



HAL
open science

Bilan rétrospectif sur un an des hospitalisations en neurologie pour accident vasculaire cérébral : apport de la pharmacovigilance

Fanny Sohounou

► **To cite this version:**

Fanny Sohounou. Bilan rétrospectif sur un an des hospitalisations en neurologie pour accident vasculaire cérébral : apport de la pharmacovigilance. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01234961

HAL Id: dumas-01234961

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01234961>

Submitted on 27 Nov 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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE
pour le mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière

Présentée et soutenue publiquement le 08 octobre 2015

Par

Fanny Sohounou

Né(e) le 24 septembre 1987 à Abidjan

***Bilan rétrospectif sur un an des hospitalisations en
neurologie pour accident vasculaire cérébral :
apport de la pharmacovigilance***

Président du jury :

Monsieur le Professeur Rémi VARIN - Professeur des Universités - Praticien
hospitalier, UFR de Pharmacie Rouen

Membres du jury :

Madame le Docteur Nathalie MASSY - Praticien hospitalier, Centre Régional de
Pharmacovigilance de Rouen

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON- Professeur des Universités - Praticien
hospitalier, CHU d'Amiens

Madame le Docteur Evelyne MASSARDIER- Praticien hospitalier, CHU de Rouen

Madame le Docteur Elise REMY- Praticien hospitalier, CHI d'Elbeuf- Louviers

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE

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

pour le mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière

Présentée et soutenue publiquement le 08 octobre 2015

Par

Fanny Sohounou

Né(e) le 24 septembre 1987 à Abidjan

***Bilan rétrospectif sur un an des hospitalisations
en neurologie pour accident vasculaire cérébral :
apport de la pharmacovigilance***

Président du jury :

Monsieur le Professeur Rémi VARIN - Professeur des Universités - Praticien
hospitalier, UFR de Pharmacie Rouen

Membres du jury :

Madame le Docteur Nathalie MASSY - Praticien hospitalier, Centre Régional de
Pharmacovigilance de Rouen

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON- Professeur des Universités - Praticien
hospitalier, CHU d'Amiens

Madame le Docteur Evelyne MASSARDIER- Praticien hospitalier, CHU de Rouen

Madame le Docteur Elise REMY- Praticien hospitalier, CHI d'Elbeuf- Louviers

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Rémi VARIN, pour sa supervision bienveillante mais néanmoins rigoureuse pendant mon internat de pharmacie. Avec toute ma gratitude.

A Madame le Docteur Nathalie MASSY, merci de m'avoir proposée et dirigée pour cette thèse malgré un emploi du temps des plus chargés.

A Madame le Docteur Evelyne MASSARDIER, qui a eu la gentillesse de se rendre disponible pour me guider et conseiller durant ce travail. Vous me faites l'honneur de siéger dans le jury de cette thèse, je vous en remercie infiniment.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON, qui me fait l'honneur d'être membre du jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail.

A Madame le Docteur Elise Rémy, pour son soutien et ses conseils avisés pendant mon internat de pharmacie. Merci pour tout.

A mon père et mon parrain, pour leur relecture attentive et leurs conseils pleins de bon sens.

Aux médecins qui ont pris le temps de répondre au questionnaire.

A toute l'équipe du CRPV de Rouen, pour leurs conseils et leur aide précieuse.

A mes parents, mes frères pour toute l'affection dont ils m'ont toujours entourée.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (surnombre)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (surnombre)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (surnombre)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (surnombre)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (surnombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (surnombre)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (surnombre)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (surnombre)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Maïka SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

1. Introduction	19
2. Les antithrombotiques oraux	21
2.1. Les antiagrégants plaquettaires oraux	22
2.1.1. Les inhibiteurs de la synthèse de thromboxane A2	23
2.1.1.1. Mode d'action	23
2.1.1.2. Pharmacocinétique	24
2.1.1.3. Indications	24
2.1.1.4. Effets indésirables et contre -indications	25
2.1.2. Les inhibiteurs du récepteur P2Y12 à l'ADP	26
2.1.2.1. La ticlopidine	26
2.1.2.2. Le clopidogrel	27
2.1.2.3. Le dipyridamole	28
2.1.2.4. Le prasugrel et le ticagrelor	29
2.2. Les antivitamines K	31
2.2.1. La vitamine K	31
2.2.2. Les antivitamines K	31
2.3. Les anticoagulants oraux directs	38
2.3.1. Mécanisme d'action et pharmacodynamie	38
2.3.1.1. Les inhibiteurs directs de la thrombine («gatrans»)	38
2.3.1.2. Les inhibiteurs directs du facteur Xa («xabans»)	40
2.3.2. Caractéristiques pharmacocinétiques (tableau 2)	41
2.3.2.1. Dabigatran	41
2.3.2.2. Rivaroxaban	42
2.3.2.3. Apixaban	43
2.3.3. Interactions médicamenteuses	44
2.3.4. Plan de gestion de risque des anticoagulants oraux directs	45
3. Les accidents vasculaires cérébraux	50
3.1. Physiopathologie	50
3.1.1. AVC ischémique	50
3.1.2. AVC hémorragique	52
3.2. Clinique et prise en charge des AVC à la phase aiguë	53
3.3. Prévention et pronostic des AVC	56
3.3.1. Prévention	56
3.3.2. Pronostic	59

4. La pharmacovigilance aujourd'hui	60
4.1. Historique et bases réglementaires	60
4.2. Méthodologie utilisée en pharmacovigilance	62
4.3. Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance.....	65
4.3.1. La pharmaco-épidémiologie.....	65
4.3.2. Le PMSI	65
4.3.3. SNIIR-AM et EGB.....	67
5. Etude	70
5.1. Objectifs de l'étude	70
5.2. Méthode.....	71
5.2.1. Sélection des dossiers.....	71
5.2.2. Recueil des données	71
5.2.3. Analyse statistique.....	73
5.3. Résultats.....	74
5.3.1. Population.....	74
5.3.2. Risque ischémique	75
5.3.3. Risque hémorragique	78
5.3.4. Questionnaire de pharmacovigilance	81
5.3.4.1. Questionnaire.....	81
5.3.4.2. Réponses au questionnaire.....	82
5.4. Discussion.....	84
5.4.1. Accidents vasculaires cérébraux	84
5.4.2. Questionnaire de pharmacovigilance	92
6. Conclusion	94
7. Bibliographie	107

Liste des tableaux

TABLEAU 1 POSOLOGIES ET INDICATIONS DES AOD (ANSM, 2014)	38
TABLEAU 2 CARATÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES DES AOD UTILES EN PRATIQUE COURANTE (GILLES BOUVENOT, JEAN-PAUL BOUNHOURE, 2014)	43
TABLEAU 3 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LES AOD (LES ANTICOAGULANTS EN FRANCE EN 2014 : ÉTAT DES LIEUX, SYNTHÈSE ET SURVEILLANCE, 2014)	44
TABLEAU 4 CONTRÔLES DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE (PRÉVENTION VASCULAIRE APRÈS UN INFARCTUS CÉRÉBRAL OU UN ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE, 2014)	57
TABLEAU 5 TRAITEMENT SPÉCIFIQUE APRÈS UNE IC OU UN AIT (PRÉVENTION VASCULAIRE APRÈS UN INFARCTUS CÉRÉBRAL OU UN ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE, 2014)	58
TABLEAU 6 TABLE DE DÉCISION DES CRITÈRES CHRONOLOGIQUES (DANGOUMAU J, EVREUX JC, JOUGLARD J., 1978)	62
TABLEAU 7 TABLE DE DÉCISION DES CRITÈRES SÉMIOLOGIQUES (DANGOUMAU J, EVREUX JC, JOUGLARD J., 1978)	63
TABLEAU 8 TABLE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE (DANGOUMAU J, EVREUX JC, JOUGLARD J., 1978) ...	64
TABLEAU 9 CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	74
TABLEAU 10 RÉPARTITION DES ANTITHROMBOTIQUES ORAUX	76
TABLEAU 11 COMPARAISON DES AVC HÉMORRAGIQUES AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR ANTICOAGULANTS ORAUX ET D'UN TRAITEMENT PAR AAP	79

Liste des figures

FIGURE 1 LES 3 PHASES DE L'HÉMOSTASE SUITE À UNE BRÈCHE VASCULAIRE (MERCIER N.).....	21
FIGURE 2 SCHÉMA SIMPLIFIÉ DE L'ACTIVATION ET DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE ET SITE D'ACTION DES DIFFÉRENTS ANTI-AGRÉGANTS PLAQUETTAIRES (COLLÈGE DES ENSEIGNANTS DE CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES, 2011-2012).....	22
FIGURE 3 STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ASPIRINE (BIOURTOX)	23
FIGURE 4 ACTION DE LA VITAMINE K ANTIDOTE (CLAIRE GOZALO, 2008).....	31
FIGURE 5 LES DEUX VOIES DE LA COAGULATION (HELLO AC., 2008)	34
FIGURE 6 PRISE EN CHARGE HOSPITALIÈRE D'UNE HÉMORRAGIE GRAVE SOUS AVK.....	36
FIGURE 7 STRUCTURE CHIMIQUE DU DABIGATRAN ETEXILATE (BIOURTOX).....	39
FIGURE 8 STRUCTURE CHIMIQUE DU RIVAROXABAN	40
FIGURE 9 PRISE EN CHARGE HOSPITALIÈRE D'UNE HÉMORRAGIE SOUS AOD (2012 FOCUSED UPDATE OF THE ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION, 2012)	47
FIGURE 10 PRINCIPALES CAUSES DES INFARCTUS CÉRÉBRAUX (COLLÈGE DES ENSEIGNANTS EN NEUROLOGIE)	52
FIGURE 11 ETIOLOGIES DES AVC ISCHÉMIQUES	75
FIGURE 12 RÉPARTITION DES TRAITEMENTS PAR ANTITHROMBOTIQUES ORAUX EN FONCTION DES ÉTILOGIES PRINCIPALES RETROUVÉES POUR LES AVC.....	75
FIGURE 11 ETIOLOGIES DES AVC HÉMORRAGIQUES.....	78
FIGURE 12 RÉPARTITION DES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES ORAUX EN FONCTION DES ÉTILOGIES PRINCIPALES RETROUVÉES POUR LES AVC HÉMORRAGIQUES.....	78
FIGURE 15 QUESTIONNAIRE SUR LA MOTIVATION DES MÉDECINS À DÉCLARER DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES AU CRPV	81
FIGURE 14 TAUX DE PARTICIPATION DES MÉDECINS À DES ESSAIS CLINIQUES, DES ENQUÊTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, DES ÉTUDES DE LABORATOIRE.....	82
FIGURE 15 TAUX DE NOTIFICATION DES MÉDECINS ET CLASSES PHARMACEUTIQUES CONCERNÉES...82	
FIGURE 16 MOTIVATIONS DES MÉDECINS CONCERNANT UN TRAVAIL SUR LA PHARMACOVIGILANCE	83
FIGURE 17 MISSIONS ACCEPTÉES PAR LES MÉDECINS.....	83

Glossaire

AAP : AntiAgrégants plaquettaires
ADP : Adénosine diphosphate
AAS : Acide Acétylsalicylique
AINS : AntiInflammatoires non stéroïdiens
AIT : Accident Ischémique Transitoire
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Antivitamines K
ClCr : Clairance de la Créatinine
CGL : Clopidogrel
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CRP : Protéine C Réactive
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CYP : Cytochrome
EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EMA : Agence Européenne du Médicament
ES : Embolie Systémique
FA : Fibrillation Auriculaire
HAS : Haute autorité de santé
HTA : Hypertension Artérielle
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio
MVTE : Maladie Veineuse Thrombo-Embolique
NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale
P-gp : glycoprotéine-P
PGL : Prasugrel
PGR : Plan de Gestion des Risques
PPSB : Complexe prothrombique humain
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SSR : Service de Soins de Suite et de Réadaptation
TCA : Temps de Céphaline Activée
TP : Taux de Prothrombine
TCD : Ticlopidine
TGL : Ticagrelor
UGD : Ulcère Gastro Duodéal
USINV : Unité de Soins Intensifs Neuro-Vasculaire

1.Introduction

Après plus de 60 ans d'utilisation, les antivitamines K (AVK) constituent le traitement au long cours de référence (≥ 3 mois) dans la prise en charge des pathologies à risque thromboembolique artériel et veineux : la fibrillation auriculaire (FA) et les maladies thromboemboliques veineuses (MTEV). Alors même que l'index thérapeutique des AVK est faible, leur efficacité est excellente : l'incidence d'un accident vasculaire cérébral (AVC) en présence d'une prothèse valvulaire mitrale mécanique passe de 4% par an sans anticoagulant à 1% sous AVK. Chez les patients en fibrillation atriale, le risque embolique passe de 1,25% sous aspirine à 0,43% sous AVK dans une population à faible risque thrombotique. Dans le cadre de la pathologie thromboembolique veineuse, le risque thrombotique est nettement diminué par le traitement AVK, une réduction de 80% étant classiquement évoquée quel que soit le type d'événement (Ogilvie IM, 2011) (Hylek EM, 2003).

Cependant, les AVK représentent la première cause d'hospitalisation iatrogène en France. Le risque majeur associé à leur utilisation est le risque hémorragique. Les résultats de l'étude menée par le Réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) en 1998 (Pouyanne P, Haramburu F, 2000) ont été confirmés par l'étude EMIR menée en 2007. Le taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable était de 0,41% en 1998 et 0,45% en 2007, soit 13% des hospitalisations pour effet indésirable en 1998 et 12,3% en 2007. L'étude ENEIS de 2004 a quant à elle montré qu'un tiers des effets indésirables graves liés aux médicaments implique un anticoagulant, généralement de la classe des AVK.

Par ailleurs, la notification spontanée est la méthode la plus couramment utilisée dans la pharmacovigilance post-autorisation de mise sur le marché, incontournable pour repérer des effets indésirables nouveaux ou rares (Gendron, 2013) (Alvarez-Requejo A, 1998). Certains spécialistes de la pharmacovigilance considèrent que le suivi d'une cohorte de plusieurs milliers de patients traités, systématique et non ciblé, pour chaque nouveau médicament, n'est pas plus efficace que le recours aux notifications spontanées, mais se révèle beaucoup plus coûteux en temps et en argent (Imbs JL, 2007) (Welsch M, 2000). Mieux vaut donc, dans un souci de rentabilité et d'efficacité, cibler les études de pharmaco-épidémiologie (études cas-témoins et études de cohortes principalement) sur les signaux d'alerte. Ceux-ci proviennent essentiellement des notifications spontanées, qui assurent, pour un coût modéré, une surveillance permanente de tous les médicaments sur le marché et de tous les effets indésirables susceptibles de se produire (universalité), avec une sensibilité et une spécificité acceptables, mais avec un faible niveau de preuve (Bégaud B, 1999) (Imbs JL W. M., 2007). Au besoin, il revient ensuite aux études de pharmaco-épidémiologie de confirmer et quantifier le risque (Welsch M, 2000). L'efficacité du système de pharmacovigilance repose sur la complémentarité des deux méthodes. Par exemple, dans le cas de la fenfluramine et de la dexfenfluramine, des notifications spontanées ont alerté sur des cas d'hypertension artérielle pulmonaire, mais pour confirmer cette toxicité, il a fallu réaliser une étude pharmaco-épidémiologique. (Bensadon AC, 2011) (Imbs JL, 2002).

De nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché depuis 2009 pour certaines indications thérapeutiques identiques à celles des AVK. Des études ont décrit cliniquement les atteintes vasculaires cérébrales pouvant survenir dans le contexte d'une utilisation des AOD (Hart RG, 2012 Jun).

Nous menons une étude descriptive, clinique et biologique de la population des patients hospitalisés en neurologie au centre hospitalo-universitaire de Rouen pour un accident vasculaire cérébral au cours de l'année 2013. Lors de cette étude nous avons été confrontés à la sous-déclaration manifeste de ces AVC hémorragiques au CRPV. Dès lors, cette problématique a fait l'objet de notre part d'une enquête et d'un développement succincts.

2. Les antithrombotiques oraux

Les traitements antithrombotiques sont par définition des médicaments qui ont pour but de prévenir ou de limiter la formation ou l'extension d'un thrombus. (Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies vasculaires, 2011-2012). Certains d'entre eux agissent au niveau de l'hémostase primaire et empêchent l'activation et l'agrégation plaquettaire : ce sont les anti-agrégants plaquettaires. D'autres agissent au niveau de la coagulation, en particulier au niveau de la thrombine et du facteur Xa : ce sont les anticoagulants. (figure 1)

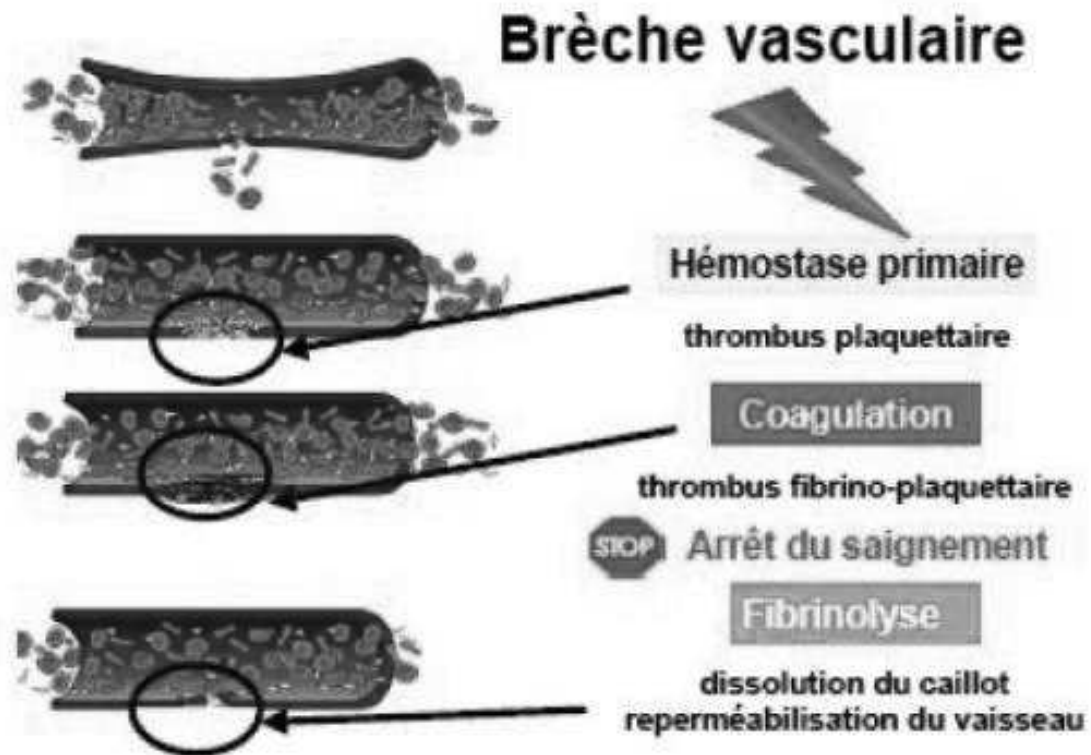


Figure 1 Les 3 phases de l'hémostase suite à une brèche vasculaire (Mercier N.)

2.1.1. Les inhibiteurs de la synthèse de thromboxane A2

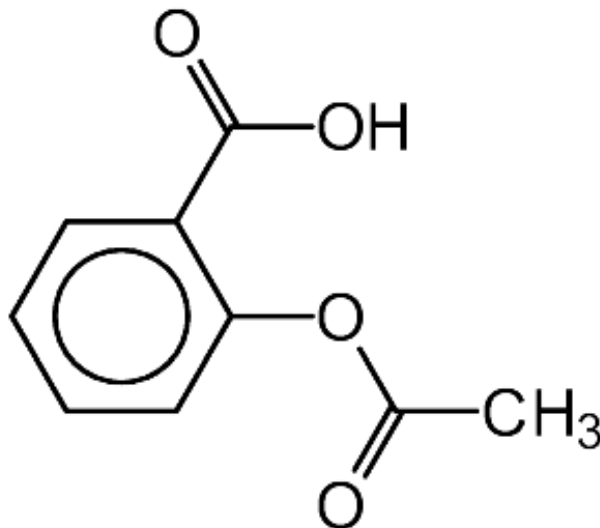
2.1.1.1. Mode d'action

L'aspirine (figure 3) inhibe la voie métabolique de l'acide arachidonique par acétylation irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire (Siguret V. Gaussem P., 2007). Elle inhibe par conséquent la synthèse des endoperoxydes cycliques et principalement du thromboxane Q2 (TXA2), puissant agent vasoconstricteur et agrégant qui stimule le récepteur plaquettaire TP. Toutefois, l'aspirine inhibe également, mais de façon réversible, la cyclo-oxygénase endothéliale, anti-agrégante et vasodilatatrice. L'inhibition de la cyclo-oxygénase est immédiate dès le contact de l'aspirine avec la plaquette dans la circulation porte, et ce pour des doses extrêmement faibles - à partir de 20 mg d'aspirine administrés par voie orale. Cette inhibition est irréversible car la plaquette, n'ayant pas de noyau, ne peut synthétiser de nouvelles molécules d'enzyme. Elle n'est plus fonctionnelle jusqu'à la fin de sa vie, soit une dizaine de jours après une seule administration d'aspirine. Afin de réduire l'effet inhibiteur de l'aspirine sur la synthèse de prostacycline endothéliale sans émettre l'inactivation plaquettaire, de faibles doses d'aspirine sont préconisées (75 à 350 mg/j). Cela permet également de réduire les effets indésirables dose-dépendants de l'aspirine, notamment gastriques. Cependant, à cette posologie, l'aspirine n'a ni effets antipyrétique et antalgique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour), ni propriétés anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour). L'administration d'aspirine conduit à l'apparition d'une thrombopathie acquise. Ainsi, les tests mesurant l'activité fonctionnelle des plaquettes, le temps de saignement in vivo et les tests d'agrégation plaquettaires in vivo sont perturbés, mais de façon très variables selon les sujets. Cet effet, lorsqu'il existe, se prolonge une dizaine de jours après la dernière prise d'aspirine.

Chemical Abstracts Name: 2-(Acetyloxy)benzoic acid

pKa (acid-ionization constant): 3.49(-COOH)

Molecular Formula: C9 H8 O4 - Molecular Weight: 180.16 - Structure:



ACETYLSALICYLIC ACID

Figure 3 Structure chimique de l'aspirine (Biourtox)

2.1.1.2. Pharmacocinétique

En ce qui concerne la pharmacocinétique, l'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 25 à 60 minutes.

La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif). L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).

La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 h pour l'acide salicylique. L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide, ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

2.1.1.3. Indications

Les indications reconnues de l'aspirine en tant qu'antiagrégant plaquettaire sont :

Prévention secondaire (y compris lors des situations d'urgence), après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose : réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire : après infarctus du myocarde; dans le cadre de l'angor stable et instable; lors d'angioplastie coronaire transluminale; après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué; réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.

Traitement de la fibrillation atriale lorsque le risque thrombo-embolique est faible, c'est-à-dire lorsque le score CHA₂DS₂-VASc est nul (annexe 4). Cette possibilité peut également être discutée lorsque le score est de 1.

2.1.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables, bien que réduits aux posologies utilisées, sont représentés par les incidents et accidents hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, hématomèse, mélénas, hématuries...), les antécédents récents d'ulcérations gastriques et duodénales et d'hypersensibilité qui sont, de fait, des contre-indications au traitement lorsqu'ils préexistent. Des précautions d'emploi sont signalées en cas d'insuffisance rénale ou hépatique majeure ainsi qu'au cours du premier trimestre de la grossesse. Il existe une potentialisation du risque hémorragique lors de l'administration concomitante d'anticoagulants oraux, des héparines, d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'autres antiplaquetaires. Il existe un risque de potentialisation de l'effet des hypoglycémiantes oraux.

Les effets indésirables de l'aspirine sont la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Aux doses usuelles, le principal effet indésirable est l'intolérance gastrique. En effet au niveau du mucus gastrique, cette inhibition supprime l'action cytoprotectrice des prostaglandines, altère la qualité du mucus gastrique et rend la muqueuse gastrique plus sensible aux agressions de tous types. Cette gastrite est également favorisée par l'irritation directe du comprimé d'aspirine au contact de la muqueuse. Cette toxicité gastrique est responsable d'hémorragies digestives patentes, (hématomèse, melæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive, de gastrites, ulcères gastriques et perforations.

Des effets sur le système nerveux central ont aussi été décrits : céphalées, vertiges, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille, ainsi que des effets hématologiques, des syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement et des réactions d'hypersensibilité (urticairique, réaction cutanée, réaction anaphylactique, asthme, œdème de Quincke).

L'aspirine ne doit jamais être prescrite dans les situations suivantes :

- ulcère gastro-duodénal en évolution, antécédents d'hypersensibilité aux salicylés et aux substances d'activité proche, notamment anti-inflammatoires non-stéroïdiens (bronchospasme, réaction anaphylactique) ; toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise, en cas d'association au méthotrexate si celui-ci est utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine, en cas d'association aux anticoagulants oraux (pour aspirine à fortes doses > 3 g/j), en dehors d'utilisations extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est contre-indiqué à partir du 6ème mois de la grossesse

L'aspirine est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- en cas d'association aux médicaments suivants : les anticoagulants oraux (pour aspirine à faibles doses), les uricosuriques (benzbromarone, probénécide), les autres A.I.N.S. si l'aspirine est prescrite à fortes doses (> 3 g/j) ; héparines aux doses curatives chez le sujet de moins de 65 ans, et quelle que soit la dose d'héparine chez le sujet > 65 ans, si l'aspirine est prescrite aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, en cas de goutte, dans les métrorragies et/ou ménorragies, car l'aspirine risque d'augmenter l'importance et la durée des règles.

L'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

2.1.2. Les inhibiteurs du récepteur P2Y12 à l'ADP

Ces molécules appartiennent à la famille des thiénoypyridines.

Les plaquettes présentent deux types de récepteurs purinergiques P2Y1 et P2Y12. Tous deux sont des récepteurs à l'adénosine diphosphate (ADP) (Bon usage des agents antiplaquettaires, 2012)

2.1.2.1. La ticlopidine

La ticlopidine (TCD) est une prodrogue d'un principe actif de la classe des thiénoypyridines, qui inhibe les récepteurs de type P2Y12. La TCD est biotransformée par le foie en un métabolite actif en faisant intervenir le système des CYP 450. Elle est absorbée rapidement et intensément et est donc fortement biodisponible. Comme toutes les thiénoypyridines, elle inhibe de manière permanente le récepteur P2Y12 à l'ADP en formant un pont disulfure. Sa demi-vie est courte, mais sa durée d'action est longue. Un délai de 8 à 11 jours est nécessaire pour obtenir une inhibition maximale de l'agrégabilité plaquettaire. Cette inhibition persiste quelques jours après l'arrêt du médicament. La dose habituelle est de 250 mg deux fois par jour précédée parfois par une dose de charge de 500 mg.

Les effets indésirables le plus fréquemment associés à la TCD sont les nausées, vomissements et diarrhées. Le plus sévère est la neutropénie, qui est apparue chez $\approx 2,5\%$ des patients au cours du développement du médicament. Des cas d'agranulocytose sont décrits dans les 3 premiers mois de traitement. C'est la raison pour laquelle une surveillance de la formule numération sanguine doit être effectuée dans les premiers mois de traitement, avec arrêt immédiat de la TCD en cas de chute des neutrophiles. La surveillance des plaquettes est recommandée en raison des thrombopénies observées. De rares cas de purpura thrombotique thrombocytopénique ont été rapportés avec la TCD, associés à une mortalité relativement élevée (18 % à 57 % selon les études), dont l'incidence varie entre 1/1 600 à 1/4 800 patients lorsque le médicament est utilisé après stent coronarien.

La TCD est aussi efficace que l'AAAS dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux thrombotiques. À cause de sa mauvaise tolérance, elle a été largement remplacée par le clopidogrel.

2.1.2.2. Le clopidogrel

Très proche structurellement de la TCD, le clopidogrel (CGL) a une action progressive. C'est une thiéno-pyridine sous forme de prodrogue, dont 85 % sont hydrolysés *in vivo* par des estérases en dérivés inactifs carboxyliques. Les 15 % restants sont oxydés en un métabolite actif par un processus enzymatique à 2 « étapes » impliquant principalement les CYP 450 3A4/5 et CYP 450 2C9 mais aussi les CYP 2B6, CYP 1A2 et CYP 2C19. Le métabolite actif du clopidogrel est un inhibiteur irréversible des récepteurs P2Y₁₂ en formant un pont disulfure avec les résidus cystéine de ce récepteur ce qui le rend inactif. L'ADP ne peut plus s'y fixer pour stimuler l'activation plaquettaire et l'agrégation.

La proportion de 15 % de clopidogrel transformé est faible (comparativement par exemple à l'intégralité du prasugrel absorbé qui est activé) et soumise à des variations interindividuelles qui expliquent les variations parfois observées de l'agrégabilité plaquettaire et qui ont donné naissance au concept de « résistance au clopidogrel ». De nombreux facteurs génétiques ou médicamenteux peuvent influencer l'activité des cytochromes et moduler la biotransformation du clopidogrel en métabolite actif. Des données *in vitro* établissent très clairement que le polymorphisme génétique du CYP 2C19 influence l'activité métabolique du clopidogrel et que l'activité métabolique du CYP 3A4 diminue son efficacité. Toutefois, les données cliniques résultant de grands essais sont discordantes, et la plupart n'ont pas la puissance requise pour conclure de manière définitive.

Le clopidogrel est plus puissant que la TCD et avec un meilleur profil de tolérance (rares cas de leucopénie et thrombocytopénie).

La dose habituelle est de 75 mg par jour, avec ou sans dose de charge (300 à 600 mg par jour).

Le médicament est plus efficace que l'AAS dans la prévention secondaire des accidents thromboemboliques cérébraux, et la combinaison CGL-AAS est supérieure à l'AAS seule pour la prévention de l'ischémie récurrente chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu.

La supériorité de la combinaison, bien que modeste en valeur absolue (alentour de 1%), suggère un effet synergique puisque les modes d'action de l'AAS et du CGL sont différents.

Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la capacité du CGL à inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et certains patients présentent une « résistance » au clopidogrel. Cette grande variabilité est due en partie au phénomène de polymorphisme génétique du système des CYP 450 qui est impliqué dans son activation métabolique, et en particulier celui du CYP 450 2C19.

