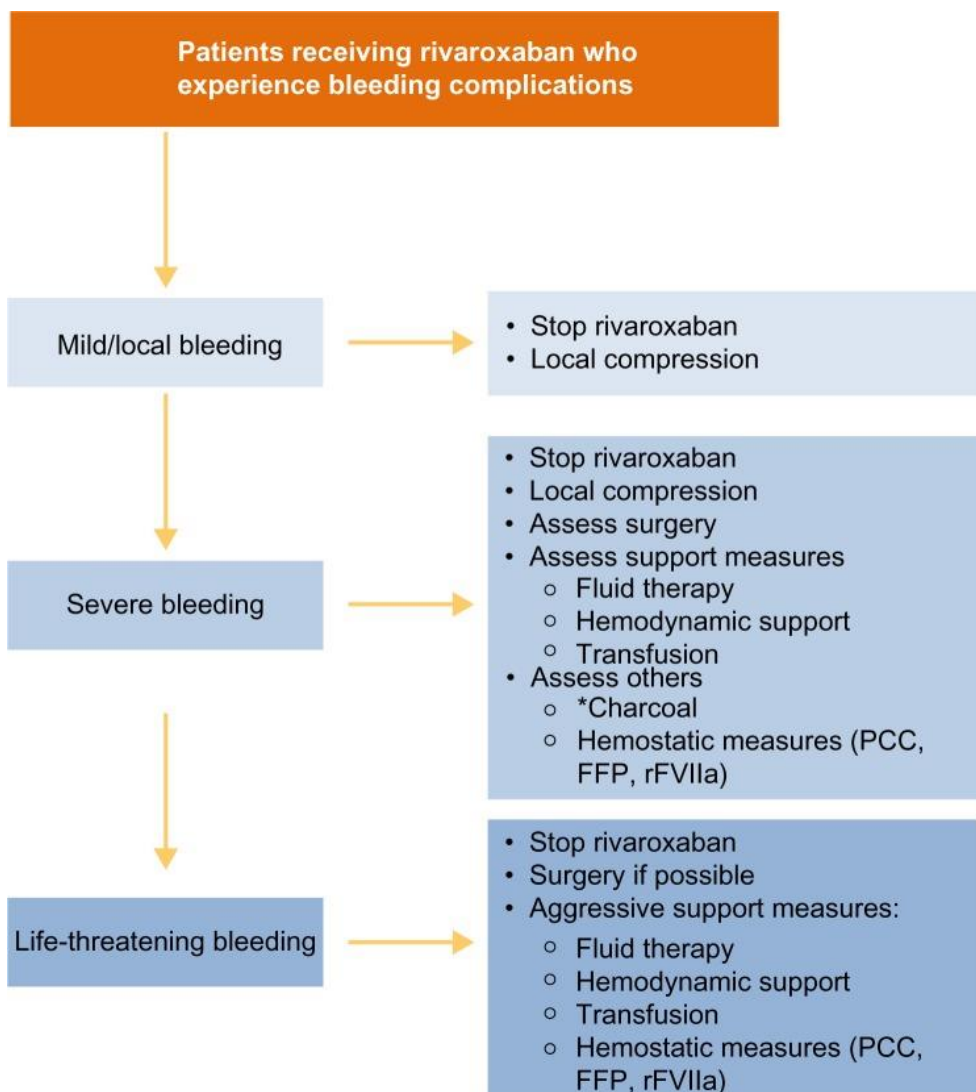


PPC = Prothrombin Complex Concentrate.

**Annexe 8 : Règles d'arrêt du traitement par dabigatran avant une intervention invasive ou chirurgicale (4)**

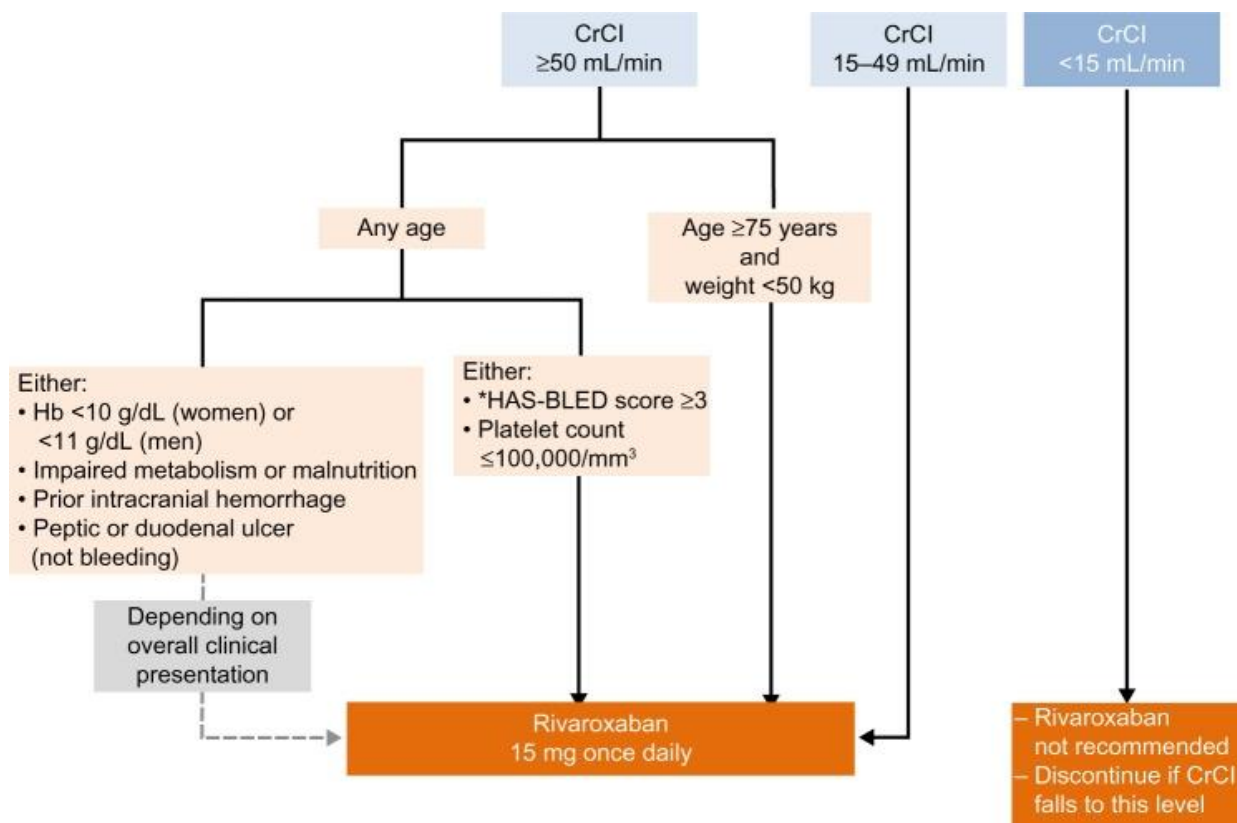
Fonction rénale (Clcr en ml/min)	Demi-vie estimée (heures)	Arrêt du dabigatran avant une chirurgie programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
≥ 80	~ 13	2 jours avant	24 h avant
≥ 50- < 80	~ 15	2-3 jours avant	1-2 jours avant
≥ 30- < 50	~ 18	4 jours avant	2-3 jours avant (> 48 h)

**Annexe 9 : Recommandations en cas d'accident hémorragique concernant le rivaroxaban(43)**



FFP = Fresh Frozen Plasma, PCC = Prothrombin Complex Concentrate, rFVIIa = recombinant Factor VIIa.

**Annexe 10 : Arbre décisionnel pour l'adaptation des doses de rivaroxaban selon la fonction rénale (43)**



CrCl = creatinine clearance, Hb = hemoglobin.

Cet arbre décisionnel concerne la prévention des AVC et des embolies systémiques liés à la FA chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risques.