Les patients traités avec du clopidogrel et qui présentent un allèle associé à une perte de fonction du 2C9 semblent avoir à la fois une agrégabilité plaquettaire moins inhibée et une fréquence plus importante d'événements cardio-vasculaires (Mega JL, 2010). Le clopidogrel est aussi métabolisé par le CYP 450 3A4. Même si objectivé pharmacologiquement (certains substrats compétiteurs du 3A4 sont associés à une activité pharmacodynamique amoindrie du clopidogrel), le polymorphisme génétique du 3A4, ne semble pas avoir d'incidence sur le résultat clinique en termes d'événements cardiaques.

Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques : chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie, chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu :

- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS).

- Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC.

Le clopidogrel est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, d'insuffisance hépatique sévère et de lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne.

2.1.2.3. Le dipyridamole

Le dipyridamole inhibe la production d'ADP par les plaquettes, ce qui inhibe l'une des voies de l'agrégation plaquettaire. Bien qu'il soit très actif *in vitro*, il s'est avéré peu actif *in vivo* aux doses utilisables et n'apporte d'efficacité qu'en association avec l'aspirine ou avec les antivitamines K. Il inhibe *in vitro* et *in vivo* le captage de l'adénosine dans les plaquettes, les cellules endothéliales et les hématies. Cette inhibition atteint au maximum 80 % ; elle est dose-dépendante à concentrations thérapeutiques (0,5 à 2 µg/ml).

L'adénosine ainsi en quantité accrue agit sur le récepteur plaquettaire A₂, stimulant l'adényl-cyclase et augmentant ainsi les concentrations d'AMPc plaquettaire. La réponse plaquettaire à différents stimuli, tels que le facteur d'activation plaquettaire (PAF), le collagène et l'adénosine diphosphorique (ADP), est ainsi inhibée. La réduction de l'agrégation plaquettaire diminue ainsi la consommation de plaquettes à des niveaux normaux.

Le dipyridamole inhibe la phosphodiesterase (PDE) dans différents tissus. Tandis que l'inhibition du couple AMPc-PDE est faible, le produit inhibe à concentrations thérapeutiques le couple GMPc-PDE, augmentant de ce fait le GMPc produit par action du monoxyde d'azote.

Il stimule aussi la biosynthèse et le relargage de prostacycline par l'endothélium et réduit le pouvoir thrombogène des structures sous-endothéliales en augmentant la concentration du médiateur protecteur acide 13-hydroxy octadécadiénique (13-HODE).

Le dipyridamole ne modifie cependant pas le temps de saignement *in vivo*. Il a surtout des propriétés vasodilatatrices coronariennes, avec augmentation du débit coronarien global par inhibition du captage de l'adénosine et accroissement de l'apport d'oxygène.

Il est lié à 91-97 % aux protéines plasmatiques, albumine et alpha-1-glycoprotéines. Le volume apparent de distribution du compartiment central est de l'ordre de 5 litres et celui à l'état d'équilibre est de l'ordre de 1,5 à 2 l/kg.

La métabolisation est hépatique, essentiellement en dérivé monoglycuroconjugué et très minoritairement en dérivé diglycuroconjugué.

L'élimination est essentiellement biliaire et fécale, sous forme de métabolites conjugués. Un cycle entéro-hépatique peu important a été décrit. L'élimination rénale est négligeable. La clairance totale est de 240 ml/min. La demi-vie d'élimination plasmatique est voisine de 12 heures.

L'élimination du dipyridamole n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale. Elle peut être potentiellement modifiée chez l'insuffisant hépatique et dans la lithiase biliaire. Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques sont augmentées de 30 à 50 % par rapport à celles observées chez des sujets jeunes.

2.1.2.4. Le prasugrel et le ticagrelor

Le prasugrel et le ticagrelor sont des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP. Les indications reconnues actuellement sont uniquement les syndromes coronaires aigus à haut risque en association avec l'aspirine. Les contre-indications et les effets secondaires sont les mêmes que ceux du clopidogrel. En revanche, ces molécules sont également contre-indiquées en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire.

Le prasugrel est une prodrogue qui a besoin d'une biotransformation hépatique pour libérer son principe actif. Toutefois, l'apparition de l'effet est plus rapide que celle de la TCD ou du CGL et l'inhibition de l'agrégabilité plaquettaire est moins variable et plus prédictible *in vitro*. En effet, alors qu'une partie du CGL est activée en un métabolite actif, l'absorption du PGL est complète et rapide, et tout le PGL absorbé participe à la libération de son principe actif, qui va bloquer le récepteur P2Y₁₂ de manière irréversible comme dans le cas du CGL. L'effet est prolongé après arrêt du traitement, ce qui peut poser des problèmes en cas d'intervention chirurgicale motivée par l'urgence.

Le PGL est plus efficace que le CGL en termes de protection des infarctus du myocarde et thromboses de stents, mais au prix d'accidents hémorragiques plus nombreux. C'est la raison pour laquelle il est contre-indiqué en cas d'antécédent d'AVC, et qu'une dose plus faible (5 mg) est préconisée dans la plupart des pays (mais pas en France) en cas de poids du patient < 60 kg ou d'âge > 75 ans ou encore d'insuffisance rénale. Bien que le CYP 2C19 participe au métabolisme du PGL, le polymorphisme génétique n'est pas associé *in vitro* ou en clinique à une modification de son efficacité et le PGL représente donc l'alternative à la résistance au clopidogrel. Toutefois, la surveillance de signes ou de symptômes évocateurs de réaction d'hypersensibilité chez les patients avec une allergie connue aux thiéno-pyridines est recommandée avec le PGL comme avec le CGL car ils partagent tous deux des réactions d'hypersensibilité incluant des angioedèmes, avec parfois des phénomènes de sensibilité croisée.

Le Ticagrelor (TGL) est un inhibiteur direct et réversible du récepteur P2Y₁₂ (ce n'est pas une prodrogue et il n'a pas besoin d'être métabolisé pour être actif). Ces deux propriétés pharmacologiques le distinguent donc des TCD, CGL et PGL.

Il est absorbé rapidement ; la concentration maximale de ticagrelor est obtenue au bout de 1,5 h après son administration et celle de son principal métabolite actif au bout de 2,5 h. Sa biodisponibilité est de 36% environ. Le ticagrelor et son métabolite sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 99%) et sa demi-vie est de 7 heures. Il doit également être administré deux fois par jour et inhibe l'agrégation plaquettaire plus rapidement et de manière plus régulière que le CGL. Il est plus efficace pour prévenir la morbi-mortalité cardio-vasculaire que le clopidogrel, à tolérance hémorragique grave identique, bien que les accidents non graves soient supérieurs à ceux du CGL. Sa cinétique est linéaire jusqu'à 600 mg, ainsi que celle de son métabolite actif.

Comme la fixation est réversible, la récupération des fonctions plaquettaires peut être présente avant que celles-ci soient régénérées. Elle est plus rapide après arrêt que celle observée après l'arrêt du clopidogrel. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite est plus stable et importante sous ticagrelor que sous clopidogrel chez les patients résistant au clopidogrel.

Le ticagrélor est un substrat du CYP 450 3A4 et de la P-glycoprotéine (PGP). De ce fait des précautions d'emploi sont nécessaires lors de co-administrations médicamenteuses. Ainsi le ticagrélor est contre-indiqué avec les inhibiteurs puissants du CYP 450 3 A4 (kétoconazole, clarithromycine, ritonavir, etc.). Le kétoconazole par exemple, multiplie l'exposition au ticagrélor par 7. La coprescription d'inhibiteurs modérés (comme le diltiazem, fluconazole, érythromycine, amprénavir...) fait l'objet de précautions d'emploi. La coadministration d'autres substrats du 3 A4 comme la ciclosporine ou la quinidine qui peuvent voir leur concentration augmenter doit être très prudente. C'est pour cette raison aussi que la co-administration de simvastatine est déconseillée. Le fait que le TGL soit substrat de la Pgp doit faire monitorer la digoxinémie des patients auxquels le ticagrélor est administré. Inversement, les activateurs enzymatiques puissants du 3 A4 (phénytoïne, phénobarbital, rifampicine...) diminuent fortement les concentrations de ticagrélor. Enfin la dyspnée et les pauses ventriculaires sont des effets indésirables apparaissant plus fréquemment sous ticagrélor que sous clopidogrel, probablement à cause de la disponibilité augmentée de l'ADP. (Gaglia MA Jr, 2011)

2.2. Les antivitamines K

En 1943, Carl Peter dam et Edward Adelbert Doisy obtiennent le prix Nobel de physiologie pour leurs travaux sur la vitamine K (K du danois Koagulation) (Siguret V., 2006). Depuis 1941, les AVK ont trouvé leur place dans le traitement au long cours de la maladie thromboembolique.

2.2.1. La vitamine K

La vitamine K est un dérivé de la naphthoquinone et comporte une chaîne hydrophobe qui diffère selon l'origine végétale (K1) ou bactérienne (K2). C'est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation (20%) ou synthétisée par la flore intestinale (80%). Son absorption est étroitement liée à la fonction biliaire.

La vitamine K, couplée à une carboxylase, intervient au niveau hépatique dans la transformation postribosomale des zymogènes de certains facteurs de la coagulation en protéines actives : prothrombine (II), proconvertine (VII), facteur Stuart (X), facteur antihémophilique B (IX), protéine C et S.

Au niveau d'une région spécifique de leur aminoterminal, ces protéines vitamino-K dépendantes accumulent une dizaine de résidus d'acide glutamique. Afin de permettre la fixation de ces protéines sur les phospholipides membranaires par l'intermédiaire de ponts calciques, ces résidus doivent être convertis en acide gamma-carboxyglutamique. Au cours de cette réaction, la vitamine K active sous forme hydroquinone est transformée en forme époxyde inactive. Par la suite un époxyde réductase régénère la vitamine K sous forme hydroquinone.

2.2.2. Les antivitamines K

Les AVK ont une structure chimique proche de la vitamine K, ce qui leur confère un mode d'action commun : AVK et vitamine K entrent en compétition au niveau des sites d'activation enzymatique de l'époxyde réductase. Les AVK inhibent l'enzyme et ainsi bloquent le cycle de la vitamine K et la gamma-carboxylation. (figure 4)

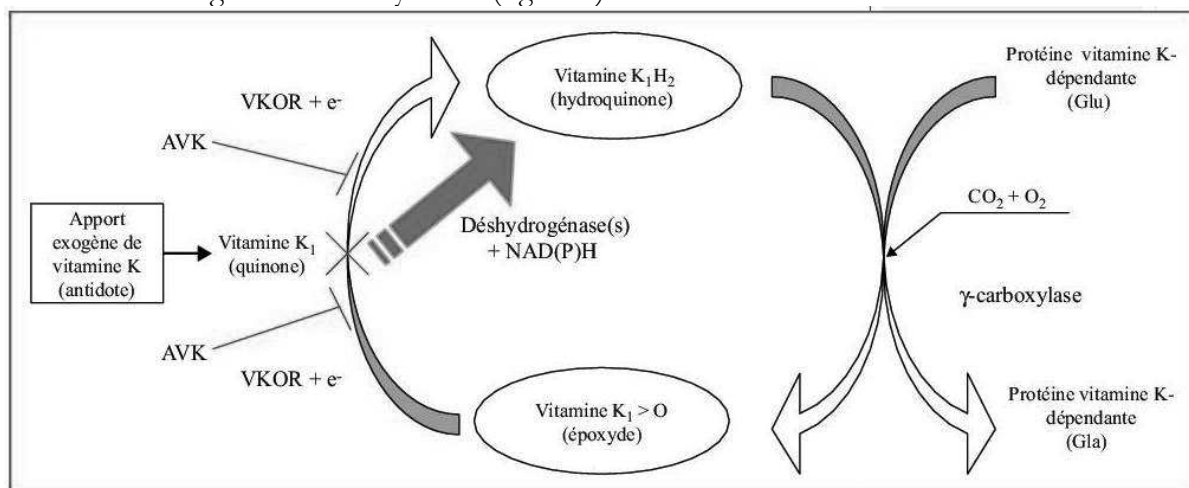


Figure 4 Action de la vitamine K antidote (Claire Gozalo, 2008)

VKOR : vitamine K époxyde réductase, Glu : résidu acide glutamique, Gla : acide γ -carboxyglutamique.

Les précurseurs des facteurs vitamino-K dépendants s'accumulent dans les hépatocytes puis sont sécrétés dans la circulation. Ils ne tiennent cependant aucun rôle procoagulant et pourraient même avoir un rôle inhibiteur par action compétitive avec les protéines homologues réactives. Le taux plasmatique des facteurs de la coagulation est fonction de la vitesse de synthèse et de dégradation. A l'état normal, synthèse et dégradation sont en équilibre. Après administration d'AVK, l'équilibre est perturbé et une nouvelle stabilisation sera atteinte au bout de cinq demi-vie des facteurs de la coagulation. La demi-vie du facteur VI est de 4 à 6h, (soit une stabilisation obtenue au bout d'un jour), celle du facteur II est de 60 à 100h, (soit une stabilisation obtenue au bout d'une semaine). Les AVK diminuent donc successivement le taux du facteur VII, IX, X et II. En ce qui concerne la protéine C, inhibiteur physiologique, lors d'un traitement au long cours, son taux peut descendre jusqu'à 0,25 U/ml (taux normal : 0,65-1,45 U/ml). Il faudra tenir compte de ce paramètre lors de la surveillance du traitement afin d'éviter des thromboses par déficit quantitatif en protéine C.

Les AVK sont administrés par voie orale. Leur résorption se fait de façon presque intégrale par le tractus intestinal au niveau de l'estomac et du jéjunum en trois à six heures. La concentration maximale dans le plasma est atteinte deux à six heures après l'absorption selon les composés. Les AVK se lient de façon réversible et très importante au niveau du site 1 de l'albumine (70 à 97%) : la fraction liée représente un réservoir alors que l'activité anticoagulante dépend de la fraction libre. La fixation hépatique dépend de l'affinité du médicament pour le site récepteur hépatique. Les AVK sont ensuite métabolisés par biotransformation par les mono-oxydases et les conjuguases du réticulum endoplasmiques des microsomes hépatiques. Certains de ces dérivés peuvent avoir une activité anticoagulante. L'excrétion se fait soit par la bile sous forme de dérivés inactifs, soit par la circulation sous forme liée à l'albumine qui sera filtrée au niveau glomérulaire. Au niveau de l'intestin, ces substances peuvent être réabsorbées par un cycle entérohépatique, puis excrétées par les urines. L'acénocoumarol est peu ou pas dégradé et est excrété sous forme inchangée dans les urines.

Les AVK se divisent en 2 classes en fonction de leur délai d'action : semi-longue (acénocoumarol et fluindione), longue (warfarine)

Les dérivés coumariniques sont la warfarine (demi-vie 48h, délai d'action 2 à 3 jours, durée d'action 5 à 7 jours) et l'acénocoumarol (demi-vie 9h, délai d'action 1 à 2 jours, durée d'action 3 à 4 jours).

La fluindione est un dérivé de l'indanedione (demi-vie 6h, délai d'action 1 à 2 jours, durée d'action 2 à 3 jours)

Différents paramètres interagissent avec les AVK (médicaments à marge thérapeutique étroite) :
Apport et absorption des vitamines K

- ✓ une consommation importante de certains aliments (choux-fleurs, choucroute, haricots verts, épinards, foie) augmente l'apport en vitamine K1 et diminue l'effet des AVK.
- ✓ la destruction de la flore intestinale par les antibiotiques à large spectre perturbe la synthèse de la vitamine K2 et potentialise l'effet des AVK
- ✓ la vitamine K est une vitamine liposoluble absorbée grâce aux sels biliaires. La cholestyramine, résine qui fixe les sels biliaires, diminue l'absorption de la vitamine K et augmente leur élimination en interrompant le cycle entérohépatique. Les huiles minérales (huile de paraffine), non résorbées par le tractus intestinal, et les laxatifs, par augmentation du transit, diminuent aussi la résorption et potentialisent l'effet anticoagulant. variation de la fonction hépatique, variation des constantes cinétiques interindividuelles. Ainsi, un traitement par les anticoagulants oraux doit être ajusté individuellement et surveillé très régulièrement.

Tout médicament antiagrégant (salicylates, phénylbutazone, sulfinpyrazone, indométacine, ticlopidine, dipyridamole,...) augmente le risque hémorragique.

Les médicaments fortement liés à l'albumine et possédant un site de fixation identique ou proche déplaceront les AVK et potentialiseront l'effet anticoagulant (phénylbutazone, salicylates, sulfamides hypoglycémisants, sulfamides antibactériens, clofibrate, acide ticlinique, acide étacryniaue, acide nalidixique, acide oxalinique, phénytoïne, sulindac).

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, la quinidine, le clofibrate, les stéroïdes anabolisants et la D-thyroxine faciliteraient la fixation hépatique des AVK, augmentant ainsi l'hypocoagulation.

L'allopurinol, le chloramphénicol, la cimétidine, les stéroïdes anabolisants et le disulfiram inhibent le métabolisme des AVK (hydroxylases du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques). Inversement les barbituriques, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, l'éthanol (à forte dose et en chronique), la glutéthimide et la griséofulvine induisent le métabolisme des AVK.

Les oestroprogestatifs et corticostéroïdes (à très forte posologie) augmentent la synthèse hépatique des facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII, X) et inhibent partiellement l'effet anticoagulant. La synthèse des facteurs de coagulation est déprimée par les stéroïdes anabolisants, les salicylés et le paracétamol.

Les dérivés coumariniques inhibent la biotransformation de la phénytoïne et des sulfamides hypoglycémisants et augmentent donc leur toxicité.

Lors d'une hypocoagulabilité sévère, des accidents majeurs peuvent apparaître (hématomes d'où une contre-indication des injections intra-musculaires, hémarthroses, métorragies, hémorragies oculaires chez des sujets diabétiques et hypertendus, hémorragies digestives après absorption d'aspirine ou de corticoïdes, hémorragies cérébrales chez des sujets âgés et/ ou hypertendus). Le traitement des hémorragies se fait par arrêt des AVK dans les formes mineures et, dans les formes sévères, par transfusion de PPSB puis administration de vitamine K1 (cette dernière ne remontera le taux des facteurs de coagulation qu'en fonction de leur synthèse hépatique : 2,5h pour le VII et 25h pour le II, le plus lent à réapparaître).

Des nécroses cutanées ont été rapportées 3 à 5 jours après le début du traitement, ainsi qu'une intolérance gastrique et des accidents allergiques, bien que très rares.

Les AVK inhibent la formation par le foie des facteurs de coagulation vitamine K dépendants : II, VII, IX et X. Les AVK agissent per os et leur efficacité maximale n'est observée qu'après 1 à 3 jours en raison de la demi-vie des facteurs de coagulation déjà formés au moment de l'initiation du traitement. Le TP (temps de prothrombine) explore les facteurs de coagulation vitamine K dépendants et le facteur V.(figure 5)

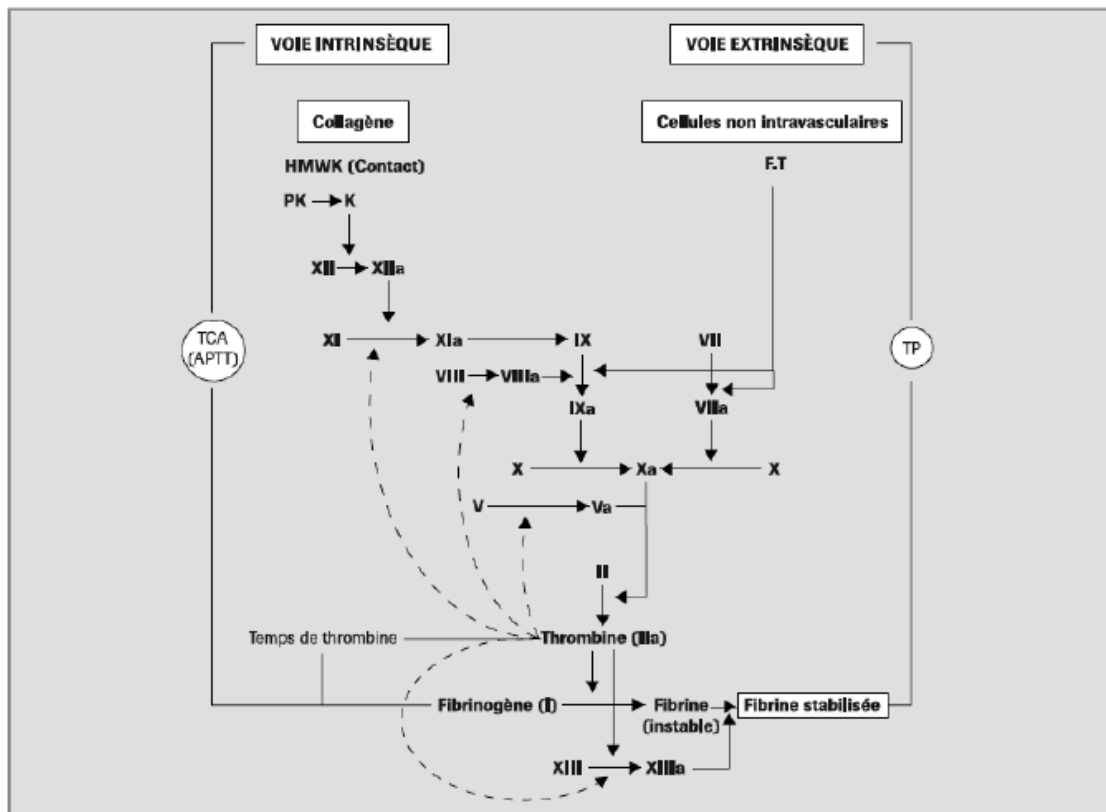


Figure 5 Les deux voies de la coagulation (Hello AC., 2008)

La voie intrinsèque met en jeu les facteurs XI, XII, IX, VIII, la kallibréine, et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) alors que la voie extrinsèque met en jeu le facteur tissulaire (FT) et les facteurs VII et X.

La demi-vie des différents AVK est variable : inférieure à 24 h pour l'acénocoumarol, 24 h pour la fluindione et 5 jours pour la warfarine. Il existe une large variabilité interindividuelle et dans le temps chez un même individu dans la réponse anticoagulante à une même dose d'AVK.

Indications et posologies

La fluindione est l'AVK le plus largement utilisé en France. En effet, en 2012, 80,5% des nouveaux utilisateurs d'AVK ont commencé leur traitement anticoagulant par la fluindione, 10,9% par la warfarine et 8,6% par l'acénocoumarol. Le traitement doit être débuté à 20 mg/j. Les doses doivent ensuite être adaptées à l'INR réalisé 48 h après l'initiation du traitement. En pratique, on augmente ou on diminue le traitement de 1/4 cp/j soit 5 mg si l'INR est en dessous ou au-dessus de l'INR cible. Les doses sont ensuite adaptées toutes les 48 h en fonction de l'INR et de la cible thérapeutique en fonction de l'indication.

Les indications reconnues et les INR cibles sont :

- phlébite ou embolie pulmonaire : INR cible 2,5 (entre 2 et 3). La durée peut osciller entre 3 mois et un traitement à vie en fonction du contexte. Traitement initié dès le premier jour sauf si l'embolie pulmonaire est compliquée par un choc ;
- fibrillation atriale et flutter atrial : INR cible 2,5 (entre 2 et 3) à vie, si la FA survient sur une valvulopathie rhumatismale ou si le score CHA2DS2-VASc est > 1 (annexe 4). On discute au cas par cas si le score est de 1 ;
- valve mécanique cardiaque : l'INR cible dépend du type de valve mécanique et de sa position. L'INR cible est de :
 - ✓ 2,5 (entre 2 et 3) pour une valve à double ailette aortique,
 - ✓ 3 (entre 2,5 et 3,5) pour une valve à double ailette aortique avec FA ou dysfonction contractile ventriculaire gauche,
 - ✓ 3 (entre 2,5 et 3,5) pour les valves à double ailette en position mitrale,
 - ✓ 3,5 (entre 3 et 4) pour les valves à disque ;
- patients porteurs d'une valve biologique cardiaque : INR cible de 2,5 (entre 2 et 3) pendant 3 mois seulement.

Les principales contre-indications sont l'hypersensibilité connue aux AVK ou à l'un des excipients, grossesse, insuffisance hépatique sévère, en cas d'association avec les médicaments suivants :

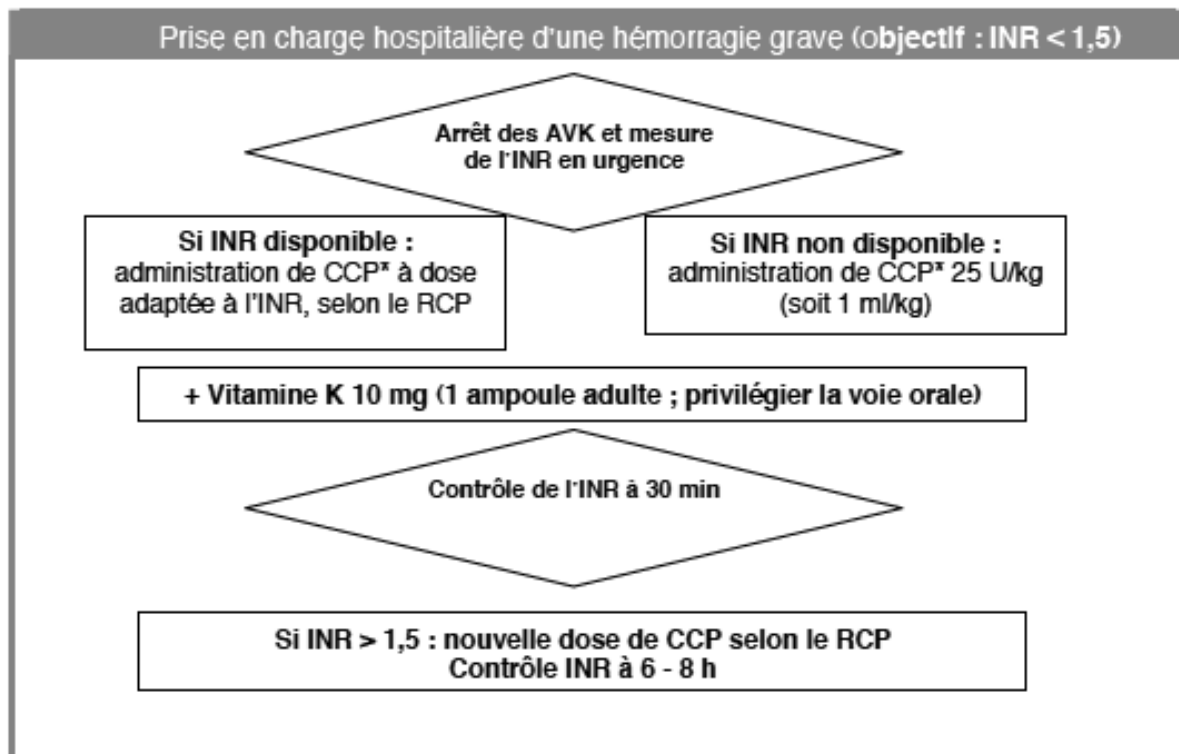
- ❖ l'acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal,
- ❖ le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal,
- ❖ les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes ses formes y compris locales),
- ❖ en cas d'association avec le millepertuis (plante utilisée en phytothérapie), en cas d'allaitement, chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

Une conduite spécifique est à mener en cas de surdosage (figure 6).

Les surdosages constituent une situation fréquente. (Bon usage des médicaments antivitaminé K (AVK), 2012). Dans 15 à 30 % des cas, ils sont asymptomatiques. En cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave, les mesures suivantes sont recommandées :

- ▶ En cas de traitement par AVK avec un INR cible à 2,5 (fenêtre 2 - 3)
 - $\text{INR} < 4$: pas de saut de prise, pas de vitamine K ;
 - $4 \leq \text{INR} < 6$: saut d'une prise, pas de vitamine K ;
 - $6 \leq \text{INR} < 10$: arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) ;
 - $\text{INR} = 10$: arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte).
- ▶ En cas de traitement par AVK avec INR cible ³ 3 (fenêtre 2,5 - 4,5)
 - $\text{INR} < 6$: pas de saut de prise, pas de vitamine K ;
 - $6 \leq \text{INR} < 10$: saut d'une prise. Un avis spécialisé (ex. : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) ;
 - $\text{INR} \geq 10$: un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé.

La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie. Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain. En cas de persistance d'un INR supratherapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites. La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.



* CCP = concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB. **L'administration accélérée des CCP est possible en cas d'extrême urgence.**

Figure 6 Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave sous AVK

(Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier, 2008)

L'éducation du patient est un point essentiel du traitement par AVK et chaque patient doit recevoir les consignes et un carnet explicatif du traitement.

En raison du risque hémorragique et de la variabilité interindividuelle de la réponse au traitement, une surveillance biologique est nécessaire.

Le temps de quick ou taux de prothrombine (TP) explore la voie exogène de la coagulation (facteurs II, VII, X et V). Il mesure le temps de recalcification d'un plasma recitraté en présence de thromboplastine. Le TP normal est compris entre 11 et 14 secondes. En France, il est exprimé en pourcentage d'un témoin normal considéré à 100%. Le taux thérapeutique généralement demandé se situe entre 25 et 35%. C'est un test d'utilisation facile mais les laboratoires se heurtent à un problème de standardisation : de nombreuses thromboplastines commerciales existent et leurs caractéristiques peuvent varier considérablement de l'une à l'autre. Pour chaque thromboplastine est défini un indice de sensibilité internationale (ISI). Cet indice permet de calculer l'INR ou international normalized ratio : $INR = \frac{\text{temps du patient}}{\text{temps du témoin}}^{ISI}$. Des tables de conversion permettent de passer du taux de prothrombine à l'INR. L'INR doit être dosé tous les jours les 3-4 premiers jours du traitement et en cas de surdosage. Il doit également être dosé 48 h après chaque modification de dose ou en cas de prescription pouvant interagir avec les AVK (certains antibiotiques...). Par la suite, l'INR doit être dosé 2 fois par semaine pendant 3 semaines, puis régulièrement espacés. Un dosage de l'INR doit être réalisé au minimum une fois par mois en cas de stabilité.

2.3. Les anticoagulants oraux directs

2.3.1. Mécanisme d'action et pharmacodynamie

Les alternatives aux AVK appelées « anticoagulants oraux directs » (AOD) sont disponibles en France depuis le début du 2^{ème} semestre 2012 dans le traitement de la FA non valvulaire (dabigatran, rivaroxaban) et des TVP/EP (rivaroxaban) (ANSM en collaboration avec CNAMTS, 2014). Un troisième AOD, l'apixaban, appartenant à la même classe thérapeutique que le rivaroxaban, est également indiqué dans la prise en charge de la FA non-valvulaire depuis juin 2013. Les AOD sont des inhibiteurs spécifiques des facteurs de coagulation vitamine K dépendants contrairement aux AVK (tableau 1).