**Questionnaire à l'attention des étudiants de 6<sup>ème</sup> année et de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie**

**Les anticoagulants oraux directs ou « AOD » (Pradaxa<sup>®</sup>(dabigatran), Xarelto<sup>®</sup>(rivaroxaban), Eliquis<sup>®</sup>(apixaban) ) :**

**Clinique et mise en situation**

*Question 1) : Cochez la bonne réponse :*

Un patient de 80 ans vient vous voir à l'officine, il est sous Pradaxa<sup>®</sup> depuis un mois et présente des saignements de nez depuis ce matin. Que faites-vous ?

- A) Vous l'informez qu'il s'agit d'un signe de surdosage et qu'il est urgent qu'il aille consulter un médecin. Il doit informer le médecin de l'heure à laquelle il a pris le dernier comprimé de Pradaxa<sup>®</sup>, et ne pas en reprendre avant d'avoir consulté.
- B) Vous l'envoyez directement aux urgences où une hémodialyse sera réalisée.
- C) Vous le rassurez, des petits saignements peuvent survenir en début de traitement. Vous lui délivrez une boîte de mèches « coalgan<sup>®</sup> » pour arrêter le saignement de nez.

*Question 2) : Combien de boîtes d'AOD (Xarelto<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup>, Eliquis<sup>®</sup>) avez-vous délivré depuis le début du stage ?*

- A) Moins de 10.
- B) Entre 10 et 20.
- C) Entre 20 et 40.
- D) Plus de 40.

*Question 3) : D'où proviennent vos connaissances sur les AOD ? Cochez les trois sources les plus importantes (= la majorité de vos connaissances en sont issues) :*

- A) Cours de la faculté
- B) Vidal ou Dorosz
- C) 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire
- D) Stage de 6<sup>ème</sup> année en officine
- E) Lecture de presse médicale/articles scientifiques
- F) Autre (précisez) :

Pour chaque question, une ou plusieurs réponses sont possibles.

## **Recommandations et place de la thérapeutique dans la prise en charge des pathologies thrombo-emboliques**

*Question 4) : Cochez les affirmations exactes :*

- A) Le Xarelto<sup>®</sup>, le Pradaxa<sup>®</sup> et l'Eliquis<sup>®</sup> sont tous les trois indiqués dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP).
- B) Les AOD ne doivent pas être utilisés chez les patients de plus de 75 ans atteints de fibrillation auriculaire (FA).
- C) Les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques doivent être traités par anti-vitamine K (AVK) ou héparines uniquement.
- D) Pour un même anticoagulant, le dosage est le même quelle que soit l'indication.

*Question 5) : Cochez les affirmations exactes :*

- A) Les études comparatives avec la warfarine démontrent une meilleure efficacité des AOD pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) liés à la FA (fibrillation auriculaire).
- B) Le risque de saignement intracrânien sous AOD est plus faible que sous AVK.
- C) Il n'y a pas lieu de remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un AOD.
- D) Si le patient le désire, son traitement par AVK pourra être remplacé par un AOD, même si ses INR sont stables (entre 2 et 3).

## **Vigilance et conseils pharmaceutiques**

*Question 6) : Cochez les affirmations exactes :*

- A) Contrairement aux AVK, il n'y a pas d'interactions entre les AOD et les aliments.
- B) Le Pradaxa<sup>®</sup> et le Xarelto<sup>®</sup> s'administrent de façon biquotidienne.
- C) Les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique, les patients n'ont donc pas besoin d'un carnet de suivi.
- D) Les posologies des AOD sont les mêmes quel que soit l'âge ou le poids du patient.



Question 7) : Cochez les affirmations exactes :

- A) Les AOD étant éliminés par voie rénale, il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale avant tout instauration de traitement, puis de la surveiller au moins une fois par an.
- B) En cas d'oubli, les doses peuvent être doublées du fait de la faible demi-vie des AOD.
- C) En cas de chirurgie programmée, le patient doit stopper son traitement par AOD 12h avant l'intervention.
- D) La posologie du Pradaxa® doit être diminuée s'il est associé au vérapamil ou à l'amiodarone.
- E) Les AOD sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créatinine < 30 ml/min selon Cockroft).

Question 8) : Cochez les affirmations exactes :

- A) Avec les AOD, il n'y a plus de contrôle biologique pour évaluer l'observance des patients.
- B) Les patients doivent obligatoirement être informés par le médecin/pharmacien des signes cliniques de saignement à surveiller.
- C) L'administration biquotidienne du Pradaxa® peut possiblement réduire l'observance au long cours.
- D) Il est nécessaire de rappeler au patient que l'observance est primordiale pour l'efficacité du traitement, même si il n'y a pas de suivi biologique à faire.
- E) Du fait de l'absence de suivi biologique, le risque perçu par les patients est souvent plus faible qu'avec les AVK : le pharmacien doit rappeler que les AOD ne sont pas des médicaments anodins.

## Actualités

Question 9) : Cochez les affirmations exactes :

- A) Les AOD font l'objet d'une surveillance rapprochée de la part de l'ANSM.
- B) De plus en plus d'AOD sont prescrits en France : fin 2013, près de la moitié des initiations de traitements anticoagulants concernaient les AOD.
- C) Le coût d'un traitement mensuel par AOD est quasiment le même que celui d'un traitement par AVK.
- D) Les études « en vie réelle » démontrent que le risque hémorragique sous AOD est légèrement plus élevé que celui annoncé.

## Fiche mémo destinée aux étudiants de 6<sup>ème</sup> année et de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie : les anticoagulants oraux directs (AOD)

### Place des AOD dans la stratégie thérapeutique :

Les AOD induisent moins de saignements intracrâniens que les AVK, mais plus de saignements digestifs. Ils ont une efficacité non inférieure à la warfarine pour la prévention des AVC liés à la FA.

**Les AVK restent les anticoagulants oraux de référence** dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire. D'après la HAS, « **il n'y a à ce jour, pas d'arguments scientifiques pour remplacer un traitement par AVK bien toléré et efficace par un AOD** ». Pour les patients porteurs de **prothèses valvulaires cardiaques, seuls les AVK ou l'héparine peuvent être utilisés.**

**Les AOD sont considérés comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans les autres indications (prévention des thromboses en post chirurgie : prothèse totale de hanche/genou, traitement et/ou prévention des récurrences des TVP et des EP).**

**Contre-indications des AOD :** patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, atteinte hépatique, insuffisance rénale sévère (Cl<sub>C</sub> < 30mL/min pour le Pradaxa®, Cl<sub>C</sub> < 15mL/min pour Xarelto® et Eliquis®), grossesse et allaitement, ulcère gastroduodéal/varices œsophagiennes.

/!\ Les dosages diffèrent selon l'âge, le poids, la fonction rénale du patient et les indications. Adaptation des doses nécessaire si poids ≤ 60 kg, insuffisance rénale modérée ou âge ≥ 75 ans.

**S'assurer lors de la dispensation que la fonction rénale du patient est évaluée au moins 1 fois/an !**

**Que faire en cas d'oubli d'un comprimé?** Ne jamais doubler la dose suivante.



**Si le médicament s'administre DEUX FOIS PAR JOUR** → prise possible jusqu'à **6h après l'oubli.**

**Si le médicament s'administre UNE SEULE FOIS PAR JOUR** → prise possible jusqu'à **12h après l'oubli.** Conseiller au patient de prendre ce médicament le matin, afin de pouvoir rattraper la prise dans la journée si besoin (si prise habituelle le soir, il est souvent trop tard pour rattraper l'oubli le lendemain matin).