Tableau 1 Posologies et indications des AOD (ANSM, 2014)

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 ¹ 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 athérotrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA ¹ en association avec de l'AAAS ¹ seul ou avec de l'AAAS ¹ plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	-	-	-	-

1 AVC : Accident vasculaire cérébral ; SCA : syndrome coronarien aigu ; AAAS : acide acétylsalicylique
* En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose

Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée**

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

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

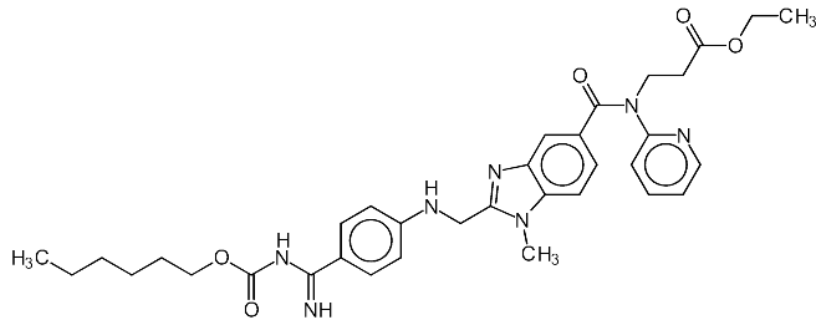
2.3.1.1. Les inhibiteurs directs de la thrombine («gatrans»)

Les premiers médicaments de cette classe pharmacologique ont été le ximélagatran et le mélagatran, retirés du marché en 2006 pour effets indésirables hépatiques. D'autres médicaments antithrombine sont utilisés par voie parentérale (Gilles Bouvenot, Jean-Paul Bounhoure, 2014). Il s'agit des dérivés de l'hirudine, protéine extraite de la salive de la sangsue médicinale (lépirudine, désirudine, bivalirudine). Le dabigatran etexilate (figure 7), administré par voie orale, est un promédicament rapidement converti (hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie) en dabigatran qui agit comme un inhibiteur sélectif et réversible de la molécule de thrombine y compris, à la différence des héparines (qui combinent une activité anti IIa et une activité anti Xa), la thrombine liée à la fibrine, enzymatiquement active, dont il bloque le site actif interagissant avec ses substrats (Lee CJ, 2011).

La thrombine (sérine protéase) permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot. Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Les antithrombine directs, ne se liant pas aux protéines plasmatiques, donnent une réponse anticoagulante mieux prédictible que celle de l'héparine ; par ailleurs, ne se liant pas au facteur 4 plaquettaire (F4P), leur activité n'est pas dépendante de la quantité de F4P disponible.

Chemical Abstracts Name: N-[[2-[[[4-[[[(Hexyloxy)carbonyl]amino]minomethyl]phenyl]amino]methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-N-2-pyridinyl-beta-alanine ethyl ester
Molecular Formula: C₂₅ H₂₅ N₇ O₃ (C₃₄ H₄₁ N₇ O₅) - Molecular Weight: 471.51(627.73) - Structure:



DABIGATRAN (etexilate)

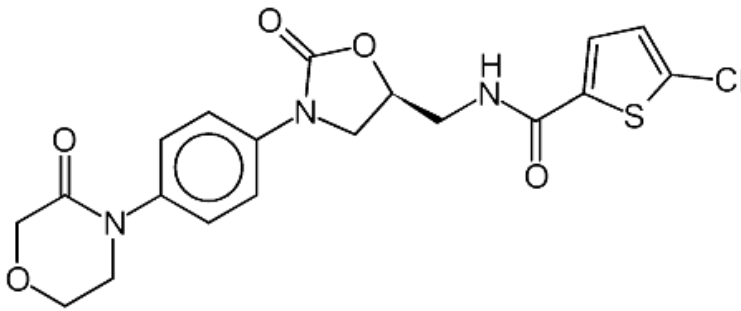
Figure 7 Structure chimique du dabigatran etexilate (Biourtox)

2.3.1.2. Les inhibiteurs directs du facteur Xa («xabans»)

Le facteur Xa, qui catalyse la conversion de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) occupe une place centrale dans la physiologie de la coagulation. Il est la cible de plusieurs médicaments anticoagulants : les héparines, les héparinoïdes (fondaparinux, idraparinux) de voie parentérale et les « xabans » : rivaroxaban (figure 8), apixaban, edoxaban, qui sont des inhibiteurs directs, réversibles et sélectifs du facteur Xa libre mais aussi (à la différence du fondaparinux, inhibiteur sélectif du Xa lui aussi) du facteur Xa lié au complexe prothrombinase ou au thrombus de fibrine, et actifs per os (Kazmi RS1, 2011) (Harenberg J1, 2012) (Yeh CH1, 2012).

De plus, à la différence de l'héparine (ou du fondaparinux) qui a une action antithrombine indirecte d'action médiée par l'antithrombine physiologique, les anti Xa ne requièrent pas de cofacteurs pour agir. La physiologie voudrait que les anti Xa, agissant en amont des anti IIa, ne bloquant pas l'activation de la Protéine C et n'affectant pas les effets hémostatiques de la thrombine, donnent moins de complications hémorragiques que les anti IIa ; mais aucune preuve clinique n'en a été apportée.

Chemical Abstracts Name: 5-Chloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]oxazolidin-5-yl)methyl]thiophene-2-carboxamide
Molecular Formula: C₁₉ H₁₈ Cl N₃ O₅ S - Molecular Weight: 435.88 - Structure:



RIVAROXABAN

Figure 8 Structure chimique du rivaroxaban

2.3.2. Caractéristiques pharmacocinétiques (tableau 2)

2.3.2.1. Dabigatran

La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6,5 % après administration orale. La C_{max} atteinte 0,5 à 2 heures après la prise.

La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran etexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

La biodisponibilité orale peut être augmentée de 75 % lorsque l'on ouvre l'enveloppe en hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) de la gélule pour administrer sous forme de granules au lieu de la gélule entière.

Ainsi, les gélules HPMC doivent toujours être intactes lors de l'administration au patient afin d'éviter une biodisponibilité involontairement accrue du dabigatran etexilate.

Par conséquent, les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules et de ne pas avaler les granules seuls. La liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines est faible (34-35 %) et indépendante de la concentration. Avec 60 à 70 litres, le volume de distribution du dabigatran excède le volume total de l'eau corporelle, indiquant une distribution tissulaire modérée de dabigatran.

La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ont été proportionnelles à la dose. Les concentrations plasmatiques du dabigatran ont diminué de façon bi-exponentielle, avec une demi-vie terminale moyenne de 11 heures chez des sujets âgés sains. Après administration de doses multiples, une demi-vie terminale d'environ 12 à 14 heures a été observée. La demi-vie est indépendante de la dose. La demi-vie est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale.

Le métabolisme et l'excrétion du dabigatran ont été étudiés après une dose intraveineuse unique de dabigatran radiomarqué chez des sujets sains de sexe masculin. Après une dose intraveineuse, la radioactivité provenant du dabigatran a été principalement éliminée par voie urinaire (85 %).

L'excrétion fécale a représenté 6 % de la dose administrée. La récupération de la radioactivité totale au cours des 168 heures suivant l'injection a été de 88 à 94 %.

Le dabigatran est sujet à une conjugaison formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il existe quatre isomères de position (1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide), chacun représentant moins de 10 % de la quantité totale de dabigatran dans le plasma. Des traces d'autres métabolites ont été uniquement détectables avec des méthodes analytiques hautement sensibles.

Le dabigatran est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée, à un taux d'environ 100 mL/min correspondant au débit de filtration glomérulaire.

2.3.2.2. Rivaroxaban

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et sa biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé de 10 mg et le comprimé de 2,5 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'AUC ou la C_{max} du rivaroxaban pris à une dose de 10 mg et de 2,5 mg. Le rivaroxaban en comprimés de 2,5 mg et en comprimés de 10 mg peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont approximativement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué à jeun qu'après une prise alimentaire. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV %) comprise entre 30 % et 40 %, à l'exception de l'administration en post opératoire et du jour suivant où la variabilité est plus élevée (70 %).

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la C_{max} a été rapportée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est d'avantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

La biodisponibilité (ASC et C_{max}) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.

Étant donné le profil pharmacocinétique prévisible de rivaroxaban et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92% à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré et est d'environ 50 litres.

Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études in vitro, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (breast cancer resistance protein, protéine de résistance au cancer du sein).

2.3.2.3. Apixaban

La biodisponibilité absolue d'apixaban est d'environ 50% pour des doses allant jusqu'à 10 mg. Apixaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 3 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} d'apixaban à une dose de 10 mg. Apixaban peut être pris pendant ou en dehors des repas. Apixaban a démontré une pharmacocinétique linéaire avec des augmentations de l'exposition proportionnelles à la dose jusqu'à des doses orales de 10 mg. A des doses \geq 25 mg, apixaban montre une absorption limitée avec une diminution de la biodisponibilité. Les paramètres d'exposition à apixaban varient de manière faible à modérée avec une variabilité intra-individuelle et inter-individuelle respectivement de \sim 20% CV (Coefficient de Variation) et \sim 30 CV.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87% chez l'homme. Le volume de distribution est d'environ 21 litres.

Les voies d'élimination d'apixaban sont multiples. Environ 25% de la dose administrée chez l'homme est retrouvée sous forme de métabolites, la majorité étant retrouvée dans les selles.

L'excrétion rénale d'apixaban compte pour environ 27% de la clairance totale. Une contribution supplémentaire des excrétions biliaire et intestinale directe ont été observées respectivement dans les études cliniques et non cliniques. La clairance totale d'apixaban est d'environ 3,3 l/h et sa demi-vie est d'environ 12 heures. Une O-déméthylation et une hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle sont les sites majeurs de biotransformation. Apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A4/5 avec une contribution mineure des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. Le composé principal est l'apixaban inchangé, retrouvé dans le plasma humain, avec absence de métabolites actifs circulants. Apixaban est un substrat des protéines de transport, la P-gp et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

L'analyse des profils pharmacocinétiques de ces médicaments laisse prévoir un moindre risque d'interactions médicamenteuses avec l'apixaban ou surtout l'edoxaban qu'avec les deux autres AOD. L'analyse des données de biodisponibilité ou d'élimination rénale va dans le même sens (tableau 2).

Tableau 2 Caractéristiques pharmacocinétiques des AOD utiles en pratique courante (Gilles Bouvenot, Jean-Paul Bounhoure, 2014)

	dabigatran étexilate	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6,5%	80-100%	50%	62%
Fixation protéique	35%	95%	87%	55%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%	Oui <4%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15	8-10
Élimination rénale	80%	66% (33% inchangé)	25%	35%
Pharmacocinétique linéaire	Oui	Non	Oui	Oui

2.3.3. Interactions médicamenteuses

Du fait notamment de leur profil pharmacocinétique spécifique, les interactions médicamenteuses liées aux AOD sont propres à chaque médicament (tableau 3).

Tableau 3 Interactions médicamenteuses avec les AOD (Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance, 2014)

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Amiodarone	Compétition P-gp	ASC + 60 % ETEÜ : réduire posologie		Augmentation mineure ASC
Dronédarone	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	ASC + 70 à 140 %	Données limitées	
Digoxine	Compétition P-gp	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Quinidine	Compétition P-gp	ASC + 50 % ETEÜ : réduire posologie		Augmentation mineure ASC
Vérapamil	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)	ASC + 20 à 150 % ETEÜ + FA : réduire posologie et prendre simultanément		Augmentation mineure ASC
AINS en traitement prolongé		Risque hémorragique + 50 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Aspirine		Risque hémorragique + 12 à 24 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Clopidogrel		ASC + 30 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Prasugrel			Pas de donnée	
Ticagrelor		ASC + 46 à 56 %	Pas de donnée	
Itraconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée
Kétoconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC + 140 à 150 %	ASC + 160 %	ASC + 100 %
Posaconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée

2.3.4. Plan de gestion de risque des anticoagulants oraux directs

Les AOD représentent une classe non homogène de molécules en termes de caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance, 2014). Par ailleurs, ces médicaments, destinés à une population importante et souvent fragile, sont d'utilisation complexe.

De ce fait, et compte tenu de leur caractère innovant, ces produits font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance afin d'apprécier au mieux leur profil de sécurité en vie réelle.

En complément de ce suivi renforcé, des Plans de Gestion des Risques (PGR) ont été mis en place au niveau européen, comprenant :

- des études d'utilisation, visant à vérifier leur bon usage ;
- des études de cohorte non-interventionnelles visant à évaluer la sécurité d'emploi en pratique courante ;
- des documents d'information portant sur le risque de saignement,
- un guide de prescription afin de sensibiliser les prescripteurs au risque potentiel de saignement et de fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque,
- une carte de surveillance à remettre aux patients par les professionnels de santé (prescripteurs, pharmaciens et infirmières).

Le PGR européen du dabigatran comprend principalement :

- le suivi des accidents hémorragiques, des IDM, des atteintes hépatiques et de l'utilisation chez les patients porteurs de valves cardiaques et chez des populations à risque (insuffisants rénaux sévères, patients ayant une atteinte hépatique, femmes enceintes et allaitant, patients de moins de 18 ans et patients de petit poids) ;
- des études observationnelles chez des patients recevant du dabigatran dans le cadre d'une chirurgie orthopédique ;
- des études observationnelles chez des patients atteints d'une FA ;
- des enquêtes qui seront menées auprès des prescripteurs et des patients afin d'évaluer l'efficacité des documents du plan de minimisation du risque à destination des prescripteurs et des patients.

Le PGR européen du rivaroxaban comprend principalement :

- le suivi des accidents hémorragiques, du risque de toxicité embryo-foetale, d'interactions médicamenteuses et de l'utilisation chez des populations particulières (femmes enceintes ou qui allaitent, enfants, insuffisants rénaux sévères, etc.) ;
- une étude de surveillance active des prescriptions en Angleterre ;
- des études d'utilisation menées sur des bases de données en Allemagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni ;
- des enquêtes auprès des prescripteurs et des patients afin d'évaluer l'efficacité des documents du plan de minimisation du risque à destination des prescripteurs et des patients.

Des études de cohorte internationales non-interventionnelles visant à évaluer la sécurité d'emploi du rivaroxaban en pratique courante :

-l'étude XAMOS, visant à comparer la sécurité d'emploi du rivaroxaban à celle d'autres traitements pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou. L'analyse des données des 17 700 patients inclus, dont environ la moitié traitée par rivaroxaban est actuellement en cours.

-l'étude XALIA dont l'objectif principal est d'évaluer le profil de sécurité à long terme du rivaroxaban dans le traitement de la TVP aiguë, et tout particulièrement les événements hémorragiques majeurs, les événements thromboemboliques veineux récurrents symptomatiques et la mortalité toutes causes confondues. Le protocole de l'étude prévoit l'inclusion de 4800 patients, dont 1000 en France. Les résultats finaux sont attendus en 2015.

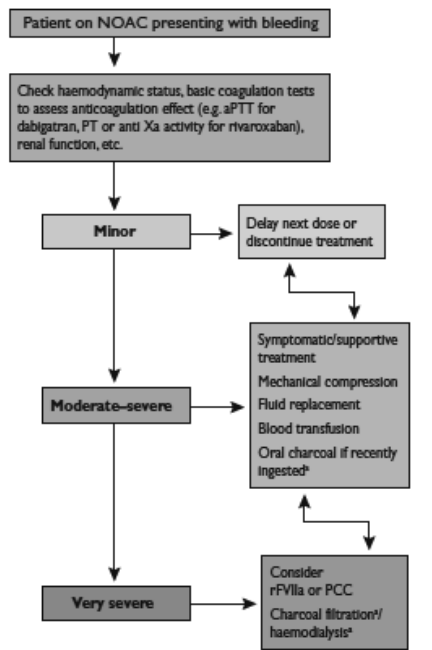
-l'étude XANTUS dont l'objectif principal est d'évaluer le profil de sécurité à long terme du rivaroxaban pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique hors du système nerveux central chez des patients souffrant d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. Le protocole de l'étude prévoit l'inclusion de 6000 patients, dont 1200 en France. Les résultats finaux sont attendus en 2015.

-une étude de surveillance active des prescriptions de rivaroxaban par des médecins généralistes et spécialistes en Angleterre (Prescription Event Monitoring), visant à évaluer la sécurité d'emploi et les conditions d'utilisation du produit. Des études d'utilisation menées sur des bases de données en Allemagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni et visant à décrire les caractéristiques des patients traités et d'évaluer le bon usage du rivaroxaban.

Le PGR européen de l'apixaban comprend principalement le suivi des accidents hémorragiques, des atteintes hépatiques et de l'utilisation du produit chez les populations à risque (enfants, femmes enceintes ou allaitant, patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, etc.) ;

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa) et le rivaroxaban un inhibiteur direct du facteur Xa. Ces médicaments sont prescrits à dose fixe, sans surveillance de la coagulation. Deux dosages existent pour le dabigatran (110 mg et 150 mg) et pour le rivaroxaban (15 mg et 20 mg). Concernant le dabigatran, le dosage le plus faible (soit 110 mg, 2 fois par jour) est prescrit aux patients âgés de 75 à 80 ans qui ont un risque thromboembolique faible ou un risque hémorragique élevé, mais également aux patients âgés de 80 ans ou plus, ou encore à ceux qui sont atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine (ClCr) comprise entre 30 et 50 mL/min). Dans le cas d'une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), le dabigatran est contre-indiqué. Quant au rivaroxaban, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. La plus petite dose (15 mg, 1 fois par jour) est recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr comprise entre 15 à 49 mL/min). Chez les patients ayant une ClCr < 15mL/min, l'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), la prescription des AOD ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK en raison d'un manque de tests mesurant le degré d'anticoagulation, de la brièveté de leur demi-vie et de l'absence d'antidote utilisé en routine en cas de surdosage (figure 9).



aPTT = activated partial thromboplastin time; NOAC = novel oral anticoagulant;
PCC = prothrombin complex concentrate; PT = prothrombin time;
rFVIIa = activated recombinant factor-VII.
*With dabigatran.

Figure 9 Prise en charge hospitalière d'une hémorragie sous AOD (2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2012)

L'efficacité ainsi que la sécurité du dabigatran et du rivaroxaban ont été évaluées par rapport à la warfarine dans la FA non-valvulaire via les essais randomisés de phase III : RE-LY¹² et ROCKETAF¹³ respectivement. Le critère de jugement principal est la combinaison d'AVC ischémique, hémorragique ou d'embolie systémique. Ces essais ont montré que, pour une efficacité similaire, le risque d'hémorragie intracrânienne était plus faible sous AOD que sous AVK. En revanche, le risque d'hémorragie gastro-intestinale était plus élevé sous AOD. Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) était plus élevé avec le dabigatran uniquement. L'efficacité et la sécurité du rivaroxaban ont été évaluées également dans les études EINSTEIN-DVT¹⁴ et EINSTEIN-PE.¹⁵ Dans ces 2 études, le critère de jugement principal était la survenue de thromboembolies veineuses récurrentes. Elles ont montré la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine en relais de l'énoxaparine. Le risque d'hémorragie majeure était similaire dans l'étude EINSTEIN-DVT¹⁴ et moins important sous rivaroxaban dans l'étude EINSTEIN-PE.¹⁵

La transposabilité des résultats de ces essais en vie réelle n'est pas garantie. L'absence de contrôle biologique de routine pour surveiller le surdosage et l'absence d'antidote utilisé en routine pour les AOD pourrait modifier le risque d'hémorragie en conditions réelles d'utilisation. De plus, alors que la warfarine est le principal - voire le seul - anticoagulant utilisé dans les pays anglo-saxons, deux autres AVK (la fluindione et l'acénocoumarol) sont prescrits en France, la fluindione étant l'anticoagulant le plus utilisé. Par ailleurs, depuis la mise sur le marché des AOD, les patients déjà traités par un AVK peuvent remplacer leur traitement par un AOD au cours de leur suivi. Les raisons de ce changement sont diverses ; elles peuvent s'expliquer par un attrait pour ce nouveau médicament, un refus de prise de sang, une survenue d'effets secondaires ou indésirables (par exemple un saignement), un échec thérapeutique (par exemple un AVC ischémique) ou encore une instabilité d'INR. Le risque de survenue d'évènement lié à ce changement est peu connu dans la littérature.

Concernant le suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants oraux, lors du point en date de juillet 2010 portant sur une période de 17 mois (décembre 2008 à mai 2010) parmi les effets les plus fréquemment rapportés on relève les cas d'«inefficacité» avec évènement thromboembolique, évalués à 22% des cas pour le dabigatran, comme pour le rivaroxaban (le délai d'apparition de ces évènements après l'introduction des traitements n'est pas précisé dans ces résultats). Il faut souligner que ces résultats ne prennent pas en compte l'élargissement d'indication de ces molécules dans la prévention des AVC et embolies systémiques (ES) dans la fibrillation atriale.

Malgré les recommandations existantes, les AVK tiennent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récurrences thrombotiques). L'enquête ENEIS 1 et 2 a mis en évidence que les anticoagulants, dont les AVK, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament). L'étude EMIR en 2007 avait montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %).

On estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an. Comme avec les autres anticoagulants, le risque hémorragique existe. Les saignements ont été fréquemment rapportés au cours des essais cliniques. Des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir, menacer le pronostic vital, voire même conduire à une issue fatale. Globalement, les incidences des événements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques sont comparables entre les AOD et la warfarine. Cependant, il a été observé que les AOD étaient associés à des taux d'hémorragies intracrâniennes plus faibles que la warfarine, et des taux d'hémorragies gastro-intestinales plus élevés que ce même comparateur.

Les AOD font l'objet d'une surveillance très étroite tant au niveau européen qu'au niveau national, notamment en ce qui concerne le risque hémorragique. Au niveau européen, le comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques (PRAC) évalue les données de sécurité disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) de façon semestrielle. Au niveau national, le profil de sécurité de ces molécules est également suivi et un bilan est présenté en comité technique de pharmacovigilance tous les 6 mois.

En octobre et en décembre 2013, après examen des données des derniers PSUR du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban, le PRAC a conclu à l'absence de nouveaux signaux de sécurité remettant en question la balance bénéfique/risque de ces molécules ou nécessitant la mise à jour des informations sur le produit.

A l'échelle nationale, le bilan de suivi de pharmacovigilance, portant sur tous les effets indésirables graves rapportés depuis le début de la commercialisation du dabigatran et du rivaroxaban, a été présenté au comité technique de pharmacovigilance du 12 novembre 2013. Ce bilan a montré que les effets hémorragiques sont les effets indésirables les plus fréquents et en rapport avec la pharmacodynamie de ces produits. Cependant, leur taux de notification apparaît stable dans le temps. Certains facteurs de risque fréquemment associés à ces effets hémorragiques ont pu être mis en évidence : insuffisance rénale, âge, interactions médicamenteuses, posologies excessives...

Par ailleurs, des accidents thrombotiques ont été rapportés depuis la commercialisation des AOD, accidents qui sont le plus souvent en rapport avec la pathologie sous-jacente ou avec un manque d'efficacité anticoagulante.

Le bilan de suivi de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence de mésusage important, et les indications rapportées sont majoritairement conformes à l'AMM.

À noter que l'étude menée par l'Assurance Maladie à partir des données du Système National d'information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a identifié des situations à risque hémorragique majoré ou des utilisations inappropriées au cours de certaines prescriptions d'AOD.

En ce qui concerne l'apixaban, le bilan de suivi national de pharmacovigilance, portant sur tous les effets indésirables rapportés en France depuis la commercialisation d'Eliquis® jusqu'au 31 décembre 2013, présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance le 18 février 2014, ne met en évidence aucun signal particulier. Les effets indésirables rapportés sont principalement attendus et conformes à ce qui est décrit dans l'information produit. Peu de mésusage a été mis en évidence, avec des indications majoritairement conformes à l'AMM.

Suite à une alerte émanant des autorités japonaises en août 2011, qui a fait état de la survenue d'accidents hémorragiques fatals chez des patients traités par dabigatran (patients âgés et de petit poids), l'agence européenne des médicaments (EMA) a réévalué toutes les données disponibles, y compris celles provenant de la surveillance après commercialisation, sur le risque d'hémorragies graves ou fatales lié au dabigatran. Des modifications du RCP ont été implémentées afin de préciser ses conditions d'utilisation et de surveillance, en particulier en ce qui concerne la fonction rénale qui doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement, puis en cours de traitement en fonction du statut rénal du patient ou en cas de détérioration avérée ou suspectée pour adapter si besoin les doses journalières du produit.

En décembre 2012, l'EMA a décidé de contre-indiquer l'utilisation du dabigatran chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques nécessitant un traitement anticoagulant. Cette décision fait suite à la mise en évidence, dans une étude clinique (REALIGN), d'un risque plus important de manque d'efficacité (de type thromboses de valve ou AVC) et d'événements hémorragiques chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique et traités par dabigatran par rapport aux patients traités par un anticoagulant de la famille des AVK, la warfarine.

3. Les accidents vasculaires cérébraux

3.1. Physiopathologie

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un déficit neurologique focal de survenue brutale en relation avec une lésion du parenchyme cérébral par infarctus ou par hémorragie (Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et Chirurgie vasculaire, 2010-2011).

Environ 150 000 patients sont victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) chaque année en France (figure 10). L'incidence des AVC augmente avec l'âge : 75% des nouveaux AVC surviennent après 65 ans, 15% des patients ont moins de 55 ans. De plus la morbi-mortalité des AVC est lourde (Donnan GA, 2008) :

- ❖ première cause de handicap moteur non-traumatique dans les pays développés (20% des patients restent institutionnalisés et la moitié de ceux qui regagnent leur domicile garde des séquelles physiques ou cognitives importantes),
- ❖ deuxième cause de démence et cause majeure de dépression après la maladie d'Alzheimer.
- ❖ troisième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et les cancers (10 à 20% des patients décèdent durant le premier mois).

3.1.1. AVC ischémique

Les AVC ischémiques artériels sont les plus fréquents (80%).

Ils peuvent être transitoires : accident ischémique transitoire (AIT) ou constitués : infarctus cérébraux.

L'amélioration du pronostic dépend de la qualité de la prévention primaire et secondaire et de la rapidité de prise en charge diagnostique et thérapeutique à la phase aiguë.

Le fonctionnement cérébral nécessite un apport sanguin constant en oxygène et en glucose. En raison de l'absence de réserve en ces deux substrats, toute réduction aiguë du flux artériel cérébral sera responsable d'une souffrance du parenchyme cérébral situé dans le territoire de l'artère occluse. L'étendue de la zone ischémisée dépendra de la mise en jeu de systèmes de suppléances artérielles et de leur qualité. Ainsi, en cas d'infarctus cérébral, il existe : une zone centrale, où la nécrose s'installe immédiatement ; une zone périphérique, dite « zone de pénombre », où les perturbations tissulaires sont réversibles si le débit sanguin cérébral est rétabli rapidement : cette zone constitue la cible des traitements d'urgence de l'ischémie cérébrale.

L'ischémie cérébrale peut être la conséquence de deux mécanismes différents : thrombotique ou thromboembolique (le plus fréquent) : occlusion artérielle ; hémodynamique (rare) : chute de la perfusion cérébrale sans occlusion, à l'occasion d'un effondrement de la pression artérielle : régionale (sténose aiguë artérielle pré-occlusive sur athérosclérose par hématome sous-plaque, dissection), systémique (arrêt cardiaque) ; en cas de mécanisme hémodynamique, l'infarctus cérébral touche volontiers une zone jonctionnelle entre deux territoires (perfusion de « dernier pré »).

L'AIT est un épisode bref de dysfonctionnement neurologique dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, dont les symptômes cliniques durent typiquement moins d'1 heure, sans lésion cérébrale identifiable à l'imagerie. Le plus souvent de diagnostic rétrospectif, ils représentent 10% de l'ensemble des accidents ischémiques cérébraux mais sont largement sous-estimés. Ils constituent pourtant un signe d'alerte d'une récurrence ischémique à court terme. Le risque d'AVC après un AIT est maximal lors des 48 premières heures et de l'ordre de 10-20% à 3 mois. Ils nécessitent une prise en charge rapide pour un bilan étiologique complet et la mise en oeuvre d'une prévention secondaire.

Les AVC ischémiques peuvent relever de plusieurs mécanismes :

○ artériel:

- ✓ Macroangiopathie : Athérosclérose (sténose, thrombose ou embolie à partir d'une plaque d'athérome), dissection
- ✓ Embolie d'origine cardiaque (cardiopathie fonctionnelle type fibrillation auriculaire ou morphologique type endocardite 2)
- ✓ Maladie des petites artères (microangiopathie ou lacune)
- ✓ Causes rares : coagulopathies acquises ou congénitales, hémopathies, maladies métaboliques (mitochondriopathie)

○ veineux: plus rarement d'une thrombose veineuse cérébrale (0.5 à 1% des AVC)

Plusieurs causes peuvent être présentes en même temps chez un même patient (par exemple, athérosclérose et fibrillation atriale). (Amarenco P, 2013)

Dans 25 % des cas environ, l'infarctus cérébral reste d'origine indéterminée.

L'athérosclérose représente environ 30 % de l'ensemble des infarctus cérébraux.

Le diagnostic repose sur la présence d'une sténose > 50 % d'une artère en amont de l'infarctus cérébral et sur la présence de facteurs de risque vasculaire. L'athérosclérose peut conduire à un infarctus cérébral par différents mécanismes : thromboembolique (+++) : fragmentation d'un thrombus sur plaque et occlusion d'une artère distale ; thrombotique : occlusion artérielle au contact de la plaque ; hémodynamique (rare, sur sténose serrée).

Les localisations privilégiées de l'athérosclérose sont les suivantes : circulation antérieure (origine des carotides internes, siphons carotidiens, origine des artères sylviennes) ; circulation postérieure (origine des artères vertébrales, tronc basilaire ; origine des artères perforantes).

La dissection des artères cervicoencéphaliques est la cause la plus fréquente des infarctus cérébraux du sujet jeune (environ 20 %).

La dissection correspond au développement d'un hématome dans la paroi de l'artère, responsable d'une sténose (avec risque d'embolie distal), voire d'une occlusion de l'artère disséquée.

L'origine de la dissection peut-être post-traumatique (choc, hyperextension) ou spontanée ; elle peut survenir sur une artère pathologique (maladie du tissu conjonctif de type Ehlers-Danlos, dysplasie fibromusculaire).

Les causes macroangiopathiques rares sont le syndrome de vasoconstriction réversible : favorisé par la prise de certains médicaments (inhibiteurs spécifiques de la sérotonine...) ou toxiques (cannabis...). Le diagnostic sera évoqué devant l'association d'un facteur déclenchant, de céphalées ictales récurrentes et de vasospasmes observés en imagerie et certaines artérites (maladie de Horton...).

Les infarctus dits « lacunaires » représentent environ 20 % de l'ensemble des infarctus cérébraux. Ce sont de petits infarctus profonds de moins de 15 mm de diamètre, liés à l'occlusion d'une artériole profonde sur artériopathie locale, la lipohyalinose, dont le principal facteur de risque est l'HTA.

La localisation préférentielle des infarctus « lacunaires » correspond aux noyaux gris centraux ; capsule interne ; pied de la protubérance.

Les autres causes microangiopathiques rares sont les maladies génétiques, telles que CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) et l'artérite primitive du système nerveux central ou secondaire touchant les petites artères distales ; le diagnostic est évoqué devant l'identification de sténoses artérielles multiples et diffuses.

Les cardiopathies emboligènes représentent environ 20 % des infarctus cérébraux et sont la conséquence d'une atteinte morphologique ou fonctionnelle du myocarde.

La liste des cardiopathies emboligènes est longue : on distingue celles à risque élevé (risque de complication embolique > 5 % par an) et celles à risque modéré ou mal déterminé. La fibrillation atriale est de très loin la plus fréquente des cardiopathies emboligènes (50 % des cas). Le risque embolique est d'autant plus élevé que le score CHA2DS2-VASc est élevé (annexe 4). Le mécanisme cardioembolique est systématiquement évoqué devant des infarctus cérébraux simultanés ou distincts survenant dans des territoires artériels différents.

Les autres causes rares d'infarctus cérébral sont les états prothrombotiques : hémopathie (maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle...) ; coagulation intravasculaire disséminée ; anticoagulant circulant (anticorps anti-phospholipides) et les maladies métaboliques rares : drépanocytose, maladie de Fabry, mitochondriopathies...

3.1.2.AVC hémorragique

Les hémorragies cérébrales sont de l'ordre de 20%, les thrombophlébites cérébrales sont rares. Environ un quart des hémorragies cérébrales (5 % de tous les AVC) correspondent à une hémorragie méningée, dont la prise en charge est totalement différente (neurochirurgie ou radiologie interventionnelle).

Les AVC hémorragiques regroupent les hémorragies primitivement intracérébrales (environ 15% des AVC) et les hémorragies cérébro-méningées (environ 5% des AVC). Ils résultent de la rupture d'une malformation vasculaire ou d'une petite artère et sont favorisés par l'hypertension artérielle et les traitements antithrombotiques. L'HTA chronique est la cause de 50 % des hémorragies intraparenchymateuses. L'hémorragie intraparenchymateuse est typiquement profonde ; par ordre de fréquence décroissante : capsulothalamique ; capsulolenticulaire ; cérébelleuse.

La rupture d'une malformation vasculaire ne concerne qu'environ 5 à 10 % des hémorragies intraparenchymateuses, mais au moins un tiers chez le sujet jeune.

Il peut s'agir : d'une malformation artériovéineuse ; d'un cavernome (malformation cryptique, c'est-à-dire non visible à l'angiographie) : il peut être isolé ou multiple (cavernomatose).

Le trouble de l'hémostase peut être : d'origine congénitale (hémophilie...) ; d'origine acquise (anticoagulants, alcoolisme chronique...). Parmi les causes acquises, l'origine iatrogène est prédominante.

Environ 10 % de l'ensemble des hémorragies intraparenchymateuses sont liées à la prise d'AVK au long cours.

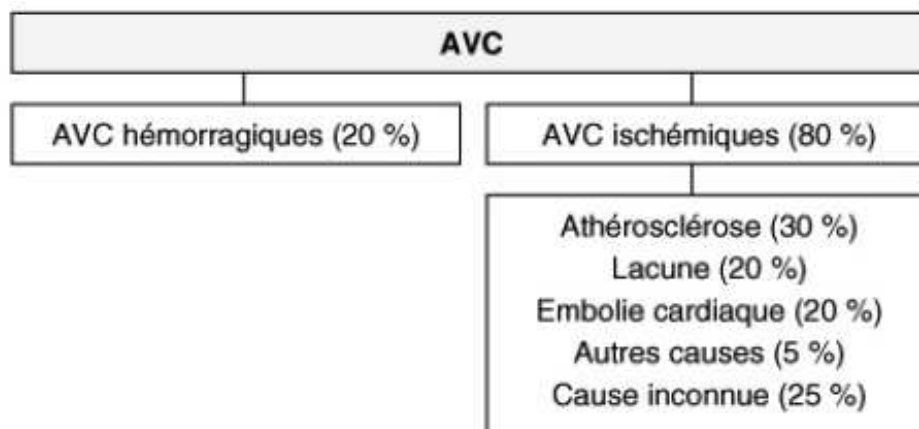


Figure 10 Principales causes des infarctus cérébraux (Collège des Enseignants en Neurologie)

3.2. Clinique et prise en charge des AVC à la phase aiguë

Le diagnostic d'AVC repose en règle sur la clinique (déficit neurologique focalisé d'apparition brutale), le diagnostic de la nature de l'AVC repose sur l'imagerie cérébrale (Collège des Enseignants en Neurologie). Le tableau clinique est à début brutal, et peut secondairement évoluer en fonction de l'œdème cérébral ou de l'extension de l'hémorragie.

Seule l'imagerie cérébrale permet de distinguer un AVC ischémique d'un AVC hémorragique. Devant un syndrome neurologique déficitaire sont en faveur d'un accident hémorragique :

- l'installation rapide en quelques heures de céphalées ou de vomissements ou une perte de vigilance (parfois immédiate).
- un déficit moteur et sensitif proportionnel (face et membres supérieur et inférieur)
- une absence de systématisation des symptômes à un territoire artériel

L'imagerie cérébrale obtenue dans les meilleurs délais a pour but primordial la distinction entre AVC hémorragique et AVC ischémique. Elle amorce les diagnostics étiologique et différentiel, et permet de vérifier la cohérence anatomo-clinique du tableau.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) quand elle est possible en urgence est l'examen de référence, allant du diagnostic au pronostic en passant par l'étiologie. En dehors de sa disponibilité, l'IRM a toutefois des limites : elle ne peut être pratiquée chez 10 à 20% des patients soit du fait d'une contre-indication (stimulateur cardiaque, sonde d'entraînement électrosystolique, neuro-stimulateur, corps étranger ferromagnétique intraoculaire et certains clips vasculaires) soit en raison d'une claustrophobie.

La tomодensitométrie (TDM) cérébrale sans injection de produit de contraste réalisée en urgence reconnaît la lésion hémorragique sous forme d'une zone spontanément hyperdense.

Dans les premières heures, le scanner sans injection en cas d'infarctus cérébral est souvent normal ou peut présenter des signes précoces : hyperdensité artérielle (artère sylvienne « trop belle ») témoignant du thrombus dans l'artère ; effacement des sillons corticaux ; dédifférenciation substance blanche/substance grise : atténuation du manteau cortical de l'insula ; atténuation du noyau lenticulaire ; en cas d'hémorragie intraparenchymateuse : hyperdensité spontanée.

Au-delà de la 6e heure, l'hypodensité de l'infarctus cérébral apparaît et s'accroît les premiers jours. Elle est systématisée au territoire artériel infarci. Elle entraîne, après plusieurs mois, une dilatation du ventricule en regard et à une atrophie localisée du parenchyme. La TDM cérébrale peut-être couplée à la réalisation d'une angio-TDM qui permet une visualisation des artères des troncs supra-aortiques dans leurs portions extra et intracrâniennes.

Tout patient suspect d'un accident vasculaire cérébral doit être orienté sans délai vers une unité neurovasculaire (HAS, 2009). La gestion d'un AVC récent repose sur une surveillance standardisée des paramètres neurologiques et des paramètres vitaux couplée aux données de l'imagerie cérébrale réalisée. Une fiche de surveillance doit être établie dès la prise en charge du patient et inclut les données recueillies au tout premier examen (dont l'heure de constatation du déficit).

L'évolution de la vigilance et de l'état neurologique est suivie régulièrement jusqu'à stabilisation du déficit et transcrite dans le dossier. L'utilisation des échelles suivantes est recommandée.

Pour l'état de vigilance, on utilise l'échelle de Glasgow.

A la phase aiguë l'échelle du NIHSS (annexe 1) est considérée comme l'échelle de référence, notamment en cas de thrombolyse (elle mesure le déficit neurologique à partir de 11 catégories : degré de conscience, mouvement de l'œil, champ visuel, faiblesse faciale, force motrice etc. ; 0 = fonction normale, 42 = atteinte maximale ; un résultat favorable est obtenu lorsque le score est ≤ 1). A la phase chronique les échelles de Rankin (annexe 3) (mesure simplifiée de l'aspect fonctionnel ; 0 = absence de symptômes, 5 = incapacité sévère ; un résultat favorable est obtenue lorsque le score est ≤ 1 ou ≤ 2 suivant les analyses) et Barthel peuvent être utilisées pour apprécier le handicap résiduel et son impact sur l'autonomie du patient.

L'échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) a été décrite par T. Brott, en 1989, pour servir à évaluer les patients ayant un accident ischémique cérébral en phase aiguë (P. Niclot, 1999). Le score initial permet une prédiction plus fiable du handicap résiduel du patient que les autres échelles existantes (Muir K.W. et coll., 1996). Son utilisation au cours d'essais thérapeutiques a permis de délimiter des seuils, qui demandent cependant à être confirmés : un score inférieur à 10 avant la 3^{ème} heure permet d'espérer 40 % de guérisons spontanées, alors que celles-ci sont exclues par un score supérieur à 20 (Subgroup analysis of the NINDS t-PA stroke trial., 1998). Les limites de l'échelle tiennent à plusieurs facteurs. Sa validité est limitée : la corrélation entre la sévérité du score et la taille de l'infarctus peut être prise en défaut, certains accidents étendus entraînant des déficits modérés (un infarctus complet de l'artère cérébrale postérieure droite donne un score inférieur à 10). En outre, un score donné peut témoigner d'un déficit de signification pronostique variable (l'hémianopsie latérale homonyme, très handicapante chez un jeune qui travaille et qui doit conduire, est cotée à 2 au maximum). La sensibilité de l'échelle est limitée par le nombre restreint d'items testés et par le faible nombre de gradations pour chaque item ; cette limite a cependant l'avantage d'assurer la reproductibilité inter-observateurs élevée nécessaire aux essais thérapeutiques. Une autre limite est le biais de l'échelle envers les infarctus de la circulation antérieure car ils correspondent à plus d'items, par ailleurs, les signes neuropsychologiques sont peu cotés en rapport avec la gêne fonctionnelle qu'ils entraînent.

Les fonctions vitales (pression artérielle systémique, rythme cardiaque, fonction respiratoire et température corporelle) sont surveillées à un rythme d'autant plus rapproché que l'AVC est plus récent.

Un ECG est réalisé dès le début. Les troubles de la déglutition, exposant au risque de pneumopathie d'inhalation, doivent être recherchés systématiquement. En cas de troubles de la déglutition, l'alimentation orale doit être interrompue et remplacée par une alimentation par sonde naso-gastrique adaptée à l'état nutritionnel. La liberté des voies aériennes supérieures doit être assurée, l'encombrement bronchique et les pneumopathies d'inhalation prévenus. L'oxygénothérapie systématique n'est pas recommandée. Il est recommandé de traiter une hyperthermie > 37,5 °C par un antipyrétique type paracétamol. Les infections documentées doivent être traitées par une antibiothérapie adaptée.

L'équilibre hydro-électrolytique doit être surveillé et les anomalies corrigées. Si une perfusion IV est nécessaire, il est recommandé d'utiliser du sérum physiologique plutôt que du glucosé. Il est recommandé de traiter par insulinothérapie les patients dont la glycémie est > 10 mmol/l.

A la phase aiguë d'un AVC ischémique, il est recommandé de respecter l'hypertension artérielle (pour maintenir un débit cérébral suffisant) sauf dans les cas suivants :

- si un traitement fibrinolytique est indiqué : la pression artérielle doit être <185/110 mmHg,
- si un traitement fibrinolytique n'est pas indiqué :
 - en cas de persistance d'une HTA > 220/120 mmHg,
 - en cas de complication de l'HTA menaçante à court terme (dissection aortique, encéphalopathie hypertensive, insuffisance cardiaque décompensée).

En cas d'hémorragie cérébrale, il faut traiter si la PA est > 185/110 mmHg. Des travaux récents suggèrent d'abaisser la PA jusqu'à 140 mm Hg de systolique.

Il faut de préférence utiliser des anti-hypertenseurs en perfusion intra-veineuse continue (l'urapidil, le labétalol ou la nicardipine), en évitant les doses de charge.

- Un traitement antiplaquettaire par aspirine (160 à 300 mg/j) est recommandé dès que possible après un AVC ischémique artériel, sauf si un traitement fibrinolytique est envisagé et en tous cas avant 48 heures. Le clopidogrel peut être utilisé en cas de contre-indication à l'aspirine.

- L'utilisation systématique d'héparine (héparine non fractionnée, HBPM ou héparinoïdes) à dose curative n'est pas recommandée à la phase aiguë de l'AVC ischémique, y compris dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Elle peut être utilisée dans des indications sélectives, présumées à haut risque de récurrence ou d'extension des phénomènes thromboemboliques.

Le rt-PA (recombinant tissue-Plasminogen Activator) par voie IV est recommandé en cas d'AVC ischémique de moins de 4h30, dont l'heure de début peut être précisée avec certitude, en l'absence de contre-indication. Elle s'accompagne d'un risque élevé d'hémorragie cérébrale et d'hémorragie systémique (gastrique). La décision de thrombolyse doit donc être prise par un médecin spécialisé en pathologie neurovasculaire après évaluation des contre-indications majeures (sévérité de l'AVC, taille de l'infarctus cérébral en imagerie, antécédents, contrôle de la pression artérielle...). Jusqu'à la 6e heure, une thrombolyse par voie intra-artérielle ou une thrombectomie peuvent être proposées dans des centres hautement spécialisés (neuroradiologie interventionnelle).

3.3.Prévention et pronostic des AVC

3.3.1.Prévention

La prévention secondaire des AVC ischémiques comprend la correction des facteurs de risque vasculaire (HTA, tabagisme, diabète, dyslipidémies) (tableau 4), le traitement antithrombotique (tableau 5) et/ou la chirurgie. Elle est adaptée aux causes : antiagrégants pour les atteintes des gros et petits vaisseaux, anticoagulants pour les causes cardioemboliques (recommandation de niveau 1) et dissections carotidiennes (consensus d'experts). Pour les autres causes, c'est au cas par cas. En l'absence de cause retrouvée : antiagrégation et répétition du bilan. (Sevin M, 2010)

La survenue d'une hémorragie cérébrale sous anticoagulant impose l'arrêt de celui-ci ainsi qu'une réversion. Il semble que la reprise précoce de l'héparine soit nécessaire pour les patients ayant une indication formelle d'AVK. (Decavel P., 2010) (Nelly Dequatre-Ponchelle, et al., 2013)

Tableau 4 Contrôles des facteurs de risque cardio-vasculaire (Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire, 2014)

Contrôle des facteurs de risque		
Pression artérielle (PA)	Traitement hypotenseur chez tout hypertendu (PA supérieure ou égale à 140/90 mmHg) après un IC ou un AIT	A
	Objectif de pression artérielle : < 140/90 mmHg À moduler en fonction de l'âge, de l'existence d'une sténose > 70 % (critères NASCET) ou d'une occlusion des artères cervicales ou intracrâniennes, des comorbidités	AE
	Mesurer le niveau et la variabilité de la PA par l'automesure ou à défaut par la MAPA	AE
	Traitement initial : diurétiques thiazidiques, IEC, inhibiteurs calciques (dihydropyridines)	B
	Les autres classes médicamenteuses peuvent être choisies en fonction des comorbidités, de la tolérance et du niveau de PA visé	AE
Lipides	Traitement par statine chez les patients ayant un IC ou un AIT non cardioembolique et ayant un LDL-cholestérol \geq 2,6 mmol/l (1 g/l)	A
	Objectif de LDL-cholestérol : < 2,6 mmol/l (1 g/l)	AE
	Traitement par statine quel que soit le taux de LDL-cholestérol :	
	• chez les patients diabétiques	B
	• chez les patients ayant un antécédent coronarien	A
	Traitement par statine envisageable chez les patients ayant un LDL-cholestérol < 2,6 mmol/l (1 g/l) et un IC ou un AIT associé à une maladie athéroscléreuse symptomatique	AE
	Utiliser une statine ayant démontré une réduction des événements vasculaires (Fiche BUM - Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité)	A
	Chez les patients au-delà de 80 ans débiter le traitement à dose faible et contrôler le LDL-cholestérol pour arriver progressivement à la cible	AE
Diabète	Objectif d'HbA1c (hémoglobine glyquée A1c) inférieur ou égal à 8 % chez les patients diabétiques de type 2 avec un antécédent d'IC ou d'AIT récent < 6 mois	AE
	Objectif d'HbA1c inférieur ou égal à 7 % chez les patients diabétiques de type 2 avec un antécédent d'IC ou d'AIT > 6 mois (RBP Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 – HAS 2013)	
Tabac	Sevrage tabagique recommandé	B
	Les patients nécessitent un conseil et une prise en charge renforcés dès le diagnostic de l'infarctus cérébral ou de l'AIT (RBP Arrêt de la consommation de tabac – HAS 2014)	AE
	Éviction du tabagisme dans l'environnement du patient	
Alcool	Réduction ou arrêt de la consommation chez les hommes consommant plus de trois verres de boisson alcoolisée par jour (3 unités d'alcool par jour ou 30 g/j) et chez les femmes consommant plus de deux verres par jour (2 unités d'alcool par jour ou 20 g/j)	C
	Méthodes de sevrage appropriées et prise en charge spécifique pour les patients alcoolodépendants	AE
Obésité	Les objectifs thérapeutiques sont fonction de l'indice de masse corporelle, du tour de taille et de la présence de comorbidités (RBP Surpoids et obésité de l'adulte – HAS 2011)	AE
Autre	Supplémentation en vitamine B non recommandée en dehors d'une hyperhomocystéinémie documentée	AE

La chirurgie carotidienne est indiquée en cas de sténose athéromateuse de la bifurcation carotidienne symptomatique supérieure à 70% en réduction de diamètre (études NASCET et ECST) chez un sujet stable sans séquelle majeure. Chez les hommes un bénéfice est observé dès que la sténose est supérieure à 50%. Le bénéfice maximum de l'endartériectomie est obtenu dans les 15 jours suivant l'AVC ou l'AIT. Au-delà de 6 mois le bénéfice apporté par la chirurgie est identique à celui obtenu dans les sténoses carotides asymptomatiques.

L'angioplastie carotidienne n'est pas indiquée en première intention. La chirurgie vertébrale, voire sous-clavière, n'a pas d'indication validée. La prise en charge au long cours d'un accident vasculaire cérébral doit s'attacher à rechercher et traiter les principales complications qui sont représentées par les récurrences, la persistance du handicap moteur, la spasticité, les douleurs neuropathiques (10 % des patients), la dépression post-AVC (30 % des patients), la démence post-AVC (10 % des patients), l'épilepsie vasculaire (5% des patients) et les syndromes parkinsoniens ou mouvements anormaux d'origine vasculaire (moins de 1% des patients).

Tableau 5 Traitement spécifique après une IC ou un AIT (Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire, 2014)

Traitement spécifique après un IC ou un AIT associé à une affection cardiaque		
Le traitement de la cardiopathie n'est pas abordé dans ces recommandations.		
Fibrillation atriale non valvulaire, paroxystique ou permanente	Traitement anticoagulant oral à maintenir au long cours même en cas de retour en rythme sinusal	A
	Le choix et la posologie du médicament anticoagulant, soit AVK avec un INR entre 2 et 3, soit anticoagulant oral non AVK (dabigatran, rivaroxaban ou apixaban), dépendent de l'âge, du poids, des risques iatrogènes et de la polyopathie éventuelle, et pour les patients précédemment sous AVK de la difficulté à maintenir un INR entre 2 et 3 malgré une observance correcte	AE
	Informers les patients des alternatives possibles et prendre en compte leurs préférences	
	En choisissant un anticoagulant oral non AVK, prendre en considération le manque d'expérience à long terme comparé à celle que l'on a pour les AVK, l'absence de test biologique de surveillance, l'absence d'antidote	
Sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban : estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft préalablement puis annuellement et plus fréquemment en cas d'insuffisance rénale modérée entre 30 et 60 ml/min ou de situations susceptibles d'altérer temporairement la fonction rénale. Prudence chez les patients les plus âgés et polyopathologiques		
Traitement spécifique après un IC ou un AIT lié à l'athérosclérose, à une maladie des petites artères, ou d'origine indéterminée		
Traitement antithrombotique	Après un IC ou un AIT d'origine non cardioembolique : antiagrégant plaquettaire :	A
	• soit l'aspirine à 75-325 mg/j	A
	• soit le clopidogrel 75 mg/j	B
	L'association clopidogrel + aspirine en prévention secondaire à distance de la phase aiguë des IC n'est pas recommandée	A
	Une anticoagulation orale par AVK n'est pas recommandée	A
	Les anticoagulants non AVK n'ont pas été évalués et ne sont pas recommandés	AE

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie	C	Faible niveau de preuve
B	Présomption scientifique	AE	Accord d'experts

3.3.2. Pronostic

L'AVC est souvent responsable de séquelles qui affectent la qualité de vie des patients (Les chiffres clés de l'AVC, 2013).

Les atteintes peuvent être motrices, sensitives, sensorielles et cognitives (avec notamment des troubles de la mémoire). En outre, les dépressions sont fréquentes.

Selon les données recueillies par le registre de Dijon, il est à noter que près de 60% des personnes ayant survécu présentent des symptômes un mois après l'AVC, ainsi : 25% présentent un handicap « léger ou modéré », 34% ne peuvent marcher sans assistance.

Les enquêtes Handicap-Santé auprès des ménages (HSM) et en institution (HSI) ont permis d'estimer à 1,2% la proportion de personnes ayant déclaré des antécédents d'AVC et à 0,8% la prévalence des séquelles d'AVC dans la population. Ceci correspond à :

771 000 personnes avec antécédent d'AVC sur le territoire national, dont 505 000 présentant des séquelles.

Selon les déclarations des patients, les séquelles les plus fréquentes étaient des troubles de l'équilibre et des troubles de la mémoire, puis les paralysies ou parésie d'un ou plusieurs membres et les troubles du langage.

L'estimation du nombre de personnes vivant avec des séquelles d'AVC responsables de handicap ne peut se mesurer uniquement à partir des 351 000 personnes enregistrées en affection de longue durée (ALD) pour « AVC invalidant » dans les principaux régimes d'assurance maladie fin 2010.

L'AVC représente la troisième cause de mortalité pour les hommes (après les cancers « de la plèvre, de la trachée, du larynx ou des poumons » et les cardiopathies ischémiques) et la première pour les femmes (avant les cardiopathies ischémiques et le cancer du sein).

En 2010, les maladies cérébrovasculaires ont été responsables de 32 500 décès.

Depuis le milieu des années 70, on observe une baisse continue de la mortalité cérébro-vasculaire (les taux standardisés sur l'âge ont diminué de près de 55% entre 1990 et 2010).

Les causes de décès se répartissent schématiquement en : lésion cérébrale massive et engagement temporal (50% des décès), complications du décubitus (pneumopathie 20 à 30% et embolie pulmonaire), maladies associées principalement cardiaques. La moitié des décès survient dans les 72 premières heures.

Les indicateurs cliniques de mauvais pronostic vital traduisent des lésions étendues (Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et Chirurgie vasculaire, 2010-2011) :

- troubles de la vigilance initiaux ou de survenue rapide,
- sévérité du score NIHSS
- déviation tonique de la tête et des yeux
- déficit moteur des 4 membres (lésion bilatérale ou du tronc cérébral)
- signe de Babinski bilatéral (bilatéralité des lésions par atteinte infratentorielle ou par lésion hémisphérique compressive),
- asymétrie des pupilles (engagement temporal).

Les indicateurs radiologiques de mauvais pronostic vital sont :

- les infarctus sylviens étendus ont une mortalité élevée (environ 65%).
- l'occlusion extensive du tronc basilaire est redoutable avec une mortalité qui avoisine les 100%.

Les principaux facteurs pronostiques des AVC hémorragiques sont :

- cliniques (niveau de vigilance initial plutôt qu'intensité du déficit moteur),
- radiologiques (volume de l'hématome rapporté à la localisation),
- et d'autres facteurs (hyperglycémie à l'entrée, traitement anticoagulant)

4. La pharmacovigilance aujourd'hui

4.1. Historique et bases réglementaires

Suite à un drame engendré par les effets tératogènes du thalidomide, la France s'est dotée dès 1973, d'un système de surveillance des effets indésirables médicamenteux (Le Houet H., Lillo A., 2007) dont le décret 82-682 date du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance. En 1984, le décret 84-402 fait obligation à tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme de déclarer au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) les effets inattendus ou toxiques qu'il pense devoir être dû aux médicaments qu'il a prescrits. Le 13 mars 1995 le décret 95-278 prenant en compte les directives européennes, est publié au journal officiel. Celui-ci fait obligation au pharmacien de déclarer les effets indésirables graves ou inattendus susceptibles d'être dus aux médicaments qu'il a délivrés. Une mise à jour intervient le 31 janvier 2004, par la publication du décret 2004-00, puis le 28 avril 2005 par la publication d'un arrêté relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Le 8 novembre 2012, la publication du décret 2012-1244 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance, fait obligation à tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit dont ils ont connaissance, à leur médecin, à leur pharmacien ou à tout autre professionnel de santé ou bien directement au centre régional de pharmacovigilance. Le décret n° 2014-73 du 30 janvier 2014 complète l'ordonnance du 19 décembre 2013 en harmonisant les sanctions pénales et financières, ainsi que leur modalité de mise en œuvre, applicables aux produits de santé. En cas de manquement de signalement; les agences (ANSM et les Agences Régionales de Santé) peuvent engager une procédure de sanction.

Le système national de pharmacovigilance est un système centralisé pour les décisions administratives et politiques et décentralisé pour les missions d'évaluation. Il repose sur un réseau de 31 CRPV répartis sur le territoire de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé. L'ensemble de ce réseau est coordonné par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Les données sont recueillies par les CRPV sur la base de la notification spontanée. Le CRPV doit alors documenter, valider ces données puis établir la relation de causalité entre la prise médicamenteuse et la manifestation indésirable sur la base de la méthode française d'imputabilité. Les observations d'effets indésirables sont alors saisies dans la base nationale de pharmacovigilance.

Les données issues des CRPV sont centralisées et évaluées au sein d'un groupe de travail appelé Comité technique. Il a pour missions :

- de rendre un avis sur les risques des médicaments et des produits entrant dans le champ de compétence de la pharmacovigilance mentionnée à l'article R.5121-150 du code de la santé publique ;
- de coordonner les enquêtes officielles, suivis nationaux et travaux demandés aux centres régionaux de pharmacovigilance et d'évaluer les résultats de ces expertises ;
- de colliger les cas marquants d'effets indésirables notifiés au CRPV et de proposer, le cas échéant, des mesures d'investigations complémentaires et de suivi si un signal est évoqué ;

- d'assurer une veille bibliographique sur les publications nationales et internationales sur les données de pharmacovigilance ; de proposer au Directeur général de l'ANSM les enquêtes officielles, suivis nationaux et travaux qu'il estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance ;
- de donner un avis au Directeur général de l'ANSM sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation de ces médicaments et produits.

4.2. Méthodologie utilisée en pharmacovigilance

L'imputabilité est l'analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. La méthode française d'imputabilité (Dangoumau J, Evreux JC, et al., 1978) est la méthode officielle d'utilisation obligatoire en France (bulletin officiel du ministère chargé de la santé n°84/50 du 24 janvier 1985). L'utilisation d'une méthode d'imputabilité commune permet d'harmoniser cette démarche et de la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Cela permet également d'améliorer la qualité des données, un cas ne pouvant être imputé que si suffisamment d'informations sont disponibles. Cette méthode se compose d'une imputabilité intrinsèque, qui prend uniquement en compte les informations disponibles pour le cas évalué et d'une imputabilité extrinsèque, basée sur la connaissance bibliographique du médicament.

L'imputabilité intrinsèque définit le degré de causalité entre la prise d'un médicament et un événement clinique ou biologique chez un sujet donné. Si un même sujet reçoit plusieurs médicaments, l'imputabilité intrinsèque est déterminée de manière indépendante pour chaque médicament. L'imputabilité intrinsèque repose sur des critères chronologiques et sémiologiques. Les critères chronologiques précisent la survenue et l'évolution de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse. Ils tiennent compte du délai d'apparition, de l'évolution à l'arrêt et des conséquences d'une nouvelle administration éventuelle du médicament. La combinaison de ces critères chronologiques définit le score chronologique (C) évalué vraisemblable (C3), plausible (C2), douteux (C1) ou incompatible (C0). (Tableau 6)

Tableau 6 Table de décision des critères chronologiques (Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J., 1978)

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'événement par rapport au début du traitement						
	Très suggestif		Compatible		Incompatible		
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante : régression paraissant plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversibles, ou médicament non arrêté	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible ou régression complète malgré la poursuite du traitement.	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Les critères sémiologiques s'appuient sur les signes cliniques et paracliniques ainsi que sur l'exclusion des causes non médicamenteuses. Ils nécessitent l'identification des divers facteurs de risque et, si possible, l'apport d'examen médicaux spécifiques et fiables. L'association de ces critères sémiologiques détermine le score sémiologique (S) comme vraisemblable (S3), plausible (S2) ou douteux (S1). (Tableau 7)

Tableau 7 Table de décision des critères sémiologiques (Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J., 1978)

Sémiologie (clinique ou para clinique)	Evocateur du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
	Autre explication non médicamenteuse	Examens complémentaires spécifiques fiables (L)				
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

La combinaison des critères chronologiques et sémiologiques aboutit au score d'imputabilité intrinsèque (I) pouvant être qualifiée de très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), ou paraissant exclue (I0)⁹⁴. (Tableau 8)

Tableau 8 Table d'imputabilité intrinsèque (Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J., 1978)

	SEMILOGIE		
CHRONOLOGIE	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

L'imputabilité extrinsèque est un score bibliographique (B). Elle se base sur les données de la littérature et permet de souligner la nouveauté de certains effets. Elle est cotée de 0 à 3 pour qualifier de façon croissante le degré de connaissance antérieure de l'effet évalué : B3 correspond à un effet décrit dans les ouvrages de référence (Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), Martindale, Meyler's, Side effects of Drugs Annual) ; B2 s'applique à un effet non décrit au RCP mais ayant été publié au moins une fois dans la littérature scientifique, avec des symptômes semblables, un médicament apparenté ou des données expérimentales. Dans les autres éventualités, l'imputabilité extrinsèque est habituellement notée B1. Théoriquement, si l'effet rapporté n'a jamais été publié, l'imputabilité extrinsèque est cotée B0 mais cette cotation est exceptionnellement utilisée en pratique car une recherche bibliographique ne peut être exhaustive.