### Que faire en cas de chirurgie programmée ?

Conduite à tenir :	Type d'intervention	Reprise de l'AOD
Arrêt <b>entre 1j et 5j avant l'acte</b>  (selon l'AOD et la fonction rénale du patient)	risque de saignement modéré ou majeur	48 à 72h après la chirurgie, sous contrôle de l'hémostase
Pas d'arrêt nécessaire*	chirurgie de cataracte/glaucome ; soins dentaires (extractions, pose d'implant, incision d'abcès...) ; chirurgie superficielle (incisions dermatologiques) ; endoscopie sans chirurgie.	6h après la chirurgie

\* par prudence : réaliser l'acte à distance du pic plasmatique de l'AOD, soit **12 ou 24h après la dernière prise du médicament.**

- ▶ Pendant la fenêtre thérapeutique, le relais par traitement héparinique est fonction du risque thrombotique individuel :
  - risque thrombotique standard : pas de relais ;
  - risque thrombotique élevé : relais par HBPM (ou HNF) à dose curative, à commencer 1 à 2 jours après la dernière prise d'AOD selon la fonction rénale du patient et à poursuivre jusqu'à J - 1 de l'intervention.

D'après : cahier 2 de formation « Anticoagulants oraux directs » - Le moniteur des pharmacies n° 3066 du 07/02/15.

### Que faire à l'officine en cas de saignement sous AOD ? Un saignement sous AOD ne doit jamais être négligé → avis médical impératif !

Conseiller au patient de consulter un médecin au plus vite, et de lui communiquer l'heure à laquelle il a pris le dernier comprimé d'anticoagulant. Si la dernière prise est récente, une administration de charbon activé est possible.



- Ne pas prendre la dose suivante.
- Si l'hémorragie est sévère, ou en cas de pâleur, d'essoufflement, de chute de tension : envoyer le patient aux urgences. En effet, **une chute de tension accompagnée d'une fatigue chez des patients sous anticoagulants doit alerter le pharmacien** et le faire réagir rapidement : cela peut traduire une **hémorragie interne**.
- En attendant la consultation médicale, si épistaxis : compression des narines et éventuellement pose d'une mèche hémostatique (Coalgan®).
- **Se méfier des patients qui demandent fréquemment des bains de bouche contre les saignements gingivaux, ou bien qui achètent régulièrement du Coalgan® !**

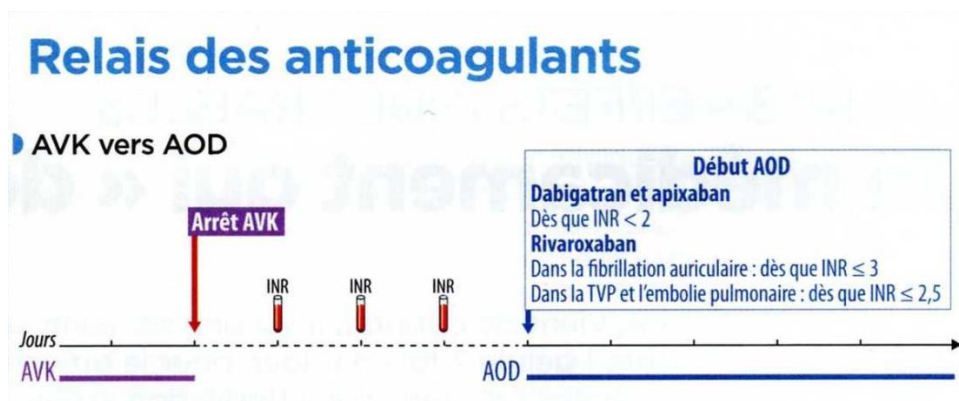


**Attention à l'automédication :** L'aspirine à dose  $\geq 1\text{g/prise}$  et/ou  $\geq 3\text{g/jour}$  est contre indiquée avec **TOUS les AOD**. Les AINS sont déconseillés que ce soit par voie orale ou voie cutanée (gel anti-inflammatoire). Certaines plantes ou huiles essentielles contiennent également des dérivés de l'acide salicylique : **saule, HE de Gaulthérie, HE d'Hélichryse**.