Après analyse et validation, les signalements d'effets indésirables collectés par les CRPV sont saisis dans une base de données nationale, centralisée par l'ANSM : la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

4.3. Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance

4.3.1. La pharmaco-épidémiologie

Les faits marquants de pharmacovigilance ces dernières années montrent que l'analyse des notifications spontanées est une stratégie de vigilance nécessaire mais insuffisante (Michelet F., 2010). C'est grâce à des études complémentaires que l'ANSM a pris la décision de retirer le Médiator®.

De plus en plus d'études permettent de découvrir les méfaits thérapeutiques de certains médicaments :

- L'analyse des résultats des essais cliniques (méta-analyses) avec pour illustrations :

o Les Traitements hormonaux substitutifs (THS) et la mise en évidence d'une diminution de l'incidence des cancers du sein suite à la diminution des prescriptions des THS (Kumle M., 2008).

o Les glitazones utilisés dans le traitement oral du diabète de type 2 :

✓ Étude sur le risque d'évènements cardiovasculaires chez des diabétiques sous pioglitazone, réalisée aux USA à partir d'une base de données contenant des données individuelles collectées lors des essais cliniques (Lincoff AM, Wolski K, et al., 2007).

✓ Étude sur le risque d'arrêt cardiaque chez les diabétiques de type 2 sous rosiglitazone, réalisée à partir des données d'un essai clinique (Komajda M, McMurray JJ, et al., 2010).

- La réalisation d'études cas témoins ou de cohortes :

o Étude cas-témoins sur le risque d'Accident vasculaire cérébral (AVC) chez les diabétiques de type 2 sous thiazolidinediones, réalisée à partir des données de la GPRD (Azoulay L, Schneider-Lindner V, et al., 2010).

o Étude de cohorte sur les antidiabétiques oraux et les risques cardiovasculaires, utilisant les données de la GPRD, incluant 90 000 personnes (Tzoulaki I, Molokhia M, et al., 2009).

o Étude cas-témoins sur les neuroleptiques utilisés chez les sujets âgés ou déments et le risque d'AVC à partir des données de la GPRD (Douglas IJ, Smeeth L., 2008).

4.3.2. Le PMSI

L'identification des DIM (Département d'information médicale) comme structure date de 1989. Le support de travail de ce département est le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'informations). Les ébauches de ce programme remontent au début des années 1980, inspirées du modèle américain (DGR's de Fetter). La première idée était de décrire ce qui se passait dans les hôpitaux pendant les hospitalisations par une mesure de l'activité hospitalière. La mesure du coût des activités a permis par la suite de moduler les allocations budgétaires.

Le champ d'application du PMSI est l'hôpital avec une distinction entre le court séjour qui regroupe la Médecine chirurgie obstétrique (MCO) et le secteur privé, le moyen séjour avec les Soins de suite et de réadaptation (SSR), le long séjour et la psychiatrie avec le Recueil d'informations médicalisées en psychiatrie RIM-P (Fagot-Campagna F, Fosse S., 2010).

Chaque séjour hospitalier donne lieu à un Résumé standardisé de sortie (RSS) constitué d'informations administratives comme le nom, le sexe, l'âge et lieu d'habitation du patient, la durée du séjour, et des données médicales avec le diagnostic principal, les diagnostics associés, les actes, les co-morbidités.

Les courriers médicaux sont utilisés comme support. Ils comprennent les antécédents des patients, le diagnostic de la pathologie. On y trouve aussi souvent les traitements à l'entrée et à la sortie du patient.

Pour produire les RSS, des Résumés d'unité médicale (RUM) permettent de suivre le patient dans des services différents. L'ensemble constituera le RSS.

Pour coder les diagnostics, le personnel hospitalier utilise une nomenclature : la CIM (classification internationale des maladies) version 10 de l'OMS. Pour coder les actes médicaux, c'est la Classification commune des actes médicaux (CCAM) qui est utilisée. Elle contient 8000 codes.

Concernant les séjours hospitaliers en MCO, les informations contenues dans les RUM et agrégées en RSS permettent de classer les séjours en Groupes homogènes de malades (GHM). Les GHM sont regroupés par champ de pathologies (neurologie, cardiologie...) appelés les Catégories majeures de diagnostics (CMD).

Il existe deux façons de recueillir ces informations. Le codage peut être centralisé (le codage des données est effectué par des techniciens formés au codage) ou le codage peut être décentralisé (il est réalisé au niveau des unités de soins).

Dans tous les cas, la qualité de ces données est codeur-dépendant.

Toutes ces informations regroupées en RSS sont anonymisées en Résumé de sortie anonyme (RSA). Les établissements transmettent mensuellement les fichiers anonymisés sur une plateforme e-pmsi à la disposition de l'Agence Régionale de santé (ARS), de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH), de la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) (Le Duff, F., 2010).

Les principales missions du DIM consistent à :

- Aider les services médicaux à produire et transmettre les résumés de sortie
- Coordonner la formation de l'ensemble des personnels concernés et assister les médecins dans leur réflexion par l'accès aux bases de données
- Suivre la production des résumés de sortie et procéder à la classification en GHM pour l'ensemble de l'établissement
- Analyser l'information médicale et expertiser les conclusions tirées
- Assurer une gestion centralisée des dossiers médicaux
- Participer à la conception et au développement du système d'information médicale
- Veiller à la confidentialité des dossiers

L'exclusivité de ces données fait que le PMSI est sollicité dans de nombreux domaines.

En interne, il sert à la tarification à l'activité (T2A). En externe, il peut servir à l'aide à l'allocation budgétaire ou à des applications variées comme outil qualitatif dans des enquêtes, outil de planification, outil de négociation des tutelles, outil épidémiologique.

Les résultats de l'Analyse de la gestion hospitalière nationale (AGHN) publiés sur le site Internet officiel du PMSI (www.atih.sante.fr) indiquent une exhaustivité de l'ordre de 100% pour la base nationale des établissements publics et privés depuis 1998. Sur le plan de la qualité, le taux d'erreur global diminue au cours du temps avec des estimations inférieures à 10% pour les données administratives et à 20% pour les données médicales (Goldberg M, Zins M, et al, 2007). Le PMSI est une base de dialogue intéressante entre les tutelles et les établissements, entre les médecins et les administratifs. Il reste en priorité un outil quantitatif destiné à l'allocation budgétaire. Les bases de données de l'Assurance maladie sont utilisées quotidiennement par l'Assurance maladie pour la réalisation de travaux dans le domaine de la santé. Les exemples d'utilisation sont nombreux, comme l'illustre les publications du Département des études sur les pathologies et les patients (DEPP). L'Assurance maladie travaille aussi en collaboration avec d'autres organismes de recherche et partage plus ou moins ses données selon la fonction des chercheurs. L'étude de Bégaud et Latry rapporte 110 articles depuis 1996 en France. Dans la majorité des cas, ce sont des études sur les comportements de consommation des assurés, réalisées par le DEPP.

Certaines études françaises utilisant le PMSI ont ainsi été menées. (Ramjaun Z et al., 2010)
Des tentatives de coopération ont été élaborées il y a quelques années par l'intermédiaire d'un Groupement d'intérêt scientifique (GIS) signé entre l'INSERM, la CNAMTS et la DGS. Ce GIS prévoyait de mettre en commun un certain nombre de données du SNIIR-AM. Quelques études de suivi sur les médicaments ont pu être réalisées comme avec le Ketek® ou l'Ebixa® mais cette coopération n'a pas duré suite aux demandes trop nombreuses de données à l'Assurance Maladie. En effet, ces demandes impliquaient un temps de recherche incompatible avec les missions des employés de la sécurité sociale. La recherche fondamentale ne faisant pas partie de leurs missions, la réalisation d'études épidémiologiques à des fins autres qu'économiques ne pouvait que constituer une charge de travail trop importante.

Avec le Médiateur®, la réalisation d'une étude qui croise des données de remboursement de ville et hospitalière dans un but de pharmacovigilance, est une première en France. Elle a fourni des résultats sans appel, argumentant très fortement le rôle d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable grave. Par conséquent, cette étude relance le débat sur la nécessité d'exploiter les bases de données administratives.

En France, comme à l'étranger, les essais cliniques post AMM sont de plus en plus fréquents dans le cadre des PGR. Les autorités sanitaires de chaque pays ont plusieurs dossiers à évaluer chaque année ce qui permet de développer les études à partir des résultats des essais cliniques. Pour les études cas-témoins et les études de cohortes, leur développement pourrait se faire avec l'utilisation des bases de données de remboursements ou des hôpitaux, en prenant exemple sur ce qui se fait déjà à l'étranger.

4.3.3.SNIIR-AM et EGB

L'Assurance maladie a pour objectif principal le remboursement ou le paiement de prestations en rapport avec la santé des assurés. Pour cela, le régime général dispose de 102 caisses primaires (CPAM) qui recueillent de nombreuses données et d'un siège à Paris où sont centralisées les informations.

Afin de réaliser leurs études, les agents de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ont à leur disposition de grands systèmes d'information de nature médicale et administrative contenant des données individuelles exhaustives.

L'archivage de ces données dans des bases historiques constitue une source considérable d'informations pour des études médico-économiques mais également pour les études épidémiologiques (Goldberg M, Zins M, Lert F., 2007).

L'assurance maladie dispose de données de mortalité, d'hospitalisation et de données administratives.

Le statut vital permet de savoir si la personne est décédée et la date du décès mais pas la cause du décès. Le statut vital n'est pas relié au certificat médical de décès. Il est obtenu à partir du Répertoire national d'identification des personnes physiques qui enrichit le fichier des assurés (RNIPP). Dans ce répertoire ne figurent que des informations sur l'état-civil : le nom patronymique, les prénoms, le sexe, la date et le lieu de naissance, la date et le lieu de décès pour les personnes décédées, le numéro de l'acte de naissance (et de décès) ainsi que le numéro d'inscription au répertoire (NIR).

Pour la réalisation de leurs études, deux outils sont très souvent utilisés au sein de la CNAMTS. Le Système National d'Information Inter-Régimes de l'assurance maladie (SNIIR-AM) est la première base d'information inter régimes à regrouper des données de ville et d'hospitalisation, données du privé et du public, pour tous les régimes.

Le SNIIR-AM a été créé le 23 décembre 1998 par la loi de financement de la sécurité sociale et a reçu l'avis favorable de la CNIL le 18 octobre 2001. Sa création a été officialisée le 11 avril 2002 par arrêté ministériel conformément à l'article L.161-28-1 du code de la sécurité sociale. Sa mise en oeuvre par la CNAMTS remonte au 1er janvier 2003.

Les objectifs de cette grande base-archive (Coeuret-Pellicer M, Zins M., 2006) (Goldberg M., 2010) :

- améliorer la qualité des soins
- contribuer à une meilleure gestion de l'assurance maladie par la connaissance des dépenses de l'ensemble des Régimes de l'AM, la sélection des domaines d'intervention de l'AM et la ciblage des professionnels de santé
- retour d'information auprès des professionnels de santé

Le SNIIR-AM contient les informations suivantes : (Coeuret-Pellicer M, Zins M., 2006) (De Roquefeuil L, Studer A, et al., 2009)

- L'exhaustivité des données de remboursement sur tous les régimes de l'assurance maladie.
- Des données Individualisées par bénéficiaires anonymes portant sur la médecine de ville et les établissements de santé ou médico-sociaux. Les fichiers sont indirectement nominatifs mais ils sont tous anonymes au niveau de la CNAMTS : aucun nom, aucun prénom, aucune date de naissance, aucun numéro de sécurité sociale.

Les données du SNIIR-AM proviennent : (Coeuret-Pellicer M, Zins M., 2006)(Goldberg M., 2010)

- Des données de remboursement de tous les régimes de l'AM. Parmi les données enregistrées par les systèmes d'information de l'assurance maladie (AM) du Régime Général, on distingue les données dites de « production » provenant de sources diverses (pharmacies, hôpitaux, professionnels de santé, service médical de l'assurance maladie) portant sur les consommations de soins dont l'objectif est la liquidation des prestations et les fichiers dits « référentiels » qui concernent les informations sur les assurés, les établissements et les professionnels de santé ainsi que les nomenclatures pour le codage des actes de prestations.

Toutes ces données sont rassemblées au niveau des Centres de Traitement Informatique (CTI) qui jouent un rôle central dans la gestion des données de l'AM (Le Duff, F., 2010). Ces données sont regroupées au sein de deux principales bases ERASME (données de production) et HIPPOCRATE (données médicales).

ERASME (Extraction Recherches Analyses pour un Suivi Médico-Economique) enregistre toutes les consommations de soin et de médicaments ou actes de biologie des personnes affiliées au régime général.

Ces données sont individuelles et non anonymes au niveau local et régional et constituent le système informationnel des CPAM. Les bénéficiaires y sont enregistrés par leur NIR, date de naissance. Elle contient les noms, prénoms, sexe, adresse et qualité des bénéficiaires (assuré, ayant droit conjoint ou enfant).

Par contre, au niveau national, les données sont individuelles et anonymes.

La base HIPPOCRATE constitue le système d'information du service médical de l'assurance maladie. Cette base permet un traitement statistique des informations saisies par les services médicaux locaux. (CPAM : décomptes, bénéficiaires, professionnels de santé, établissements)

- Des données du PMSI (à partir des données recueillies par les DIM transmis sur la plateforme e-pmsi)

Le chaînage des informations ambulatoires et hospitalières permet à l'assurance maladie de disposer de l'intégralité des trajectoires de soins des patients tout en respectant l'anonymat des personnes.

Les données de remboursement de tous les régimes de remboursement sont chaînées avec le PMSI car le même numéro d'anonymat est retrouvé dans le PMSI et dans les bases de données de remboursement de la sécurité sociale. Depuis l'accord de la CNIL en 2007, l'ensemble est relié au statut vital.

Avant la création du SNIIR-AM, il existait un système de suivi des consommations à partir d'un échantillon, l'Échantillon permanent d'assurés sociaux EPAS. Avec l'arrivée du SNIIRAM, un nouvel échantillon a été créé l'EPIB-AM Échantillon permanent inter régimes des bénéficiaires renommé ensuite l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB).

Les données du SNIIR-AM sont conservées pendant 2 ans au-delà de l'année en cours. Cette durée peut être insuffisante pour analyser l'impact d'actions qui, dans le domaine de la santé, ont souvent des effets à long terme qu'il s'agisse de politiques de prévention, de mises sur le marché de médicaments, de références de pratiques médicales... En plus, le SNIIR-AM ne fournit aucun renseignement sur les personnes qui ne perçoivent pas de remboursement au cours d'une période, appelés « non-consommateurs ». Il ne contient que des informations concernant les soins effectivement remboursés (l'automédication, les médicaments prescrits mais non remboursés, les ordonnances prescrites mais non délivrées ne sont pas recensés).

L'EGB a été mis en place pour remédier à deux inconvénients du SNIIR-AM. Sa création a été prévue par l'arrêté du 20 juin 2005 relatif à la mise en oeuvre du SNIIR-AM.

L'Échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) est un échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'AM, qu'elle ait ou non perçu des remboursements de soins (contrairement aux anciens échantillons). Les données sont conservées 20 ans au-delà de l'année en cours. Les premières informations de l'EGB datent de janvier 2003, date de la mise en oeuvre du SNIIRAM.

L'EGB contient des informations anonymes sur les caractéristiques socio-démographiques et médicales des bénéficiaires et les prestations qu'ils ont perçues.

Cet échantillon permet d'enrichir les informations du SNIIR-AM qui ne concernent que les données de remboursement et comportent peu d'informations sur la situation administrative des bénéficiaires. Cet échantillon permet de réaliser des études longitudinales et de reconstituer l'ensemble du parcours de soins des patients sur une longue période, que ce soit en ville ou à l'hôpital, notamment grâce aux données du PMSI.

L'EGB est un outil complexe. La durée de la requête peut être longue.

L'assurance maladie dispose de données importantes et très convoitées, notamment par les épidémiologistes qui réfléchissent au moyen d'exploiter ces données. Actuellement, ils peuvent réaliser des études épidémiologiques à partir des bases de données administratives mais la procédure d'accès est complexe lorsqu'ils ne disposent pas du numéro d'inscription au répertoire (NIR). Cela leur pose des problèmes dans la réalisation d'études à partir de données nominatives. L'accès est très contrôlé. Ils doivent passer par des demandes à la CNIL et à l'assurance maladie.

5. Etude

Une étude rétrospective, descriptive et observationnelle a été réalisée pour l'ensemble des événements vasculaires cérébraux.

5.1. Objectifs de l'étude

Notre objectif principal était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques de décrire le profil des patients admis en neurologie au centre hospitalo-universitaire de Rouen pour un accident cérébral vasculaire au cours de l'année 2013.

Nos objectifs secondaires étaient de comparer les patients qui ont présenté un accident ischémique cérébral aux patients qui ont présenté un accident hémorragique et de comparer les caractéristiques des patients qui avaient un traitement par anticoagulants oraux aux patients qui avaient un traitement par antiagrégants plaquettaires.

Puis, devant la sous-déclaration manifeste de ces AVC hémorragiques au CRPV nous avons décidé d'étudier les motivations des médecins de l'unité à participer à un travail de pharmacovigilance.

5.2.Méthode

5.2.1.Sélection des dossiers

Cette étude rétrospective, descriptive et observationnelle a été menée sur une période d'un an (du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2013) et incluait tous les patients admis en neurologie au centre hospitalo-universitaire de Rouen pour un accident vasculaire cérébral. Nous avons décidé dans un 2^{ème} temps de collecter tous les accidents vasculaires cérébraux de l'année devant le non codage systématique manifeste des anticoagulants oraux.

Les critères d'inclusion des patients étaient donc :

- une admission en neurologie au centre hospitalo-universitaire de Rouen entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2013 ;
- une hospitalisation pour un accident vasculaire cérébral.

Les anticoagulants concernés sont : les AVK (fluindione, warfarine ou acenocoumarol quelle que soit l'INR cible du traitement ou l'indication), les AOD (rivaroxaban, dabigatran et apixaban quelle que soit la dose ou l'indication).

Par ailleurs, devant la sous-déclaration manifeste des AVC hémorragiques au CRPV nous avons décidé d'étudier les motivations des 16 médecins de l'unité à participer à un travail de pharmacovigilance. Un questionnaire standardisé leur a été envoyé par mail le 11 juin 2015.

5.2.2.Recueil des données

Cette étude a été réalisée en utilisant les données médico-administratives du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) utilisé par le Département d'information médicale (DIM) de l'hôpital.

L'ensemble des données ont été collectées rétrospectivement par l'étude dossiers informatisés des patients (logiciel CDP2® contenant les compte-rendu d'hospitalisation et les bilans biologiques).

Pour chaque patient, les données démographiques recueillies étaient :

- l'âge à l'admission en neurologie,
- le sexe,
- l'indice de masse corporel (poids en kg divisé par la taille en mètres carré).

Les informations recueillies sur les traitements à l'admission étaient :

- le type d'antithrombotique oral,
- les traitements associés.

Les facteurs de risques vasculaires et les données cliniques et recueillis étaient :

- HTA ou traitement antihypertenseur en cours,
- diabète ou traitement antidiabétique en cours,
- hypercholestérolémie ou traitement hypolipémiant en cours,
- tabagisme actif défini par une consommation quotidienne ou un arrêt depuis moins de 3 ans,
- les scores NIHSS et de Rankin à l'entrée.

Les antécédents répertoriés dans les dossiers étaient :

- AVC ischémique, hémorragique ou AIT,
- insuffisance cardiaque congestive/ dysfonction ventriculaire gauche,
- maladie vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie périphérique),
- valvulopathie cardiaque, fibrillation auriculaire.

Les données cliniques et le devenir en fin d'hospitalisation :

- les complications survenues au cours de l'hospitalisation,
- le score NIHSS et le score de Rankin à la sortie,
- la durée de l'hospitalisation
- la décision de reprise du traitement anticoagulant à la suite de l'événement,
- le mode de sortie : retour au domicile, rééducation en service de médecine physique et de réadaptation, rééducation dans un autre service de soins de suite, admission dans un service de soins de longue durée.

Les données de biologie datant du jour de l'hospitalisation ont été recueillies. La mesure de l'INR à l'entrée a été répertoriée pour les patients initialement traités par des AVK.

Pour les AVC ischémiques et AIT, les étiologies ont été classées en : athérome des gros vaisseaux, occlusion des petites artères, cardioembolie, dissection d'une artère, origine autre ou origine indéterminée (pas de cause retrouvée, explorations incomplètes).

Pour les hémorragies cérébrales étaient notées les causes liées à une HTA, une angiopathie amyloïde, une cause autre ou une cause indéterminée.

Enfin, les événements cérébrovasculaires déclarés au CRPV ont été recueillis.

5.2.3. Analyse statistique

Nous avons décrit la population de patients hospitalisés pour un AVC en utilisant les paramètres descriptifs habituels : les variables quantitatives sont exprimées en médiane et extrêmes ; les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage.

Les sous populations comparées sont :

- Le groupe accident ischémique regroupant les patients qui ont présenté un AVC ou un AIT a été comparé au groupe accident hémorragique regroupant les patients qui ont présenté un hématome cérébral.
- Le groupe anticoagulants oraux regroupant les patients qui ont présenté un événement cérébro-vasculaire au cours d'un traitement par anticoagulants oraux, comparé au groupe antiagrégants plaquettaires regroupant les patients qui ont présenté un événement cérébrovasculaire au cours d'un traitement par antiagrégants plaquettaires.

Pour les variables de nature qualitative, la comparaison des groupes a été réalisée à l'aide du test exact de Fisher.

Pour les variables de nature quantitative, la comparaison des groupes a été réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney.

Le logiciel R version 3.1.3 a été utilisé pour réaliser les analyses avec un seuil de significativité fixé à 5%. Les tests ont été réalisés en bilatéral.

5.3. Résultats

5.3.1. Population

Du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013, 577 patients ont été hospitalisés en neurologie pour un AVC ischémique et 111 pour un AVC hémorragique.

Concernant les AVC ischémiques, 167 patients étaient traités par AAP (29%) ; 31 traités par AVK (5%) et 8 traités par AOD (1%)

Concernant les AVC hémorragiques, un tiers des patients était traité par anti-thrombotiques oraux :

-24 par AAP (22%)

-11 traités par AVK (10%),

-2 traités par AOD (2%)

Parmi les patients traités par anticoagulants oraux, 39 avaient un AVC ischémique et 13 un AVC hémorragique (tableau 9).

Tableau 9 Caractéristiques de la population

Variables		Accidents ischémiques N=39	Accidents hémorragiques N=13	P
Age		75 (38-93)	74 (61-84)	0,627
Sexe masculin		19 (48,7%)	10 (76,9%)	0,110
Facteurs de risque	IMC*	26 (19-51)	32,5 (22-47)	0,140
	CHA2D2S-VASc	3,8 (1-8)	4 (1-7)	0,520
HTA		31 (79,4%)	12 (92,3%)	0,420
Diabète		30 (76,9%)	6 (46,1%)	0,080
Dyslipidémie		21 (53,4%)	8 (61,5%)	0,750
Tabac		7 (17,9%)	2 (15,4%)	1,000
Antécédents	AVC	9 (23,1%)	5 (38,5%)	0,300
	Insuffisance cardiaque	11 (28,2%)	0 (0%)	0,047
	Maladie vasculaire	22 (56,4%)	8 (31,5%)	1,000
	Remplacement valvulaire	5 (12,8%)	0 (0%)	0,310
	FA	11 (28,2%)	8 (31,5%)	0,047
Clairance à la créatinine*		60 (15-196)	69,5 (45-83)	0,553
NIHSS à l'entrée**		5 (0-22)	5 (0-20)	0,910
Rankin à l'entrée***		0 (0-3)	0 (0-1)	0,264

*Données manquantes pour 4 patients dans le groupe Accidents ischémiques et pour 5 patients dans le groupe Accidents hémorragiques. Formule de Cockcroft & Gault pour la clairance à la créatinine. **Données manquantes pour 10 patients dans le groupe Accidents ischémiques et pour 8 patients dans le groupe Accidents hémorragiques. ***Données manquantes pour 12 patients dans le groupe Accidents ischémiques et pour 7 patients dans le groupe Accidents hémorragiques.

5.3.2. Risque ischémique

Les principales étiologies retrouvées pour les AVC ischémiques sont regroupées dans la figure 11.

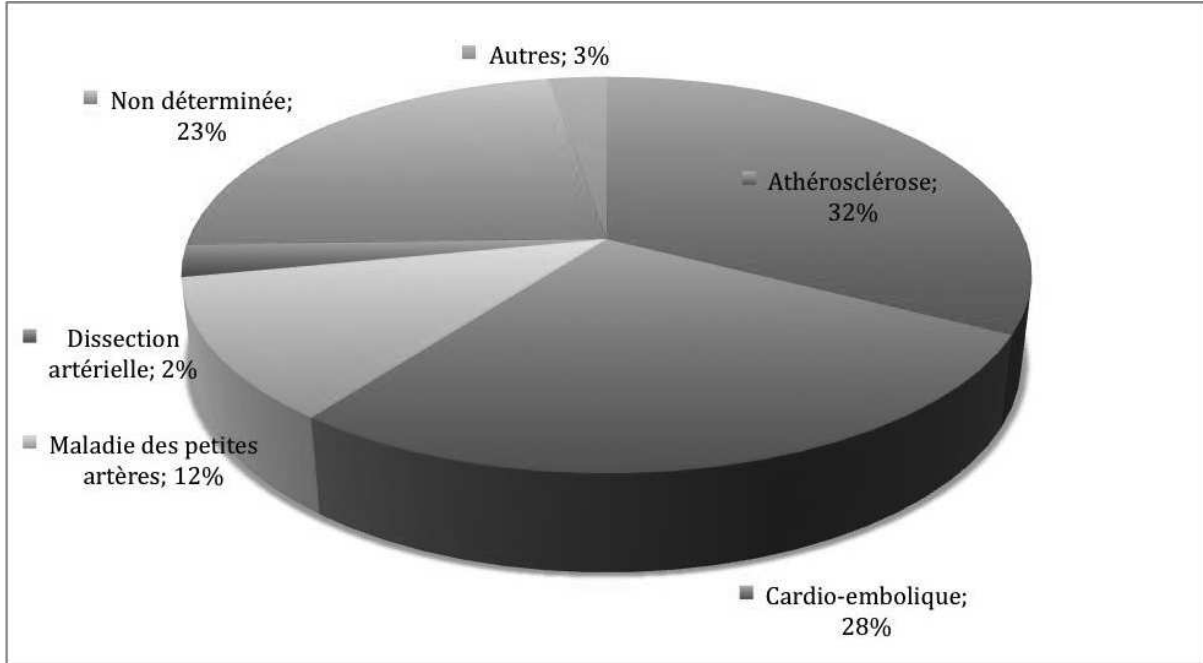


Figure 11 Etiologies des AVC ischémiques

-167 patients étaient traités par AAP (29%) ; 31 traités par AVK (5%) et 8 traités par AOD (1%) (figure 12).

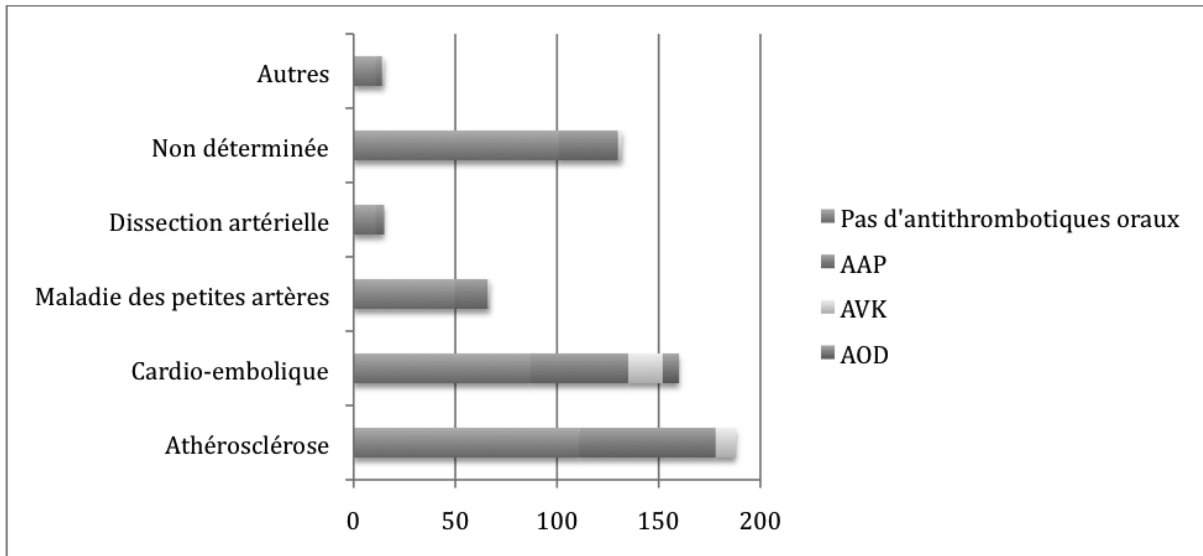


Figure 12 Répartition des traitements par antithrombotiques oraux en fonction des étiologies principales retrouvées pour les AVC

120 patients présentaient une fibrillation auriculaire (46 par AAP, 21 par AVK, 8 par AOD et 45 sans antithrombotiques oraux ; tableau 10).

Tableau 10 Répartition des antithrombotiques oraux

Variables	Patients n=75
Acide acétylsalicylique	31 (41%)
Clopidogrel	15 (20%)
Fluindione	11(15%)
Fluindione et acide acétylsalicylique	3 (4%)
Warfarine	6 (8%)
Acénocoumarol	1 (8%)
Dabigatran	5 (7%)
Rivaroxaban	3 (4%)

Traitement anti-thrombotique oral

Pour les 46 patients traités par antiagrégants plaquettaires, la moyenne d'âge des patients était de $75 \pm 8,6$ ans, avec des âges extrêmes allant de 56 à 95 ans (médiane de 76 ans). Vingt-quatre patients (52%) étaient des hommes (sex ratio=1,1). L'IMC moyen était de $26,9 \pm 4,3$ avec des IMC extrêmes de 19 à 37 (la médiane était de 27). Le CHA2D2S-VASc moyen était de $4,9 \pm 2,1$ (le minimum était de 0 et le maximum de 9 ; la médiane était de 5).

Pour les 21 patients traités par antivitamine k (dont 3 avec une association AVK-AAP), la moyenne d'âge des patients était de $78,6 \pm 9,3$ ans, avec des âges extrêmes allant de 57 à 93 ans (médiane de 79 ans). Douze patients (57%) étaient des hommes (sex ratio=1,3). L'IMC moyen était de $28,8 \pm 7,2$ avec des IMC extrêmes de 21 à 51 (la médiane était de 26). Le CHA2D2S-VASc moyen était de $5,2 \pm 1,5$ (le minimum était de 3 et le maximum de 8 ; la médiane était de 5).

Le HAS-BLED moyen était de $3,8 \pm 1,0$ (le minimum était de 2 et le maximum de 6 ; la médiane était de 4).

L'INR moyen était de $1,96 \pm 0,4$ (le minimum était de 1,4 et le maximum de 3,1 ; la médiane était de 1,98).

Pour les 8 patients traités par AOD, la moyenne d'âge des patients était de $67,8 \pm 13,8$ ans, avec des âges extrêmes allant de 50 à 80 ans (médiane de 75,5 ans). Trois patients (37,5%) étaient des hommes (sex ratio=0,6). L'IMC moyen était de $29,3 \pm 4,5$ avec des IMC extrêmes de 23 à 36 (la médiane était de 30). Le CHA2D2S-VASc moyen était de $3,6 \pm 1,7$ (le minimum était de 1 et le maximum de 6 ; la médiane était de 3,5).

Evolution et devenir des patients traités par anticoagulants oraux (39 patients) :

Neuf patients (23,0%) ont eu des complications sévères au cours de leur hospitalisation :

- 4 cas de pneumopathies (44,4%)
- 1 cas insuffisances rénale aiguë (11,0%)
- 2 cas de décompensations cardiaques (22,2%).
- 2 cas de transformation hémorragiques avec aggravation clinique du déficit neurologique (22,2%).

La durée d'hospitalisation médiane était de 6 jours. Le NIHSS médian à la sortie était de 1. Le Rankin médian à la sortie était de 1.

Dix-neuf patients (48,7%) sont retournés à leur domicile à la suite de la prise en neurologie, 9 ont été hospitalisés en Service de soins de suites et de Réadaptation (23,1%), 3 (7,7%) ont été transférés à un autre établissement hospitalier pour la suite de la prise en charge, et un patient (2,5%) a été admis en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Sept patients (17,9%) étaient décédés au cours de l'hospitalisation.

Modification des traitements antithrombotiques en fin d'hospitalisation

Pour les patients initialement traités par AVK, à la sortie de l'hospitalisation (26 patients hors décès) la réévaluation du traitement anticoagulant a mené à :

- un traitement maintenu inchangé pour 18 patients (69,2%). Sept patients ont eu également la prescription nouvelle d'un antiagrégant plaquettaire, et pour 3 patients le maintien d'un antiagrégant plaquettaire présent initialement. Pour 2 patients, le traitement antiagrégant plaquettaire a été arrêté en raison d'un diagnostic étiologique orientant vers une cause cardioembolique exclusive.
- un arrêt de l'anticoagulation a été décidé pour 8 patients (30,8%), 4 d'entre eux ayant une contre indication au maintien de l'anticoagulation du fait d'un infarctus constitué sévère et 4 patients qui avaient des contre indications autres du fait de leur âge ou d'un risque de chute élevé et 1 patient dont la réévaluation de l'indication initiale a conclu à une non indication de ce traitement.

Les modifications thérapeutiques à la sortie de l'hospitalisation pour les patients traités par AOD initialement (6 patients hors décès)

- le traitement a été maintenu à l'identique pour 1 patient (17%)
- modification du traitement pour 5 patients (83%) : substitution par un AVK (objectif d'INR de 2 à 3).

5.3.3. Risque hémorragique

Du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013, 111 patients ont été admis pour accident vasculaire cérébral hémorragique.

La principale étiologie retenue était l'hypertension artérielle (53, 48%), aucune étiologie n'était retrouvée dans 24% (27) des cas (figure 13). Il y avait 19% (21) de décès.

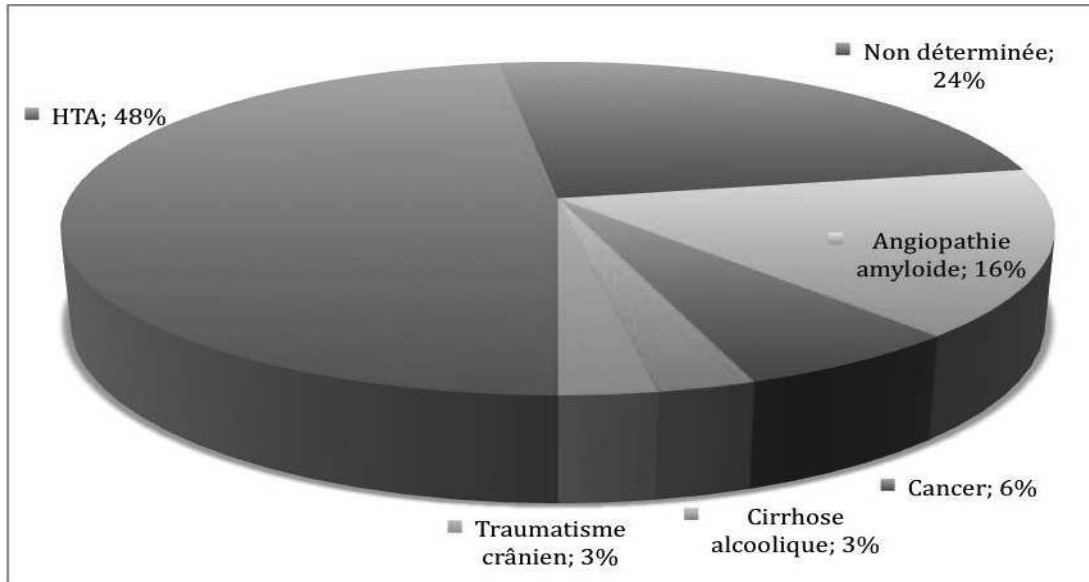


Figure 13 Etiologies des AVC hémorragiques

Parmi ces 111 patients, un tiers des patients était traité par anti-thrombotiques oraux (figure 14) :

-24 par AAP (22%)

-11 traités par AVK (10%),

-2 traités par AOD (2%)

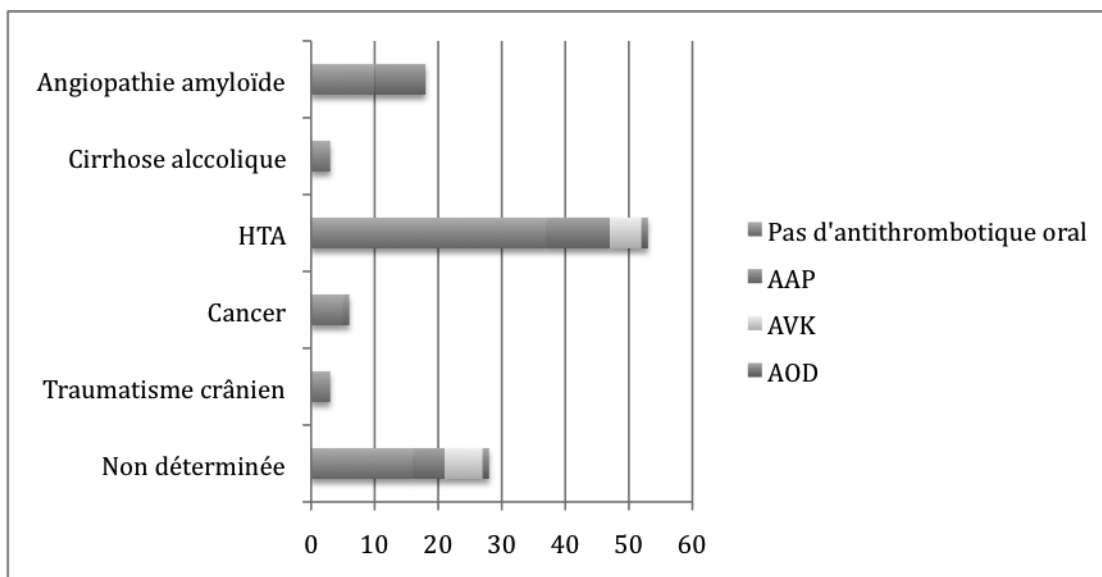


Figure 14 Répartition des traitements antithrombotiques oraux en fonction des étiologies principales retrouvées pour les AVC hémorragiques

Nous n'avons pas comparé les patients présentant un AVC hémorragique sous AVK et AOD au vu du faible nombre des patients sous AOD (2) contrairement aux 24 patients sous AAP (tableau 11).

Tableau 11 Comparaison des AVC hémorragiques au cours d'un traitement par anticoagulants oraux et d'un traitement par AAP

Variables		Anticoagulants oraux N=13	Antiagrégants plaquettaires N=24	p
Age		74 (61-84)	72,5 (56-84)	0,555
Sexe masculin		10 (76,9%)	19 (79,2%)	1,000
Facteurs de risque	IMC*	32,5 (22-47)	26 (22-36)	0,111
	CHA2D2S-VASc	4 (1-7)	4 (1-7)	0,687
	HTA	12 (92,3%)	17 (70,8%)	0,216
	Diabète	6 (46,1%)	12 (50,0%)	1,000
	Dyslipidémie	8 (61,5%)	20 (83,3%)	0,229
	Tabac	2 (15,4%)	7 (29,2%)	0,446
Antécédents	AVC	5 (38,5%)	6 (25,0%)	0,465
	Insuffisance cardiaque	0 (0%)	6 (25,0%)	0,072
	Maladie vasculaire	8 (31,5%)	12 (50,0%)	0,730
	Remplacement valvulaire	0 (0%)	0 (0%)	1,000
	FA	8 (31,5%)	22 (91,7%)	0,072
Clairance à la créatinine*		69,5 (45-83)	69,5 (45-83)	0,710
NIHSS à l'entrée**		5 (0-20)	3 (3-20)	0,479
Rankin à l'entrée***		0 (0-1)	1 (0-2)	0,173

*Données manquantes pour 5 patients dans le groupe Anticoagulants oraux et 7 dans le groupe Antiagrégants plaquettaires. Formule de Cockcroft & Gault pour la clairance à la créatinine. **Données manquantes pour 8 patients dans le groupe Anticoagulants oraux et 8 dans le groupe Antiagrégants plaquettaires. ***Données manquantes pour 7 patients dans le groupe Anticoagulants oraux et 9 dans le groupe Antiagrégants plaquettaires

Dix patients présentaient un antécédent de fibrillation auriculaire (dont 7 traités par AVK, 2 par AAP et 2 par AOD).

La moyenne d'âge de ces 10 patients était de $76,7 \pm 7,6$ ans, avec des âges extrêmes allant de 63 à 84 ans (la médiane était de 78,5 ans). Huit patients (80%) étaient des hommes (sex ratio=4). L'IMC moyen était de $36,7 \pm 8,6$, avec des IMC extrêmes de 25 à 47 (la médiane était de 37). Le CHA2D2S-VASc moyen était de $5,1 \pm 1,2$ (le minimum était de 4 et le maximum de 7 ; la médiane était de 5). L'INR moyen des patients sous anticoagulants était de $2,7 \pm 1$ (le minimum était de 2 et le maximum de 4,3 ; la médiane était de 2,5).

Evolution et devenir des patients traités par anticoagulants oraux (13 patients) :

Six patients (46,2%) ont eu des complications sévères au cours de leur hospitalisation :

- 1 cas de pneumopathie (16,7%)
- 1 cas de syndrome coronarien aigu (16,7%)
- 1 cas d'ischémies aiguës de membre (16,7%)
- 1 cas d'insuffisance rénale aiguë (16,7%)
- 2 cas de crises d'épilepsie (33,3%).

La durée d'hospitalisation médiane était de 4 jours.

Le score NIHSS médian à la sortie était de 3.

Le score de Rankin médian à la sortie était de 1.

Cinq patients (38,5%) sont retournés à leur domicile à la suite de leur prise en charge en neurologie, 3 ont été hospitalisés en Service de soins de suites et de Réadaptation (23,1%), 1 (7,7%) a été transféré à un autre établissement hospitalier pour la suite de la prise en charge. Quatre patients (30,8%) sont décédés au cours de l'hospitalisation. Une décision d'arrêt définitif du traitement anticoagulant a été prise au cours de l'hospitalisation.

5.3.4. Questionnaire de pharmacovigilance

5.3.4.1. Questionnaire

Vingt-cinq événements vasculaires cérébraux hémorragiques nous ont été signalés sur l'année 2013 sur tout le CHU de Rouen dont quatre émanaient de l'unité de neurologie. Devant la sous-déclaration manifeste des AVC hémorragiques au CRPV nous avons décidé d'étudier les motivations des 16 médecins de l'unité à participer à un travail de pharmacovigilance. Un questionnaire standardisé leur a été envoyé par mail le 11 juin 2015 (figure 15). Il s'inspirait en partie de données de la littérature sur la motivation des médecins à participer à des recherches ou à notifier les effets indésirables des médicaments. (Gendron, 2013).

Figure 15 Questionnaire sur la motivation des médecins à déclarer des événements indésirables au CRPV

Médecin senior Interne

Avez-vous d'autres activités professionnelles que les soins (formateur en formation médicale continue, formateur en formation médicale initiale, régulation...)?

oui non

Participez-vous à des essais cliniques, des enquêtes épidémiologiques, des études de laboratoires ? jamais moins d'une fois par an au moins une fois par an

Avez-vous déjà fait au moins une notification au CRPV ? oui non

Si oui, ces notifications concernaient : AVC hémorragiques Autres ?

AVK AOD/ NACO Autres ?

Déclarez-vous tous les AVC hémorragiques survenant sous anticoagulant ? oui non

Ressentez-vous le besoin d'une formation à la pharmacovigilance ? oui non

Qu'est-ce qui motiverait votre participation à un travail sur la pharmacovigilance ? (plusieurs réponses possibles)

pertinence pour la santé publique intérêt scientifique bénéfice pour votre pratique

autres

Quels seraient au contraire les freins à votre participation à un tel travail ? (plusieurs réponses possibles)

manque d'intérêt pour la recherche manque d'intérêt pour la pharmacovigilance

surcharge de travail autres

Parmi les missions suivantes, lesquelles accepteriez-vous dans le cadre d'un travail sur la pharmacovigilance ? (plusieurs réponses possibles) :

répondre de façon réactive (quelques heures à quelques jours) à des questions ponctuelles de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur l'utilisation des médicaments

notifier de façon exhaustive les effets indésirables bénins et attendus des médicaments que prennent vos patients (même sans preuve de leur imputabilité)

notifier de façon exhaustive les effets indésirables graves ou inattendus des médicaments que prennent vos patients (même sans preuve de leur imputabilité)

recueillir des données dans le cadre d'études de pharmaco-épidémiologie en dehors du recueil de données, participer aux recherches (élaboration des protocoles, analyses des données, publications...)

participer à des recherches dépassant le cadre de la pharmacovigilance (en particulier des études d'extension d'Autorisation de Mise sur le Marché)

aucune mission supplémentaire

Combien d'heures seriez-vous prêt(e) à consacrer chaque mois à un travail sur la pharmacovigilance ?

Qu'attendez-vous en échange ? (plusieurs réponses possibles)

validation d'une partie de l'Evaluation des Pratiques Professionnelles

- retour d'information
- autres

Une fiche de déclaration spécifique aux anticoagulants oraux directs a été mise en place dans le CHU

Le saviez-vous ? oui non

Cette fiche vous incite-t-elle à plus déclarer? oui non

5.3.4.2. Réponses au questionnaire

La moitié des médecins nous a répondu (6 médecins séniors et 2 internes). Nous n'avons pas effectué de relance.

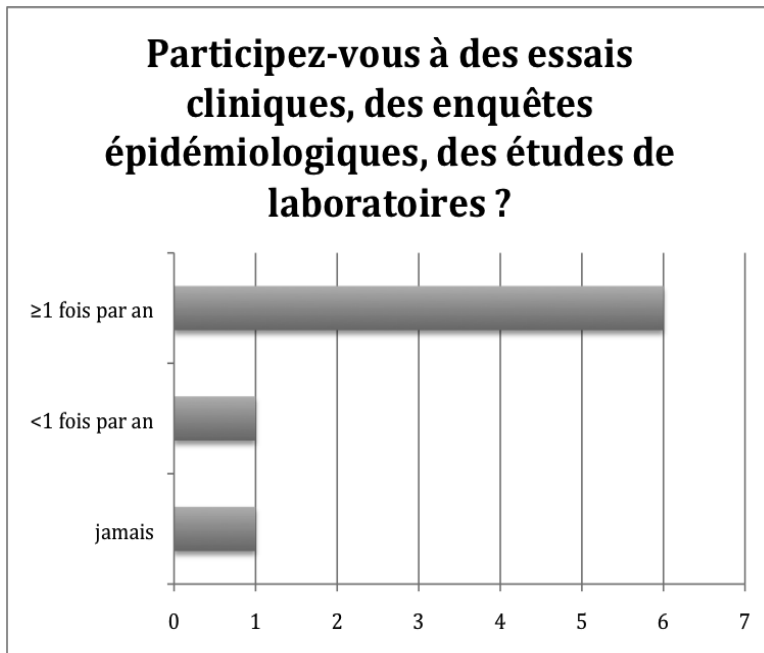


Figure 16 Taux de participation des médecins à des essais cliniques, des enquêtes épidémiologiques, des études de laboratoire...

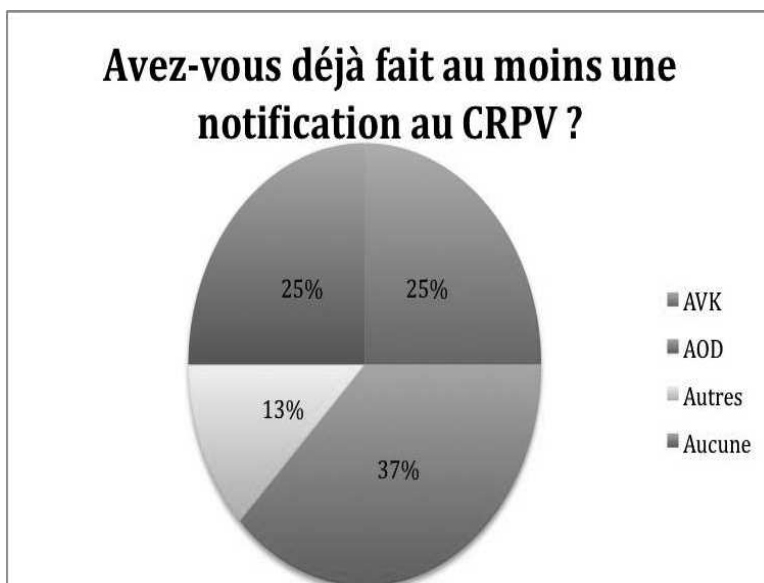


Figure 17 Taux de notification des médecins et classes pharmaceutiques concernées

La moitié des médecins ont déclaré des AVC hémorragiques et/ou d'autres effets indésirables.

Un besoin de formation à la pharmacovigilance était ressenti par 90% des médecins mais la même proportion percevait la surcharge de travail comme un frein à la réalisation d'un travail de pharmacovigilance.

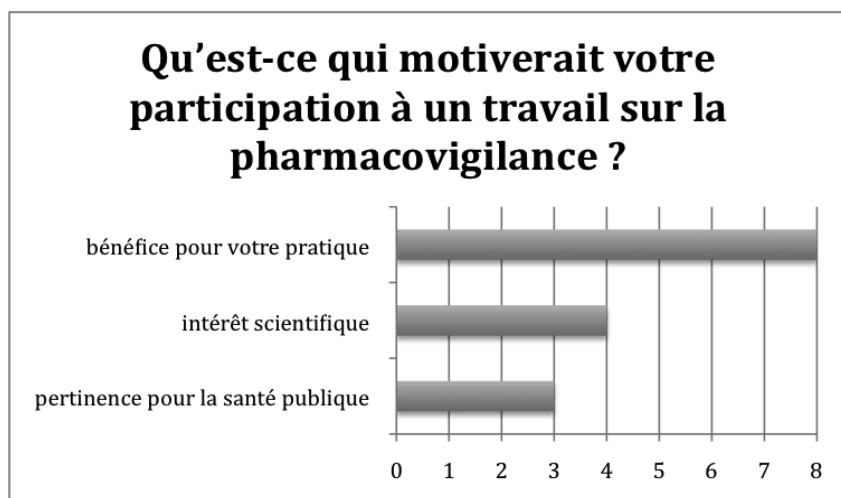


Figure 18 Motivations des médecins concernant un travail sur la pharmacovigilance

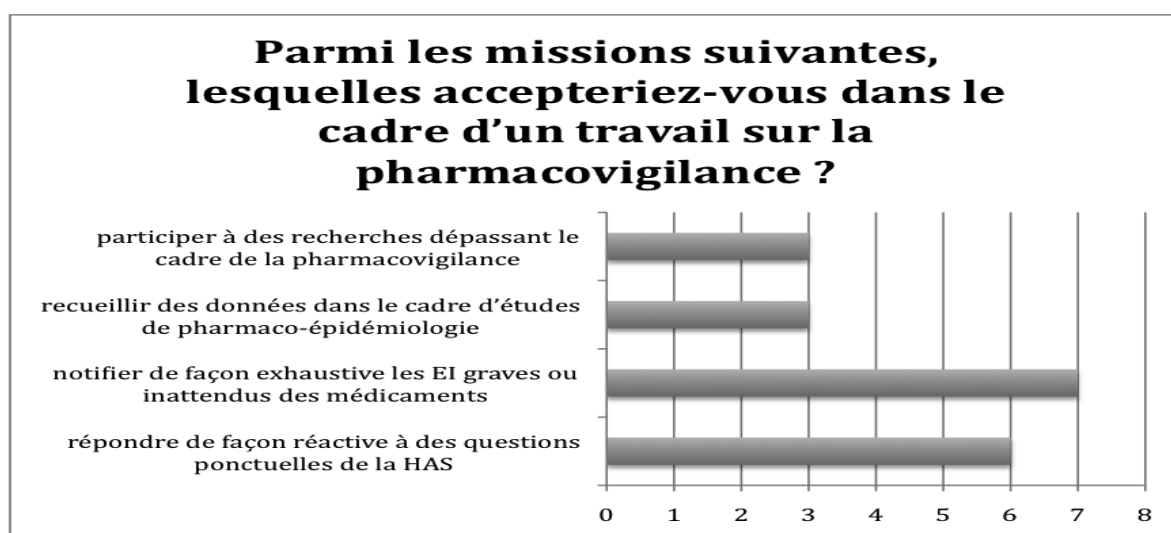


Figure 19 Missions acceptées par les médecins

Une validation d'une partie de l'Evaluation des Pratiques Professionnelles et le retour d'information était souhaitée en retour par 90% des médecins disposés à réaliser un travail dans le cadre de la pharmacovigilance.

La fiche de déclaration spécifique aux anticoagulants oraux directs mise en place dans le CHU n'était majoritairement pas connue des médecins (63%) et seulement la moitié était disposée à l'utiliser.

5.4. Discussion

5.4.1. Accidents vasculaires cérébraux

Notre étude nous a permis de décrire le profil des patients admis en neurologie au centre hospitalo-universitaire de Rouen pour accident cérébral vasculaire au cours de l'année 2013 : 84% des patients ont été hospitalisés en neurologie au CHU de Rouen pour un accident vasculaire cérébral ischémique dont, 32% d'athérosclérose et 23% de causes non déterminées, ce qui est conforme aux données de la littérature.

La dissection des artères cervico-encéphaliques était beaucoup moins fréquente dans notre population plus âgée.

Les cardiopathies emboligènes représentaient environ 28 % des infarctus cérébraux dont $\frac{3}{4}$ de fibrillation auriculaire.

Les infarctus dits « lacunaires » représentaient 12% de l'ensemble des infarctus cérébraux.

Les autres causes correspondaient notamment à la maladie de Horton, au CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), à la coagulation intravasculaire disséminée et au syndrome antiphospholipide.

Plusieurs causes pouvaient être présentes en même temps chez certains patients.

Le recueil des événements thrombotiques est rare et le nombre de publications dans la littérature est à l'image de l'intérêt apporté à cette problématique, qui ne devrait pas être sous estimée.

Huit patients étaient traités par dabigatran éxilate ou rivaroxaban. Ce faible effectif a donc diminué la puissance de l'analyse statistique. Ces anticoagulants étaient peu prescrits dans la mesure où leur mise sur le marché était beaucoup plus récente. Les dates d'introduction des traitements antithrombotiques oraux n'étaient pas connues pour notre étude. Par ailleurs, l'apixaban, compte tenu de son indication récente, n'a pas été retrouvé dans cette étude.

Nous n'avons pas comparé les patients présentant un AVC hémorragique sous AVK et AOD au vu du faible nombre des patients sous AOD (2) contrairement aux 24 patients sous AAP (tableau 11). Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les patients sous AAP par rapport aux patients sous anticoagulants oraux.

Concernant les AVC hémorragiques, 111 patients ont été admis en neurologie au centre hospitalo-universitaire de Rouen au cours de l'année 2013. La principale étiologie retenue était l'hypertension artérielle (53, 48%), aucune étiologie n'était retrouvée dans 24% (23) des cas (figure 11). Il y avait 19% (21) de décès.

Parmi ces 111 patients, un tiers était traité par anti-thrombotiques oraux :

-24 par AAP (22%)

-11 traités par AVK (10%),

-2 traités par AOD (2%)

Notre étude n'était pas adaptée pour l'identification des facteurs de risques. Elle n'incluait pas de patients sans événement vasculaire hémorragique. Par ailleurs, elle présentait un biais de sélection : étude réalisée en milieu hospitalier dans un service particulier, où les patients ne seraient pas représentatifs de la population cible. Les événements survenant au cours du suivi ont été définis uniquement à partir des données d'hospitalisation. Il s'agit donc d'événements suffisamment graves. Les personnes présentant les symptômes les plus sévères sont probablement décédées avant de pouvoir être hospitalisées.

Les dossiers informatisés de tous les cas ont été vérifiés afin de confirmer leur admission pour un événement hémorragique. Le biais de mémorisation est un biais d'information particulièrement fréquent dans ce type d'étude, les informations utilisées étant issues des comptes-rendus d'hospitalisation des patients.

La prévalence de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) est estimée en France entre 1% et 2% de la population générale (Fellows SE, Rosini JM, et al, 2012) (alors qu'elle serait de l'ordre de 5% aux USA (Kernan L, Ito S, Shirazi F, et al , 2012). On évalue le nombre de patients français atteints de la maladie et justiciables d'un traitement par anticoagulant au long cours de l'ordre de 500 000 à 900 000, ce qui représente la très grande majorité des indications thérapeutiques des anticoagulants oraux.

Dans notre étude, parmi les patients hospitalisés pour un accident vasculaire cérébral ischémique, 21% des patients présentaient une fibrillation auriculaire : 38% d'entre eux, étaient traités par antiagrégants plaquettaires, 25% par anticoagulants, les autres n'étaient pas traités par antithrombotiques oraux. Il s'agissait de sujets âgés polypathologiques, polymédiqués et présentant des problèmes d'observance thérapeutique : la moitié des patients sous AVK présentait un INR inférieur à 2.

Une étude publiée en 2006 a évalué le niveau de connaissance de patients traités par AVK sur leur traitement anticoagulant avant et après consultation d'éducation thérapeutique (Johana Bene, 2012) (Labrosse H, Vantard N, et al, 2006). Dans cette étude le niveau de connaissance des patients lors de leur hospitalisation était légèrement plus bas que celui de nos patients : 87% des patients pouvaient citer le nom de leur AVK, 86% connaissaient le rôle de l'AVK, 68% connaissaient les associations médicamenteuses à éviter et 32% les aliments dont il ne fallait pas abuser. Selon Saligari et al. 60 à 90% des patients connaîtraient le nom, le rôle et l'indication de leur traitement anticoagulant (Saligari E, Belle L, et al. , 2003).

Dans la littérature, les deux notions les moins bien connues par les patients sont le risque de sur et de sous-dosage du traitement. Tang et al. ont observé que seulement 30% des patients connaissaient les risques d'un sur ou d'un sous-dosage (Tang EO, Lai CS, et al, 2003). Les différentes études sur ce sujet s'accordent sur le fait qu'il faudrait accentuer l'éducation des patients sur ces données précises, en particulier par des programmes éducatifs, comme cela est proposé dans les CAC. Ces structures existent aux Etats-Unis et en Europe, en particulier en Hollande où 90% des patients sous AVK sont suivis dans ces cliniques.

L'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique, qui définit les missions des pharmaciens d'officine, mentionne qu'ils « peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ».

Dans le cadre d'un accord signé avec l'Assurance maladie , les pharmaciens se sont engagés dans l'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux par antivitamine K (AVK). (Pouvillon M., 2014). Mis en place en juin 2013, ce suivi comprend :

- ✓ un entretien à l'initiation du traitement,

- ✓ la réalisation d'au moins deux entretiens pharmaceutiques annuels, au cours desquels le pharmacien informe et conseille le patient sur le bon usage des médicaments qui lui ont été prescrits dans le cadre de son traitement,
- ✓ le contrôle de la réalisation de l'INR (examen biologique qui permet d'évaluer l'action de l'AVK sur la fluidité du sang),
- ✓ en cas de besoin, la prise de contact avec le prescripteur avec l'accord du patient.

Les personnes ayant participé à des programmes éducatifs sont moins exposés aux complications thromboemboliques ou hémorragiques des AVK et sont aptes à gérer par elles-mêmes leur traitement anticoagulant en suivant leurs résultats biologiques (Palareti G, Leali N, et al., 1996) (Léger S, Allenet B, et al , 2004). Lee et al. ont montré que 10% des patients sous AVK ayant été éduqués sont réadmis aux urgences dans les 90 jours après leur sortie de l'hôpital pour embolie pulmonaire ou saignements majeurs versus 30% dans une cohorte de patients n'ayant pas suivi de formation (Lee YP, Schommer JC. , 1996). Il paraît donc indispensable que les patients soient informés le plus tôt possible après l'instauration de leur traitement.

D'autres auteurs ont montré que les complications thromboemboliques liées à un sous-dosage ou les complications hémorragiques majeures liées à un surdosage en AVK diminuaient respectivement de 72% et 59% chez les malades ayant suivi les programmes d'éducation thérapeutique (Chiquette E, Amato MG, et al, 1998).

Selon les études, tous traitements confondus, 26 à 59% des patients ne sont pas observants (Malhotra S, Karan RS, et al, 2001). Les données sont meilleures concernant l'observance des anticoagulants oraux, la non observance concernant, selon les études, 10 à 26% des patients (Arnsten JH, Gelfand JM, et al, 1997) (Petersen P, Boysen G, et al, 1989) (Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. , 1995). L'absence d'adhérence au traitement anticoagulant est une cause de perturbation de l'INR : les patients non adhérents au traitement ont un INR plus souvent perturbé que les patients ayant une bonne adhérence au traitement (Hixson-Wallace JA, Dotson JB, et al, 2001) (van der Meer FJ, Rosendaal FR, et al , 1993).