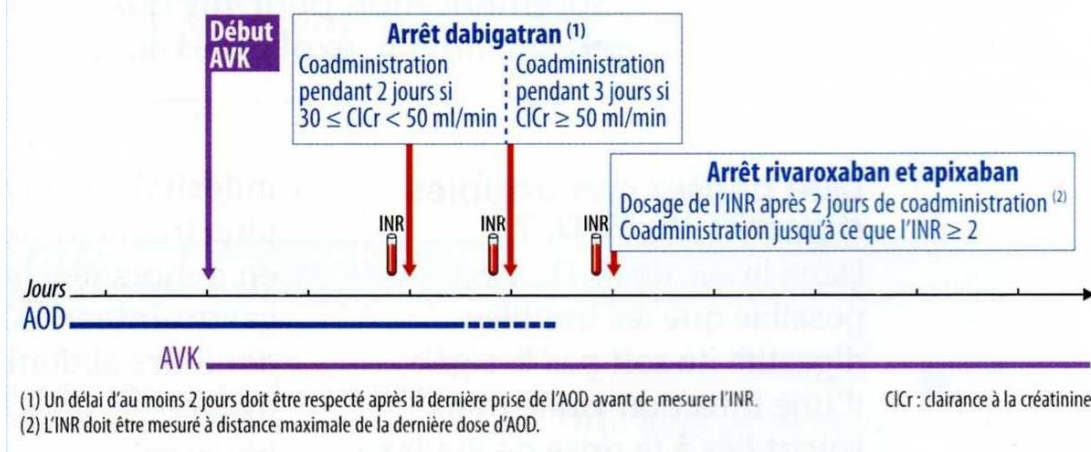
Le **Ginkgo biloba** (antiagrégant), le **ginseng** (antiagrégant, inhibiteur du CYP 3A4), le **gingembre** (inhibiteur de la cyclooxygénase) potentialisent également l'action des AOD. Le **millepertuis** induit un risque d'inefficacité des AOD (puissant inducteur du CYP 3A4).

**Rappeler aux patients les signes hémorragiques à surveiller et la nécessité de l'observance. Les patients sous AOD doivent toujours avoir une carte « patient sous anticoagulant » sur eux.**

**Attention aux indications non conformes :** « Xarelto® : 1 comprimé à l'aller et au retour du voyage en avion »



## AOD vers AVK



Schémas issus du cahier 2 de formation « Anticoagulants oraux directs » - Le moniteur des pharmacies n° 3066 du 07/02/15.

### A retenir :

Médicament	Posologie	Commentaire	Interactions	Médicaments contre-indiqués
PRADAXA®	1 gélule matin et soir, à heure fixe	-Éliminé à 85% par voie rénale /!\ <b>diarrhées, déshydratation, médicaments néphrotoxiques → déstabilisation fonction rénale et risque de surdosage</b>  - <b>Ne pas ouvrir les gélules</b> (↗ biodisponibilité de 75% !)	-Vérapamil, Amiodarone, Clarithromycine = réduire les doses  -Inhibiteurs et inducteurs de la <b>P-gp</b>	Ketoconazole(voie systémique), itraconazole, ciclosporine, tacrolimus, dronédarone, millepertuis, aspirine ( $\geq 1\text{g}/\text{prise}$ et/ou $\geq 3\text{g}/\text{jour}$ ), autre anticoagulant (hors relais).
XARELTO®	1 comprimé par jour, à heure fixe, <b>pendant le repas</b>  - <b>TVP/EP = 15mg matin et soir (21j) puis 1 seul cp/j à 20 mg dès J22</b>	A prendre le matin pour pouvoir rattraper la prise si oublié  -Peut être écrasé et mélangé avec de l'eau/compote	-Inhibiteurs du <b>CYP 3A4</b> (antifongiques azolés, macrolides, antiprotéases du VIH)  -Inducteurs du <b>CYP 3A4</b> (anti épileptiques, millepertuis)	Millepertuis, aspirine ( $\geq 1\text{g}/\text{prise}$ et/ou $\geq 3\text{g}/\text{jour}$ ), autre anticoagulant (hors relais).