Les patients les moins adhérents aux traitements anticoagulants sont ceux ayant les posologies les plus complexes, les patients jeunes ou très âgés, les hommes, ou encore ceux n'ayant pas d'antécédents d'AVC ou d'AIT (Arnsten JH, Gelfand JM, et al , 1997) (Chisholm MA. , 2002) (Rudnicka AR, Ashby D, et al , 2003).

Dans une étude comparant des patients adhérents à leur traitement anticoagulant et des patients non adhérents, ces derniers se plaignaient plus fréquemment du fait que ce traitement détériorait leur qualité de vie, qu'il les limitait dans leur activité physique, qu'ils étaient inquiets du risque hémorragique, et qu'ils devaient effectuer des tests réguliers en laboratoire (Arnsten JH, Gelfand JM, et al, 1997). A l'inverse, les patients adhérents au traitement étaient plus souvent conscients du bénéfice apporté par ce traitement et avaient plus souvent la notion de son mécanisme d'action.

Selon les informations recueillies auprès des patients, il semblerait que l'un des principaux facteurs rendant ce traitement contraignant soit l'obligation de faire le test de l'INR régulièrement au laboratoire, comme rapporté dans l'étude de Arnsten et al. Cette contrainte pourrait être contournée par l'auto surveillance des patients grâce à l'utilisation d'appareils d'auto mesure. Ces appareils permettent d'afficher en quelques minutes la valeur de l'INR du patient à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt. Al Hajje et al. ont montré dans une étude cas-témoins, où les cas étaient des patients sous AVK hospitalisés pour un événement hémorragique et les témoins des patients sous AVK hospitalisés pour un autre motif, qu'un schéma posologique compliqué (défini par des doses d'AVK variables selon les jours), était un facteur majorant le risque de survenue d'hémorragie (Al Hajje AH, Calop N, et al. , 2010).

Les données de ventes annuelles de l'ANSM montrent que la vente d'AOD est passée de 2,8% au 2ème trimestre 2012 à 29,3% au 3ème trimestre 2013.

Les sujets de moins de 60 ans, au 3ème trimestre 2013, représentaient 15,2% des patients sous AVK et 13,1% sous AOD.

Les sujets âgés de 60 à 69 ans, représentaient 19,5% des patients sous AVK et 22,4% sous AOD. Pour les 70-79 ans, ils représentaient 27,8% patients sous AVK et 31,9% sous AOD.

Les plus de 80 ans représentaient 37,5% des patients sous AVK et 32,6% sous AOD.

Concernant la comparaison des patients sous anticoagulants oraux, qui ont présenté un accident ischémique cérébral aux patients qui ont présenté un accident hémorragique, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives concernant les facteurs de risque cardiovasculaire (CHA2DS2- VASc en valeur continue 3,8 pour les accidents ischémiques vs 4 pour les accidents hémorragiques, $p=0,520$). Les antécédents d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire parmi les patients présentant un accident hémorragique étaient statistiquement inférieurs par rapport aux accidents ischémiques ($p=0,047$).

Dix patients présentant un AVC hémorragique avaient un antécédent de fibrillation auriculaire (dont 7 traités par AVK, 2 par AAP et 2 par AOD). Il s'agissait de sujets âgés polypathologiques, polymédiqués. L'INR moyen des patients sous anticoagulants était de 2,7 (le minimum était de 2 et le maximum de 4,3 ; la médiane était de 2,5). Seuls 2 patients avaient un INR>3. Il n'existe pas de test de suivi utilisé en routine pour les AOD.

Dans la 8ème édition des recommandations émises par l'ACCP (American College of Chest Physicians) datant de 2008, les quatre principaux facteurs de risque hémorragiques sous AVK sont l'intensité de l'anticoagulation, les co-morbidités, les interactions médicamenteuses et la durée du traitement (Johana Bene, 2012) (Schulman S, Beyth RJ, et al 2008). L'intensité de l'anticoagulation, évaluée par l'INR, semble être le facteur de risque le plus important. Les études le confirmant sont nombreuses : certains auteurs retrouvent une augmentation des événements hémorragiques dès le seuil d'INR à 2 (Fihn SD, McDonnell M, et al. , 1993), d'autres pour un seuil plus élevé, la plupart du temps à 3 (Reynolds MW, Fahrback K, et al. , 2004). Pour d'autres auteurs, deux patients sur trois ayant un motif d'admission lié à un accident hémorragique avaient un INR supérieur à 5.

Concernant les co-morbidités pouvant favoriser l'apparition d'un événement hémorragique, parmi les pathologies les plus souvent mises en cause, on notera :

- les antécédents d'événements hémorragiques (Beyth RJ, Quinn LM, et al, 1998) (White RH, Beyth RJ, et al , 1999), dont des ulcères gastroduodénaux (Gitter MJ, Jaeger TM, et al, 1995) (Al Hajje AH, Calop N, et al, 2010) (Beyth RJ, Quinn LM, et al , 1998);

- une hypertension artérielle (Ariesen MJ, Tangelder MJ, et al , 2005) (Landefeld CS, Goldman L, 1989);

- un antécédent d'AVC ischémique (Al Hajje AH, Calop N, et al , 2010) (Beyth RJ, Quinn LM, et al , 1998) (Landefeld CS, Goldman L , 1989);
- un diabète (Ariesen MJ, Tangelder MJ, et al, 2005);
- une insuffisance rénale (Al Hajje AH, Calop N, et al , 2010) (Reynolds MW, Fahrbach K, et al. , 2004) (Beyth RJ, Quinn LM, et al, 1998) (White RH, Beyth RJ, et al, 1999)
- des pathologies cancéreuses (Palareti G, Leali N, et al. , 1996) (Gitter MJ, Jaeger TM, et al , 1995) (White RH, Beyth RJ, et al , 1999) (Hutten BA, Lensing AW, et al 1999) (Kuijjer PM, Hutten BA, et al 1999).

L'âge est par ailleurs reconnu comme un facteur de risque indépendant d'hémorragie sous AVK : une étude menée par Pengo et al. montrait qu'un âge supérieur à 75 ans était un facteur indépendant de présenter un évènement hémorragique (RR=6,6 ; p=0,032) (Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G; , 2001).

Vandermeerj et al. montraient que les femmes présentaient un risque supérieur d'évènements hémorragiques mineurs lors de la prise d'AVK (van der Meer FJ, Rosendaal FR, et al , 1993), mais la plupart des autres études ne retrouvent pas d'association entre le genre des patients et le risque de présenter un évènement hémorragique (Pengo V, Legnani C, et al , 2001) (Gitter MJ, Jaeger TM, et al, 1995) (Fihn SD, McDonnell M, et al. , 1993).

Les interactions médicamenteuses font également partie des facteurs pouvant influencer un évènement hémorragique sous AVK. L'effet général de la plupart des interactions avec les anticoagulants est une élévation de l'INR, expliquant l'augmentation du risque hémorragique (Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. , 2012).

L'analyse du Comité technique de Pharmacovigilance du 12 Novembre 2013 a porté sur l'ensemble des cas graves français issus de la notification spontanée du rivaroxaban.

L'analyse a porté sur 1 566 cas, qui ont concerné 814 femmes et 748 hommes (4 patients de sexe inconnu) âgés de 72 ± 14 ans. Dans 30% des cas (473), il s'agit de patients traités dans le cadre d'une chirurgie orthopédique ; dans 38% (594) pour une FA ; dans 16% (247) pour une TVP/EP ; dans 11% (177) pour une indication inconnue et dans 5% (74) pour une indication hors-AMM. Ces 1 566 cas graves totalisent 1 689 EI, dont 535 (32%) sont inattendus.

Les cas graves incluent 578 cas (37%) considérés médicalement significatifs sans les critères de gravité OMS.

Les EI les plus fréquemment rapportés sont hémorragiques (52% du total), dont 46% correspondent à une hémorragie majeure, suivis des effets thromboemboliques (21%), hématologiques (6%, avec une majorité d'anémies), cutanés et hépatobiliaires (4%), divers (4%), cardiovasculaires autres (2%), digestifs (2%), neurologiques (2%), urinaires (2%) et généraux (1%).

Cent vingt sept décès sont rapportés sur la période étudiée, soit 8% du total des cas graves. Ils concernent 66 hommes et 61 femmes, avec un âge médian de 79 ans [43-94]. Ces cas sont survenus pour la plupart dans une indication médicale (98/127).

Parmi ces cas, 24 sont associés à un évènement thromboembolique (dont 13 EP, 9 AVC et 1 IDM) et 82 à un accident hémorragique majeur (dont 49 hémorragies intracrâniennes et 16 hémorragies digestives). Quatre cas sont associés à la fois à une hémorragie et à un ETE et 18 cas rapportent des décès de causes diverses ou inconnues (7 cas).

Au total, 895 cas d'effets hémorragiques ont été rapportés, dont 46% d'hémorragies majeures (416 cas). Cent trente trois effets hémorragiques touchent le site opératoire ou sa proximité, 758 ne sont pas localisés sur un site opératoire et 4 touchent à la fois le site opératoire et un autre organe. Quand les hémorragies ne touchent pas le site opératoire, elles sont majoritairement digestives (24%), neurologiques centrales (13%), ORL (9%), urinaires (8%) et sous-cutanéomusculaires (8%).

L'analyse du Comité technique de Pharmacovigilance du 12 Novembre 2013 a porté sur l'ensemble des cas graves français issus de la notification spontanée du dabigatran.

Au total, 1624 cas ont été retenus pour analyse (dont 48,5% provenant des CRPV).

Cent soixante-quinze cas de décès ont été rapportés sur cette période (soit 10% du total des cas graves). Ces cas concernent 50% de femmes, avec un âge moyen de 80 ans +/- 10, traités pour une FA dans 61% des cas. Cent seize cas sont survenus dans un contexte hémorragique (66% des décès), 22 dans un contexte d'évènements thrombotiques (12,5%) et 37 pour d'autres causes (dont 18 décès inexpliqués). Dans 48 cas (27%), un autre médicament est suspecté : amiodarone (15) antiagrégants (13), héparine (7), AINS (6), autre anticoagulant (3).

En dehors des décès, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les hémorragies (52%), suivis des effets indésirables vasculaires (25%), hépatiques (6%), hématologiques (5%), digestifs (3%), rénaux (2%), cutanés (2%), neuropsychiatriques (2%), généraux (2%) et pulmonaires (1%).

Un total de 802 cas d'hémorragies a été rapporté (55,3% des cas hors décès). Ces cas concernent 52,4% de femmes, avec un âge moyen de 79,1 ans +/- 10 ans, pour une FA dans 62% des cas.

Parmi ces observations, 211 sont associées à une anémie (26% des hémorragies).

Ces hémorragies sont digestives dans 48,3% des cas (388 cas, dont 166 rectorragies et 64 mélénas).

Des lésions digestives sont objectivées dans 100 cas sur 163 endoscopies hautes et basses effectuées.

Les autres localisations hémorragiques sont notamment : des hématomes musculaires ou hémorragies non précisées (94, soit 11,7%) ; des hématuries (90, soit 11%), des hémorragies du SNC (71, soit 9%) ; des épistaxis (67, soit 8,3%).

Les hémorragies majeures représentent 52% du total des hémorragies graves (422 cas/802).

Dans 208 cas/802 (26%), d'autres médicaments suspects sont associés. L'analyse des médicaments associés retrouve une majorité d'interactions pharmacodynamiques (64% des cas) avec des antiagrégants, des AINS, des anticoagulants ou des ISRS.

Très peu d'information sur la fonction rénale et le poids du patient lors de l'initiation du dabigatran sont généralement disponibles.

Ces effets indésirables sont rapportés dans 387 cas (26,7% des cas hors décès) et concernent 56% de femmes, avec un âge moyen de 71 ans.

Il s'agit d'évènements veineux dans 187 cas (dont 61 embolies pulmonaires, 47 thromboses veineuses profondes), survenant dans l'indication chirurgie orthopédique dans 77% des cas.

Cent soixante-huit cas rapportent des évènements artériels (99 AVC ou AIT, 30 IDM, 9 thrombus auriculaires, 14 thromboses périphériques...) et surviennent dans l'indication FA dans 77% des cas.

Au total, on retrouve 281 évènements thromboemboliques majeurs (incluant les 168 évènements artériels et 113 évènements veineux (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde).

Pour l'European Society of Cardiology (ESC) (John Camm A. et al., 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2012), dès que le score de CHA₂DS₂-VASc (annexe 4) est ≥ 1 , il y a indication d'une anticoagulation efficace en privilégiant les AOD (hors edoxaban non évalué dans ces recommandations de 2012) sur les AVK « dans la majorité des situations » (Vogel T., Geny B., and al., 2014).

L'ESC rappelle cependant :

- l'indication des AOD dans la FA non valvulaire, exclusivement ;
- l'absence d'antidote utilisé en routine pour les AOD à ce jour ;
- l'absence de donnée chez les sujets très âgés poly pathologiques, polymédiqués et présentant potentiellement des problèmes d'observance thérapeutique. Il s'agit très souvent des patients hospitalisés en Gériatrie aiguë, en service de Soins de suite et de Réadaptation gériatrique (SSRG), ou de résidents en EHPAD, etc ;
- la prudence en cas de dégradation de la fonction rénale surtout chez les sujets prenant du dabigatran en raison de son élimination urinaire préférentielle (estimation du DFG par la formule de Cockcroft).

Les recommandations conjointes de la SFGG (Société française de gériatrie et gérontologie) et de la SFC (Société française de gériatrie) utilisent largement l'argumentaire développé par l'ESC. Elles reprennent notamment les conclusions de l'ESC (ci-dessus) en rappelant le principe de précaution chez les sujets fragiles de plus de 80 ans chez lesquels nous ne disposons que de peu de données et la problématique de la clairance de la créatinine. De telles conclusions apparaissent également dans le papier de Lafuente et al. (2013) mais de manière plus explicite. Les auteurs rappellent « qu'aucune étude sur les AOD n'a été spécifiquement réalisée chez les patients âgés... » (Lafuente-Lafuente C, Pautas E, and al., 2013).

Contrairement à l'ESC, la Haute Autorité de la santé (HAS) ne privilégie pas les AOD par rapport aux AVK. Pour l'HAS, la prescription des AOD ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK dans la FA.

Pour l'HAS, les AVK restent la référence du traitement de la FA, et les AOD représentent une alternative thérapeutique, mais uniquement dans la FA non valvulaire.

L'argumentaire de l'HAS est le suivant :

- on ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation ;
- du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise ;
 - il n'existe pas d'antidote utilisé en routine en cas de surdosage.

Trois antidotes injectables pour neutraliser l'effet des anticoagulants oraux directs sont en cours d'élaboration (Chu S, 2015). L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui neutralise l'effet du dabigatran, inhibiteur direct de la thrombine. L'andexanet alfa est une molécule modifiée recombinant le facteur Xa qui renverse les inhibiteurs oraux directs (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) et injectables indirects (enoxaparin, fondaparinux) du facteur Xa. L'aripazine est une petite molécule synthétique qui présente une activité potentiellement universelle de neutralisation de l'effet des anticoagulants.

La Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé du 9 juillet 2015 a rendu un avis favorable à la mise en place d'une ATU de cohorte pour l'agent de réversion spécifique du dabigatran, idarucizumab chez les patients traités par dabigatran, qui nécessitent une réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran :

- pour une intervention chirurgicale en urgence ou pour une procédure urgente

- en cas d'hémorragie non contrôlée ou menaçant le pronostic vital et qui ne peuvent être inclus dans un essai clinique.

Pour l'HAS, il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

La prescription des AOD peut notamment être envisagée :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte,
- ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

La complexité des indications et des posologies des anticoagulants oraux directs en fonction des populations traitées (patients âgés, fonction rénale) peut donc être source d'erreur.

5.4.2. Questionnaire de pharmacovigilance

Devant la sous-déclaration manifeste des AVC hémorragiques au CRPV nous avons décidé d'étudier les motivations des 16 médecins de l'unité à participer à un travail de pharmacovigilance. Un questionnaire standardisé leur a été envoyé par mail le 11 juin 2015.

Il s'inspirait en partie de données de la littérature sur la motivation des médecins à participer à des recherches ou à notifier les effets indésirables des médicaments. (Gendron, 2013).

La moitié des médecins nous a répondu (6 médecins seniors et 2 internes), nous n'avons pas effectué de relance. Cela est peu et pose des problèmes de représentativité de l'échantillon et de puissance statistique.

On pourrait faire l'hypothèse que les médecins qui n'ont pas répondu au questionnaire, étaient les moins motivés par la participation à un travail sur la pharmacovigilance. Cependant, certains médecins actuellement non volontaires pourraient l'être si on les contactait directement par téléphone plutôt que via un e-mail collectif.

De plus, certains médecins pourraient être volontaires pour participer à un travail sur la pharmacovigilance sans vouloir prendre part à l'étude sur leurs motivations. La sollicitation trop fréquente des médecins généralistes pour des thèses d'exercice et autres études (laboratoires pharmaceutiques, institutions gouvernementales...) et le manque de temps peuvent être aussi à prendre en compte.

Au total, 75% des médecins participaient à des essais cliniques, des enquêtes épidémiologiques, des études de laboratoires au moins une fois par an. Cette proportion élevée s'explique par le fait qu'il s'agit majoritairement de praticiens hospitaliers.

La même proportion de médecins avait au moins fait une notification au CRPV et 90% ne se sentaient pas suffisamment formés dans ce domaine. Leurs déclarations ne constituent probablement pas une démarche routinière pour la plupart d'entre eux. Leur participation à notre étude dénote donc plutôt un intérêt pour un sujet dont la plupart ne sont pas experts mais qui les intéresse dans leur démarche de scientifiques et de soignants. En témoignent d'une part leurs trois principales motivations à participer à un travail sur la pharmacovigilance (pertinence pour la santé publique, bénéfique pour leur pratique et intérêt scientifique) et d'autre part le fait qu'à la question sur les freins aucun des répondants n'a signifié un manque d'intérêt pour la recherche ou pour la pharmacovigilance.

Les AOD et les AVK correspondaient aux deux classes médicamenteuses faisant le plus souvent l'objet de déclarations. Quatre médecins ont déclaré des AVC hémorragiques et/ou d'autres effets indésirables. Ainsi, d'après les données de la littérature, c'est au cours de la première année de commercialisation d'un nouveau médicament que les notifications de pharmacovigilance sont les plus fréquentes (par quantité de médicament vendue), aussi bien pour les événements indésirables en général que pour les événements indésirables inconnus. Ensuite le taux de notification par quantité de médicament vendue (Bensadon AC, 2011) diminue progressivement (durant au moins 3 ans puisque l'étude qui l'a démontré n'a pas été poursuivie au-delà des 4 premières années de commercialisation) (Haramburu F, 1997).

Quelle que soit la gravité de l'effet indésirable, la fréquence des notifications est supérieure lorsque les effets indésirables sont inconnus (Martin RM, 1998).

Cette tendance à déclarer davantage les effets indésirables graves et/ou inconnus et/ou des nouveaux médicaments, n'est pas inconsciente : interrogés sur les raisons qui les ont poussés à déclarer un effet indésirable, des médecins et pharmaciens citent avant tout la gravité de la réaction, la nouveauté du médicament, le caractère inhabituel de la réaction, et le souhait d'améliorer la connaissance au sujet du médicament (Biriell C, 1997).

Les facteurs qui incitent les médecins français, à notifier un effet indésirable médicamenteux sont avant tout la gravité de l'incident (81% des médecins interrogés), et le caractère inattendu de la réaction ou la nouveauté du médicament (60%) (Pierfitte C, 1995).

Nous avons choisi de créer un questionnaire avec des questions fermées, pour qu'il soit rapide à remplir et à analyser. Etant donné le faible nombre de destinataires, il aurait été possible d'ajouter d'avantage de champs d'expression libre, ou d'accorder davantage d'espace aux champs existants, a fortiori dans une étude de motivation, voire pourquoi pas, de procéder finalement à des entretiens téléphoniques plutôt que d'envoyer des questionnaires.

Chacune des trois missions (participer à des recherches dépassant le cadre de la pharmacovigilance, participation à des études pharmaco-épidémiologiques, notification et réponse aux questions ponctuelles sur l'utilisation réelle des médicaments) a motivé la majorité des répondants. La mission qui intéressait le plus les médecins ayant répondu au questionnaire était la déclaration des événements indésirables médicamenteux, du moins ceux qui sont graves et/ou inattendus.

Dans notre étude, les deux attentes des répondants étaient à 90% un retour d'information et la validation d'une partie de l'Evaluation des Pratiques Professionnelles. Il a été démontré (Cornelissen L, 2008) que le retour d'information est utile pour favoriser les notifications ultérieures, et qu'il est un moyen, pour les médecins ayant envoyé une notification, d'améliorer leur pratique. Or dans notre étude le bénéfice pour la pratique était, par ordre de fréquence, la première motivation pour participer à un travail sur la pharmacovigilance : sans retour d'information, il est probable que beaucoup de médecins seraient rapidement démotivés.

La fiche de déclaration spécifique aux anticoagulants oraux directs mise en place dans le CHU n'était majoritairement pas connue des médecins (63%). Cette simplification de la démarche et le gain de temps ne semblait intéresser que la moitié d'entre eux.

Dans la littérature médicale internationale, les estimations de la sous-notification sont très variables, et leur analyse est compliquée par l'hétérogénéité des règles et modalités de notification d'un pays à un autre. Une revue de la littérature a recensé 37 articles de méthodologies variées, couvrant 12 pays, publiés en anglais et antérieurs à avril 2004 (Lionis C, 2004) : d'après elle, la médiane du taux de notification serait de 6% (écart interquartile : 2-18%).

Concernant les effets indésirables médicamenteux à l'origine d'une hospitalisation, 3 études françaises, incluses dans cette revue de la littérature (Hazell L, 2006), ont retrouvé des taux de notification proches entre elles : respectivement 5,26% (IC95% [3,08-9,88]), 4,16% (IC95% [2,42-13,52]) et 4,75% (IC95% [3,49-7,47]) (Bégaud B, 2002). Ces taux sont proches des médianes hospitalière et globale de la revue.

Le taux de sous-notification est variable en fonction des médicaments, de l'ancienneté de leur mise sur le marché, de la gravité des événements indésirables constatés, du type d'événements indésirables (plus ou moins faciles à reconnaître, par exemple selon qu'ils surviennent peu de temps après le début du traitement ou des années après l'arrêt du traitement), de l'intérêt des médias et de l'opinion publique pour la pharmacovigilance à un moment donné (scandale récent comme pour le Mediator®, traitement non consensuel comme la vaccination contre la grippe A(H1N1) en 2009...), etc. Il ne serait donc pas juste d'estimer le nombre d'effets indésirables imputables à un médicament en appliquant un taux de correction standard (basé sur l'estimation de la sous-notification des événements indésirables en général) au nombre d'événements indésirables (Hazell L, 2006).

6. Conclusion

Ce recueil d'un an nous a permis de décrire le profil des patients admis en neurologie au centre hospitalo-universitaire de Rouen pour accident cérébral vasculaire cérébral au cours de l'année 2013. Il serait intéressant d'effectuer une étude sans se limiter au service de neurologie (des patients plus âgés présentant un accident vasculaire cérébral ont été déclarés au CRPV par d'autres services). Par ailleurs, l'arrivée récente sur le marché des anticoagulants oraux directs est susceptible de modifier à plus ou moins long terme la prise en charge de ces patients et soulève dès à présent de nouvelles problématiques qui mériteront toute l'attention des professionnels de santé.

Le recueil des événements thrombotiques est rare et le nombre de publications dans la littérature est à l'image de l'intérêt apporté à cette problématique, qui ne devrait pas être sous estimée.

Enfin, nous avons aussi conçu ce travail de recherche comme le moyen de connaître les motivations et les freins des médecins à travailler sur la pharmacovigilance. Cependant, notre échantillon, de petite taille, sans être représentatif, correspondait aux données de la littérature. Certaines conclusions sont néanmoins instructives : une validation d'une partie de l'Évaluation des Pratiques Professionnelles et le retour d'information était souhaitée par 90% des médecins disposés à réaliser un travail dans le cadre de la pharmacovigilance.

Annexe 1 Echelle NIHSS (scorenih)**Echelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Score)**

<p>1a. Niveau de conscience</p> <p>Choisir une réponse, même si une évaluation complète est impossible du fait d'une intubation, d'une barrière linguistique, d'un traumatisme oro-trachéal ou d'une autre raison. Le score 3 n'est attribué que si le patient ne réagit par aucun mouvement (en dehors de réflexes de posture) aux stimulations douloureuses.</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Éveillé, réactivité vive</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Non vigilant, mais peut-être éveillé par une stimulation mineure (question, ordre)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Non vigilant, nécessite des stimulations répétées pour réagir, ou est inconscient et nécessite des stimulations intenses ou douloureuses pour obtenir des mouvements autres que stéréotypés</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>On obtient uniquement des réponses réflexes motrices ou végétatives ou le patient est totalement aréactif et flasque</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	0	Éveillé, réactivité vive		1	Non vigilant, mais peut-être éveillé par une stimulation mineure (question, ordre)		2	Non vigilant, nécessite des stimulations répétées pour réagir, ou est inconscient et nécessite des stimulations intenses ou douloureuses pour obtenir des mouvements autres que stéréotypés		3	On obtient uniquement des réponses réflexes motrices ou végétatives ou le patient est totalement aréactif et flasque	
0	Éveillé, réactivité vive												
1	Non vigilant, mais peut-être éveillé par une stimulation mineure (question, ordre)												
2	Non vigilant, nécessite des stimulations répétées pour réagir, ou est inconscient et nécessite des stimulations intenses ou douloureuses pour obtenir des mouvements autres que stéréotypés												
3	On obtient uniquement des réponses réflexes motrices ou végétatives ou le patient est totalement aréactif et flasque												
<p>1b. LOC questions</p> <p>Demander au patient le mois de l'année en cours, ainsi que son âge. La réponse doit être correcte: les réponses approximatives ne sont pas acceptées. Le score 2 sera attribué aux patients aphasiques ou stuporeux qui ne comprennent pas les questions.</p> <p>Le score 1 sera attribué aux patients qui ne peuvent répondre du fait d'une intubation, d'un traumatisme oro-trachéal, d'une dysarthrie sévère qu'elle qu'en soit la cause, d'une barrière linguistique, ou de toute autre raison non liée à l'aphasie. Il est important de ne prendre en compte que la première réponse du patient et de ne pas aider le patient de quelque manière que ce soit.</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Répond aux 2 questions correctement</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Ne répond correctement à une seule question</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Ne répond correctement à aucune question</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	0	Répond aux 2 questions correctement		1	Ne répond correctement à une seule question		2	Ne répond correctement à aucune question				
0	Répond aux 2 questions correctement												
1	Ne répond correctement à une seule question												
2	Ne répond correctement à aucune question												
<p>1c. LOC Commandes</p> <p>Demander au patient d'ouvrir et de fermer les yeux puis de fermer le poing et d'ouvrir la main non parétique. Utiliser 1 autre commande du même type si les mains ne peuvent être utilisées. L'épreuve est considérée comme bonne fait une tentative non équivoque mais ne peut terminer du fait d'une faiblesse. Si le patient ne répond pas à la commande, l'épreuve sera effectuée sur imitation. En cas de traumatisme, d'amputation ou d'un autre empêchement physique, utiliser d'autres ordres simples. Seule la 1ère tentative est prise en compte</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Exécute correctement les 2 ordres</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Exécute un seul ordre sur les deux</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>N'exécute aucun des 2 ordres</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	0	Exécute correctement les 2 ordres		1	Exécute un seul ordre sur les deux		2	N'exécute aucun des 2 ordres				
0	Exécute correctement les 2 ordres												
1	Exécute un seul ordre sur les deux												
2	N'exécute aucun des 2 ordres												

2. Meilleur regard	0	Normal
<p>Seuls les mouvements horizontaux seront testés. Les mouvements volontaires et réflexes (oculo-céphaliques) seront testés sans épreuve calorique. En cas de déviation conjuguée des yeux ne pouvant être réduite par une activité volontaire ou réflexe, le score 1 sera attribué. En cas de paralysie isolée d'un nerf oculo-moteur (III, IV ou VI), le score 1 sera attribué. L'oculomotricité peut et doit être testée chez tous les patients aphasiques. En cas de traumatisme oculaire, de pansement, de cécité préexistante ou d'autre anomalie de l'acuité visuelle ou du champ visuel, l'examineur doit utiliser les mouvements réflexes et attribuer un score. L'existence d'une paralysie partielle de l'oculomotricité pourra être détectée par un déplacement de l'examineur de part et d'autre du patient, en établissant un contact visuel.</p>	1	Paralysie partielle ce score est attribué quand le regard est anormal pour 1 ou 2 yeux mais sans déviation forcée ni paralysie complète du regard
	2	Déviation forcée ou paralysie complète du regard non vaincue par les mouvements oculo-céphaliques
3. Champ visuel	0	Aucun trouble du champ visuel
<p>Le champ visuel sera testé par confrontation (quadrants supérieurs et quadrants inférieurs), en utilisant le comptage des doigts ou, si nécessaire le clignement à la menace. Les patients doivent être encouragés. Le champ visuel pourra être considéré comme normal si le patient regarde du côté du doigt en mouvement. En cas de cécité unilatérale ou d'énucléation, le champ visuel sera testé sur l'œil indemne. Le score 1 ne sera attribué que s'il existe une asymétrie nette ou une quadranopsie. Le score 3 sera attribué en cas de cécité complète quelle qu'en soit la raison. Une stimulation bilatérale et simultanée sera effectuée : le score 1 sera attribué en cas d'extinction visuelle et les résultats de cette épreuve seront utilisés pour coter l'item 11.</p>	1	Hémianopsie partielle
	2	Hémianopsie complète
	3	Hémianopsie bilatérale
4 Paralysie faciale	0	Mobilité normale symétrique
<p>Sur commande ou sur imitation, obtenir du patient de montrer les dents, de lever les sourcils et de fermer les yeux ? En cas de faible réactivité ou de troubles de la compréhension, utiliser une stimulation douloureuse (manœuvre de Pierre Marie et Foix) et tester la symétrie de la grimace. Dans la mesure du possible, ôter les pansements, etc, pouvant gêner l'examen.</p>	1	Paralysie mineure (effacement du sillon nasogénien, asymétrie du sourire)
	2	Paralysie partielle (paralysie de la partie inférieure de la face, totale ou subtotale).
	3	Paralysie complète (faciale supérieure et inférieure).