ELIQUIS®	1 comprimé matin et soir, à heure fixe	-Réduire les doses si âge ≥80 ans et poids ≤ 60 kg	-Inhibiteurs du <b>CYP 3A4</b>  -Inducteurs du <b>CYP 3A4</b>	Millepertuis, aspirine (≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour), autre anticoagulant (hors relais).
Effets indésirables (les plus fréquents) par médicaments :	PRADAXA®	XARELTO®	ELIQUIS®	
	<b>Nausées, vomissements, diarrhées</b> , risque augmenté d' <b>infarctus du myocarde</b>	Nausées, vomissements, diarrhées, <b>vertiges, céphalées, éruptions cutanées, douleurs des extrémités</b>	<b>Nausées</b>	

Liste des abréviations utilisées :

AOD = Anticoagulants Oraux Directs

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

AVK = Anti Vitamine-K

Cl = Clairance à la créatinine

CYP = Cytochromes P450

EP = Embolie Pulmonaire

FA = Fibrillation Auriculaire

HE = Huile Essentielle

P-gp = P-glycoprotéine

TVP = Thrombose Veineuse Profonde

## INDICATIONS ET POSOLOGIES (USUELLES ET ADAPTÉES AUX SITUATIONS À RISQUE) DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Indication	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)				ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 1 à 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	-	Situations à risque hémorragique 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	Situations à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois par jour	1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour Situations à risque hémorragique 1 comprimé par jour au-delà de J22*	1 comprimé par jour à partir de J22	-	-
Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA <sup>1</sup> en association avec de l'AAS <sup>1</sup> seul ou avec de l'AAS <sup>1</sup> plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	-	-	-	-

<sup>1</sup> AVC : Accident vasculaire cérébral ; SCA : syndrome coronaire aigüe ; AAS : acide acétylsalicylique

\* En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose

Tableau issu du document « Indications et posologies des anticoagulants oraux directs » - ANSM, mars 2014.





# **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(e) 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 ; 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

# LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : EVALUATION DES CONNAISSANCES THEORIQUES ET PRATIQUES ACQUISES PAR LES ETUDIANTS EN PHARMACIE AU COURS DE LEUR CURSUS.

Thèse soutenue le 12 octobre 2015 à la faculté de Pharmacie de Grenoble

Par Amandine MARTINS

## **Résumé :**

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont apparus récemment sur le marché et ils présentent de nombreux avantages vis-à-vis des médicaments anti-vitamine K. L'absence d'ajustement posologique en fonction du suivi biologique est un facteur de meilleure adhésion du patient au traitement. Le respect strict de l'AMM et des précautions d'emploi est indispensable, le risque hémorragique lié à ces traitements étant bien présent. Une vigilance accrue est requise pour les patients âgés, de faible poids corporel ou ayant une insuffisance rénale. Ces facteurs potentialisent les effets des anticoagulants oraux directs, une adaptation posologique ou une surveillance étroite du patient est alors nécessaire. Les interactions médicamenteuses doivent également être recherchées. Le pharmacien étant un acteur majeur de santé publique, ses connaissances sur les AOD doivent être infaillibles afin de limiter l'iatrogénie médicamenteuse et de sécuriser la dispensation. L'élaboration d'un questionnaire sur les AOD a permis d'évaluer les connaissances théoriques (« savoir ») ainsi que les compétences pratiques (« savoir-faire ») des étudiants en pharmacie de la Faculté de Grenoble. Sur 117 étudiants sollicités, 94 ont répondu au questionnaire. Une « fiche mémo » créée dans le cadre de ce travail a été distribuée aux étudiants afin de mesurer l'évolution de leurs connaissances. Si l'impact de cette fiche est significatif, les taux de réussite au questionnaire restent perfectibles. Certaines lacunes sont préoccupantes et affirment la nécessité d'adapter la formation universitaire des étudiants.

## **Mots clés :**

- anticoagulants oraux directs
- connaissances
- étudiants en pharmacie
- formation

**Filière :** Officine.

**Adresse mail :** Amandine.Martins@e.ujf-grenoble.fr