5a Motricité du membre supérieur gauche

Le membre examiné est placé dans la position appropriée : membre supérieur en extension (paumes vers le bas) à 90° (en position assise) ou 45° (en position allongée) ; membre inférieur en extension à 30° (toujours examiné en position allongée). Une chute du membre supérieur est prise en compte si elle intervient en moins de 10 secondes au membre supérieur. Le patient aphasique peut être encouragé par stimulation vocale forte ou imitation, mais non par un stimulus nociceptif. Chaque membre est testé successivement, en commençant par le bras non paralysé.

Seulement en cas d'amputation ou de blocage articulaire de l'épaule ou de la hanche, le score 9 sera attribué et l'examinateur devra fournir l'explication de ce score.

0	Pas de chute maintien du bras à 90° (ou 45°) pendant 10 secondes.
1	Chute ; la position ne peut être maintenue pendant 10 secondes, mais le bras ne retombe pas sur le lit ou un autre support.
2	Le bras ne peut pas atteindre ou maintenir à 90° (ou 45°) tombe sur le lit, mais le patient peut faire un certain mouvement contre la pesanteur.
3	Absence de mouvement contre la pesanteur ; le bras tombe instantanément.
4	Absence de mouvement.
9	Amputation, blocage articulaire, expliquer :

5b Motricité du membre supérieur droit

0	Pas de chute maintien du bras à 90° (ou 45°) pendant 10 secondes.
1	Chute ; la position ne peut être maintenue pendant 10 secondes, mais le bras ne retombe pas sur le lit ou un autre support.
2	Le bras ne peut pas atteindre ou maintenir à 90° (ou 45°) tombe sur le lit, mais le patient peut faire un certain mouvement contre la pesanteur.
3	Absence de mouvement contre la pesanteur ; le membre inférieur tombe instantanément.
4	Absence de mouvement.
9	Amputation, blocage articulaire, expliquer :

6a Motricité du membre inférieur gauche

Le membre examiné est placé dans la position appropriée : membre supérieur en extension (paumes vers le bas) à 90° (en position assise) ou 45° (en position allongée) ; membre inférieur en extension à 30° (toujours examiné en position allongée). Une chute du membre est prise en compte si elle intervient en moins de 5 secondes au membre inférieur. Le patient aphasique peut être encouragé par stimulation vocale forte ou imitation, mais non par un stimulus nociceptif. Chaque membre est testé successivement, en commençant par le membre non paralysé.

Seulement en cas d'amputation ou de blocage articulaire de l'épaule ou de la hanche, le score 9 sera attribué et l'examinateur devra fournir l'explication de ce score.

0	Absence de chute ; la jambe garde la position à 30° pendant 5 secondes.
1	Chute ; la position ne peut être maintenue pendant 5 secondes, mais la jambe ne retombe pas sur le lit.
2	La jambe retombe sur le lit dans les 5 secondes, mais le patient peut faire un certain mouvement contre la pesanteur.
3	Absence de mouvement contre la pesanteur ; le membre inférieur tombe instantanément.
4	Absence de mouvement.
9	Amputation, blocage articulaire, expliquer :

6 b Motricité du membre inférieur droit

0	Absence de chute ; la jambe garde la position à 30° pendant 5 secondes.	
1	Chute ; la position ne peut être maintenue pendant 5 secondes, mais la jambe ne retombe pas sur le lit.	
2	La jambe retombe sur le lit dans les 5 secondes, mais le patient peut faire un certain mouvement contre la pesanteur.	
3	Absence de mouvement contre la pesanteur ; le membre inférieur tombe instantanément.	
4	Absence de mouvement.	
9	Amputation, blocage articulaire, expliquer :	

7 Ataxie des membres

Le but de cet item est de rechercher une atteinte cérébelleuse unilatérale. L'examen est réalisé les yeux ouverts. En cas de déficit visuel, s'assurer que l'épreuve est effectuée dans le champ visuel intact. Les épreuves doigt-nez et talon-genou seront réalisées des deux côtés : une ataxie ne sera prise en compte que si elle ne peut pas être expliquée par un déficit moteur. L'ataxie sera considérée comme absente chez un patient qui ne peut comprendre ou est paralysé. Seulement en cas d'amputation ou de blocage articulaire, le score 9 sera attribué et l'examineur devra fournir l'explication de ce score. En cas de cécité, le test sera effectué en demandant au patient de toucher le nez à partir de la position bras en extension.

0	Absente.	
1	Présente pour un membre.	
2	Présente pour deux membres.	
9	Amputation, blocage articulaire	

8 Sensibilité

Étudier la sensation ou la grimace à la piqûre ou le retrait après stimulation nociceptive chez le patient confus ou aphasique. Seuls les troubles sensitifs liés à l'accident vasculaire cérébral sont pris en compte. L'examen doit porter sur les différentes parties du corps [bras (et non les mains), jambes, tronc et face] pour rechercher un déficit sensitif hémicorporel. Le score 2, " sévère ou total ", ne doit être attribué que lorsqu'un déficit sensitif sévère ou total peut être clairement identifié. En conséquence, le score 1 ou 0 sera probablement attribué aux patients stuporeux ou aphasiques. Le score 2 sera attribué au patient atteint d'un accident vertébro-basilaire ayant un déficit sensitif bilatéral. Le score 2 sera attribué, en l'absence de réponse, aux patients quadriplégiques. Le score 2 est attribué aux patients dans le coma (item 1 à 3).

0	Normale	
1	Déficit sensitif discret à modéré ; du côté atteint, la piqûre est moins bien perçue ou non perçue mais le patient est conscient d'être touché.	
2	Déficit sévère à total ; le patient n'a pas conscience d'être touché au niveau de la face, du bras et de la jambe.	

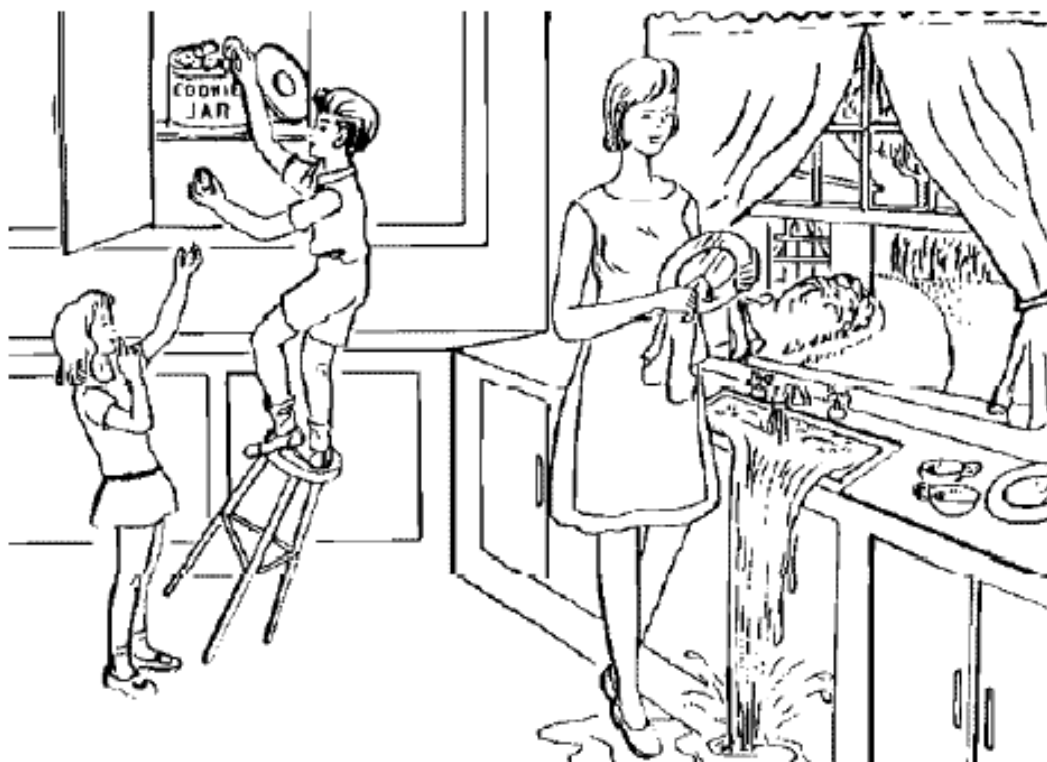
9 Meilleur langage		0	Normal, pas d'aphasie.
<p>De nombreuses informations seront obtenues sur le niveau de compréhension lors de la passation des épreuves précédentes. On demandera au patient de décrire la scène se déroulant sur la figure qui lui sera présentée, de nommer les items représentés sur une autre figure et de lire une liste de phrases (voir plus loin les figures). Le niveau de compréhension est évalué à partir de ces épreuves spécifiques, ainsi qu'à partir de la réponse aux consignes données lors des phases précédentes de l'examen. En cas de troubles visuels, on demandera au patient d'identifier des objets placés dans sa main et on évaluera sa production verbale et la répétition. Chez le patient intubé, l'écriture sera évaluée. Le score 3 sera attribué au patient dans le coma (item 1 à 3). L'examinateur doit attribuer un score chez le patient stuporeux ou dont la coopération est limitée ; le score 3 ne doit être attribué que si le patient est mutique et n'exécute aucun ordre simple.</p>	1	Aphasie discrète à modérée. Il existe une perte indiscutable de la fluence ou des capacités de compréhension, mais sans limitation significative des idées exprimées, ni de la forme de l'expression. Toutefois, la réduction du discours et/ou de la compréhension, rend la conversation à partir des documents fournis difficile, voire impossible. L'examinateur peut identifier l'image à partir de la réponse du patient.	
	2	Aphasie sévère. L'expression est fragmentaire. L'examinateur doit faire des efforts et interroger pour déduire et deviner. L'étendue des informations échangées est limitée. L'examinateur supporte tout le poids de la conversation. Il ne peut identifier les objets à partir des réponses du patient.	
	3	Mutisme ; aphasie globale ; pas de langage utile, ni de compréhension du langage oral.	
	0	Normal, pas d'aphasie.	
10 Dysarthrie		0	Normal
<p>Même si l'articulation semble normale, l'expression verbale doit être testée en demandant au patient de lire ou répéter les mots de la liste. L'articulation du langage lors du discours spontané sera testée même chez le patient ayant une aphasie sévère. Le score 9 ne sera attribué qu'en cas d'intubation ou d'autre empêchement "mécanique" ; l'examinateur doit alors fournir la raison de cet empêchement. Le patient ne doit pas être averti que l'examinateur est en train de tester son articulation.</p>	1	Discrète à modérée ; le patient n'articule pas bien au moins quelques mots et, au pire, peut être compris avec quelques difficultés.	
	2	Sévère : le discours du patient est tellement mal articulé qu'il devient inintelligible en l'absence ou hors de proportion avec toute éventuelle aphasie, ou est mutique, anarthrique.	
	9	Intubation, autre obstacle mécanique, expliquer :	
11 Extinction ou négligence		0	Normal
<p>Des informations suffisantes peuvent être obtenues lors des épreuves précédentes. Le score 0 est attribué si le patient a un déficit visuel sévère empêchant la recherche d'une extinction visuelle, à condition que l'épreuve à la recherche d'une extinction sensitive soit normale. Le score est 0, si le patient est aphasique, mais donne l'impression de percevoir le stimulus des deux côtés. La présence d'une négligence visuo-spatiale ou d'une anosognosie doit aussi être prise en compte. Dans la mesure où cette anomalie n'est scorée que si elle est présente, cet item est toujours testable.</p>	1	Extinction ou négligence visuelle, tactile, auditive, spatiale ou personnelle à la stimulation bilatérale simultanée dans une des modalités.	
	2	Héminégligence sévère ou portant sur plus d'une modalité sensorielle. Ne reconnaît pas sa propre main ou ne s'oriente que vers un côté de l'espace.	

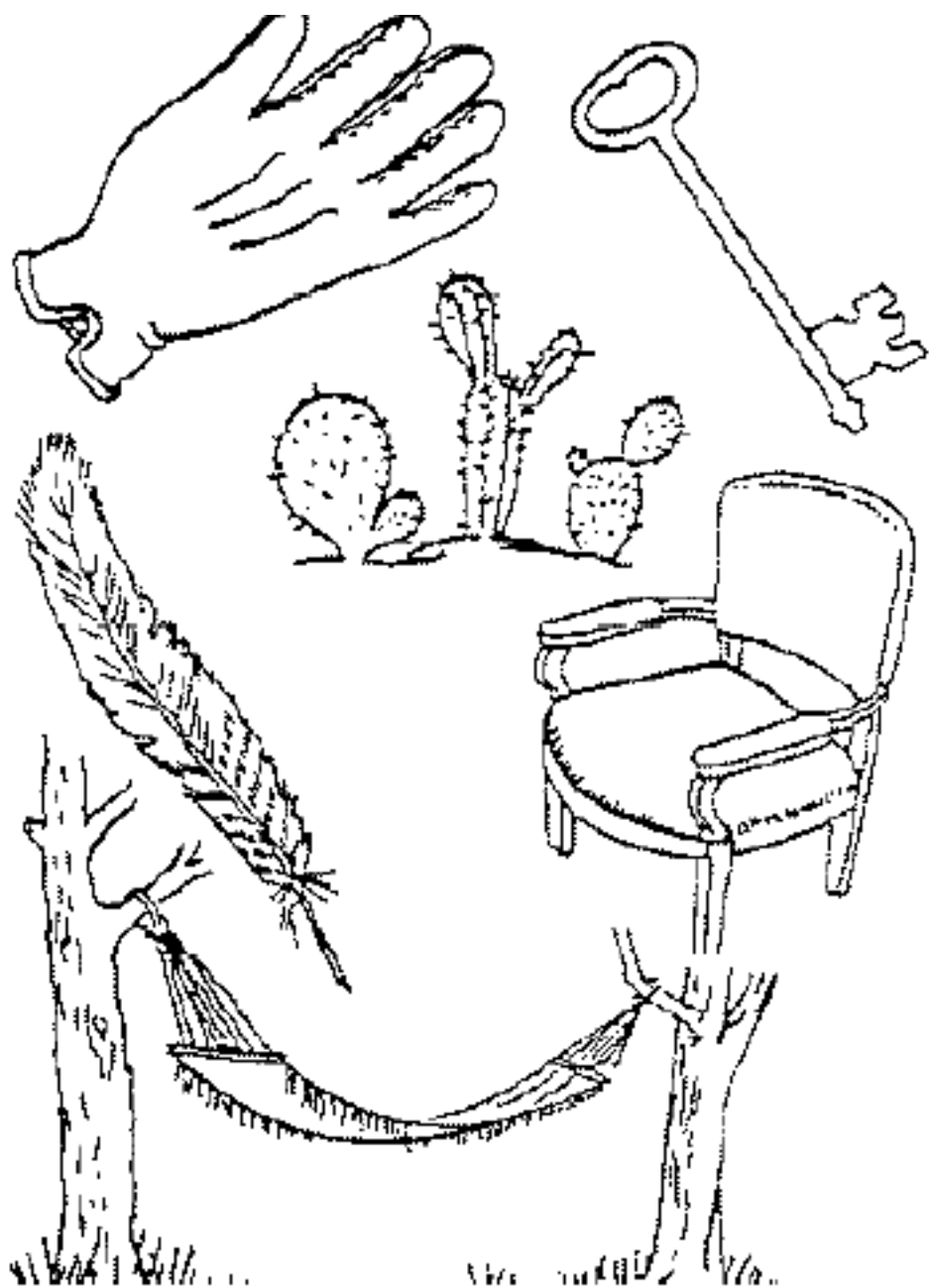
12 Motricité distale

L'examineur soutient l'avant-bras du patient et lui demande d'effectuer une extension complète des doigts. Si le patient ne peut étendre les doigts, l'examineur les place en extension et surveille l'apparition d'une flexion des doigts. Seule la première tentative est prise en compte. Seuls les mouvements lors de cette épreuve sont pris en compte.

0	Normal, pas de flexion après 5 secondes.	
1	Maintien d'une extension après 5 secondes, mais celle-ci est incomplète.	
2	Aucune extension volontaire après 5 secondes.	
9	Amputation, blocage articulaire, expliquer :	

Total





VOUS SAVEZ BIEN

IL TOMBE PAR TERRE

JE VAIS AU TRAVAIL

LE VASE EST DANS LA SALLE À MANGER

JE L'AI ENTENDU HIER SOIR À LA RADIO

MAMAN

TIC TAC

MOITIÉ-MOITIÉ

CINQ

ÉCLABOUSSER

BÉBÉ PLEUREUR

CATÉGORIQUE

Annexe 2 Echelle NIH de la SNFV (NAHON M., 2010)

Id	Intitulé	Cotation		Score	
1a	Vigilance	0	vigilance normale, réactions vives		
		1	trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes		
		2	coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives		
		3	coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice		
1b	Orientation (mois, âge)	0	deux réponses exactes		
		1	une seule bonne réponse		
		2	pas de bonne réponse		
1c	Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0	deux ordres effectués		
		1	un seul ordre effectué		
		2	aucun ordre effectué		
2	Oculomotricité	0	Oculomotricité normale		
		1	Ophtalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard		
		2	Ophtalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard		
3	Champ visuel	0	Champ visuel normal		
		1	Quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète		
		2	ou négligence visuelle unilatérale		
		3	Hémianopsie latérale homonyme franche		
		3	Cécité bilatérale ou coma (1a = 3)		
4	Paralysie faciale	0	Motricité faciale normale		
		1	Asymétrie faciale modérée (PF unilatérale incomplète)		
		2	Paralysie faciale unilatérale centrale franche		
		3	Paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale		
5	Motricité membre sup.	0	Pas de déficit moteur proximal	D	G
		1	Affaissement dans les 10 sec, mais sans atteindre le plan du lit		
		2	Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 10 sec sur le plan du lit		
		3	Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire		
		4	Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)		
		X	Cotation impossible (amputation, arthrodèse)		

6	Motricité membre inf.	0	Pas de déficit moteur proximal	D	G
		1	Affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit		
		2	Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 5 sec sur le plan du lit		
		3	Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire (flexion hanche, adduction..)		
		4	Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)		
		X	Cotation impossible (amputation, arthrodèse)		
7	Ataxie	0	Pas d'ataxie		
		1	Ataxie pour un membre		
		2	Ataxie pour 2 membres ou plus		
8	Sensibilité	0	Sensibilité normale		
		1	Hypoesthésie minimale à modérée		
		2	Hypoesthésie sévère ou anesthésie		
9	Langage	0	Pas d'aphasie		
		1	Aphasie discrète à modérée : communication informative		
		2	Aphasie sévère		
		3	Mutisme ; aphasie totale		
10	Dysarthrie	0	Pas de dysarthrie		
		1	Dysarthrie discrète à modérée		
		2	Dysarthrie sévère		
		X	Cotation impossible		
11	Extinction, négligence	0	Pas d'extinction ni négligence		
		1	Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle.		
		2	Négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle		
Total					
Explication des scores X :					

Annexe 3 Score de Rankin modifié (Collège des Enseignants en Neurologie)

0	Pas de symptômes
1	Pas d'incapacité Symptômes minimes n'interférant pas avec les activités de la vie courante
2	Incapacité légère Restriction de certaines activités de la vie courante, mais patient autonome
3	Incapacité modérée Nécessité d'une aide partielle, mais capable de marcher sans assistance
4	Incapacité modérément sévère Marche impossible sans assistance Restriction notable de l'autonomie mais sans nécessité d'une aide permanente
5	Incapacité sévère Grabataire, incontinent et nécessitant des soins de nursing constants
6	Décès

Annexe 4 Score CHA2DS2-VASc et HAS-BLED (SYNTHÈSE, GUIDE PARCOURS DE SOINS FIBRILLATION ATRIALE (FA), 2014)

Ce score est basé sur un système de points selon les facteurs de risque et permet de quantifier le risque thromboembolique artériel chez les patients avec FA non valvulaire. Il ne s'applique pas à la FA valvulaire.

Facteurs de risque thromboembolique Patient sans FA valvulaire	Facteur de risque	Score
IC congestive/dysfonction ventriculaire gauche	Significatif	1
HTA	Significatif	1
Âge > 75 ans	Majeur	2
- 65-74 ans	Significatif	1
Diabète	Significatif	1
AVC/AIT	Majeur	2
Atteinte vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie périphérique)	Significatif	1
Sexe féminin	Significatif	1
Score CHA2DS2-VASc maximal		9

D'après ESC 2012

Le score CHA2DS2-VASc est fortement corrélé au risque de survenue d'un AVC : risque de 1 % par an en cas de score CHA2DS2-VASc = 0 ; risque de 3 % en cas de score CHA2DS2-VASc = 3 et de 15 % en cas de score CHA2DS2-VASc = 9. Le traitement par ACO réduit fortement ce risque.

Le risque hémorragique est élevé en cas de score ≥ 3 .

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

INR : international normalized ratio

7. Bibliographie

Al Hajje AH, Calop N, Bosson JL, Calop J, Allenet B. . (2010). [Which factors are associated to hemorrhagic adverse drug events related to antivitamin K?] . *Ann Pharm Fr*, 68(1), 36-43.

Alvarez-Requejo A, C. A. (1998). Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*, 54(6), 483-8.

Anonyme. (s.d.). Consulté le 10 18, 2014, sur Biourtox : http://www.biourtox.com/Mediquick7/chem_display.cfm?atccode=N02BA01

ANAES. (2002, Sep). Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral.

ANSM en collaboration avec CNAMTS. (2014, juin). Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation. Récupéré sur Etude Nouveaux AntiCoagulants et Risques Associés-Switch.

ANSM. Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs. (2014, mars). Récupéré sur ansm.sante.fr.

Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. . (2012). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S.

Ariesen MJ, Tangelder MJ, Lawson JA, Eikelboom BC, Grobbee DE, Algra A. (2005). Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study Group. Risk of major haemorrhage in patients after infrainguinal venous bypass surgery: therapeutic consequences? The Dutch BOA (Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin) Study . *Eur J Vasc Endovasc Surg* , 30(2), 154-9.

Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. (1997). Determinants of compliance with anticoagulation : A case-control study . *Am J Med.* , 103(1), 11-7.

Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'aniello S, Filion KB, Suissa S. (2010). Thiazolidinediones and the risk of incident strokes in patients with type 2 diabetes : a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* , 19, 343-50.

Bégaud B, (1999). L'apport de la pharmaco-épidémiologie. Actualité et dossier en santé publique. 27, 33-7.

Bégaud B, M. K. (2002). Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France [letter]. . *JAMA*, 2;288(13);, 1588.

Bene, J. (2012, octobre). Etude observationnelle de patients sous anticoagulants oraux admis au service des urgences du centre hospitalier de Bethune pour un événement thrombotique ou hémorragique.

Bensadon AC, M. E. (2011 Jan. Rapport n RM2011-001P.). (Membres de l'Inspection Générale des Affaires Sociales). Enquête sur le Mediator(R) (synthèse); Paris: La documentation française.

Bensadon AC, M. E. (2011, Juin). (Membres de l'Inspection Générale des Affaires Sociales). Rapport sur la pharmacovigilance et chaîne du médicament (synthèse). Paris: La documentation française; . Rapport n RM2011-103P.

Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. (1998). Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. . Am J Med. , 105(2), 91-9.

Biriell C, E. I. (1997). Reasons for reporting adverse drug reactions--some thoughts based on an international review. . Pharmacoepidemiol Drug Saf. , 6(1);, 21-6.

Bon usage des agents antiplaquettaires. (2012, juin). Consulté le 10 18, 2014, sur has : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/argumentaire-aap_bon_usage_agents_antiplaquettaires.pdf

Bon usage des médicaments antivitamin K (AVK). (2012, juillet). Récupéré sur ansm :http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf

Bouvenot G, B. J.-P.-L. (2014, juin). Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO).

Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. . (1998). Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs . Arch Intern Med, 158(15);, 1641-7.

Chisholm MA. (2002). Enhancing transplant patients' adherence to medication therapy. . Clin Transplant. , 16(1), 30-8.

Chu S, B. M. (2015, juin). <https://www.cadth.ca/fr/le-traitement-par-antidotes-pour-neutraliser-leffet-des-anticoagulants-oraux-directs>. Consulté le 09 09, 2015, sur L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; Le traitement par antidotes pour neutraliser l'effet des anticoagulants oraux directs. Notes sur les technologies de la santé en émergence.

Claire Gozalo, B. T. (2008). Surdosages asymptomatiques en antivitamin K. Sang Thrombose Vaisseaux, 20, 56-68.

Coeuret-Pellicier M, Zins M. (2006). Les bases de données de l'assurance maladie. Consulté le 2010

Collège de la HAS. (2009, mai). Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). Consulté le 10 18, 2014, sur has-sante.fr: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_synthese_des_recommandations.pdf

Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies vasculaires. (2011-2012). Prescription et surveillance des antithrombotiques. Consulté le 10 18, 2014, sur Université Médicale Virtuelle Francophone: http://umvf.univ-nantes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_175/site/html/cours.pdf

Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et Chirurgie vasculaire. (2010-2011). Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC). Récupéré sur Université Médicale Virtuelle Francophone.

Collège des Enseignants en Neurologie. (s.d.). Accidents vasculaires cérébraux. Récupéré sur <http://www.cen-neurologie.asso.fr>

Cornelissen L, v. P. (2008). Expectations of general practitioners and specialist doctors regarding the feedback received after reporting an adverse drug reaction. . *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* , 17(1), 76-81.

Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. (1978). Method for determination of undesirable effects of drugs. *Therapie.* 33(3), 373-381.

De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. (2009, septembre). L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. Consulté le avril 2010, sur Points de repère-n°25. : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/point_de_repere_n_25.pdf.

Decavel P., Medeiros de Bustos E., Revenco E., Vuillier F., Tatu L., Moulin T., (2010). Hématomes intracérébraux spontanés. *Emc neurologie*, 17-046-A-83.

Donnan GA, F. M. (2008). Stroke. *Lancet*, 10; 371(9624), 1612-1623.

Douglas IJ, Smeeth L. (2008). Exposure to antipsychotics and risk of stroke : self controlled case series study. *BMJ*, 337, a1227.

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. (2007, Décembre). Coordination CRPV de Bordeaux.

Eriksson B. I., D. O. (2007). Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11, 2178-85.

Evaluation clinique et fonctionnelle d'un handicap moteur. (s.d.). Consulté le 10 18, 2014, sur Collège des enseignants de neurologie : <http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Evaluation%20clinique%20et%20fonctionnelle%20d'un%20handicap%20moteur/index.phtml>

Fagot-Campagna F, Fosse S. (2010, avril). Protocole de l'étude ENTRED 2007-2010. Récupéré sur http://www.invs.sante.fr/surveillance//diabete/entred_2007_2010/Protocole_hors_annexe.pdf.

Fellows SE, Rosini JM, Curtis JA, Volz EG. (2012, mai 15). Hemorrhagic Gastritis with Dabigatran in a Patient with Renal Insufficiency. . *J Emerg Med.*

Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. . (1993). Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group . *Ann Intern Med*, 118(7), 511-20.

Gaglia MA Jr, W. R. (2011). Overview of the 2010 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting regarding ticagrelor. *Circulation*, 123, 451-456.

Gendron, M. (2013). Motivations et réticences des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance : A propos d'un projet de réseau. Faculté de médecine de Pierre et Marie Curie.

Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. . (1995). Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota . *Mayo Clin Proc.* , 70(8), 725-33.

Goldberg M, Zins M, Lert F. (2007, octobre). Proposition pour la création d'un PLATEFORME scientifique et technique pluri-organismes pour l'aide à la gestion de cohortes et de grandes enquêtes épidémiologiques. Consulté le mars 2010, sur <http://www.rppc.fr/PLASTICO-IRESP.pdf>.

Goldberg M. (2010, avril). Projet Plastico - Proposition pour la mise en place d'une plateforme scientifique et technique d'aide à la gestion de cohortes et de grandes enquêtes de santé publique. Récupéré sur http://www.constances.fr/images/stories/pdf/Synthese_Rapport_Plastico-Avril_2010.pdf.

Haramburu F, B. B. (1997). Temporal trends in spontaneous reporting of unlabelled adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* , 44(3);, 299-301.

Harenberg J1, M. S. (2012). New anticoagulants - promising and failed developments. *Br J Pharmacol*, 175, *Br J Pharmacol*.

Hart RG, D. H.-C. (2012 Jun;). Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke.* , 43(6);, 1511–1517.

Hazell L, S. S. (2006). Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.*, 29(5), 385-96.

Hello AC. (2008). L'hémostase et ses anomalies dans les maladies inflammatoires.

Hennerici, P. A. (2013). The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*, 36:1–5.

Hixson-Wallace JA, Dotson JB, Blakey SA. . (2001). Effect of regimen complexity on patient satisfaction and compliance with warfarin therapy. . *Clin Appl Thromb Hemost.* , 7(1), 33-7.

Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. . (1999). Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. . *Drugs Aging*, 14(4), 303-12.

Hylek EM, G. A. (2003). Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 11;349(11), 1019-1026.

Imbs JL, P. (2007). *La Revue du Praticien - Médecine Générale*. 4;21(790), 1139-44.

Imbs JL, W. M. (2007). Comment prévoir et évaluer les effets indésirables des médicaments ?

Sécurité d'emploi des médicaments : évaluation clinique. *Ann Pharm Fr.*, 65(5);, 298-302.

Imbs JL, W. M. (2002). Pharmacovigilance. *La Revue du Praticien*. 52, 502-6.

John Camm A. (Chairperson) (UK)*, Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK), Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany), Paulus Kirchhof (UK). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. (2012). *European Heart Journal*, 33, 2719–2747.

Kazmi RS1, L. B. (2011). New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *New anticoagulants : how to deal with treatment failure and bleeding complications Br J Clin Pharmacol*, 72, 593-603.

Kernan L, Ito S, Shirazi F, Boesen K. (2012). Fatal gastrointestinal hemorrhage after a single dose of dabigatran . *Clin Toxicol (Phila)*, 50(7), 571-3 .

Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ et al. (2010). Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* , 31, 824-31.

Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. . (1999). Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. . *Arch Intern Med.* , 159(5), 457-60.

Kumle M. (2008). Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. *Lancet*, 372, 608-10.

Labrosse H, Vantard N, Garcia K, Leboucher G, Charpiat B. (2006). [Pharmaceutical counselling and evaluation of the knowledge of hospitalized patients treated with anti-vitamin K drugs]. . *Ann Pharm Fr* , 64(5), 344-9.

Lafuente-Lafuente C, Pautas E, Belmin J. (2013). [Anticoagulation of older people: what is new ?]. *Press Med*, 42, 187-196.

Landefeld CS, Goldman L. (1989). Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy . *Am J Med*, 87(2), 144-52 .

Le Duff, F. (2010, mai). Le PMSI en pratique. Récupéré sur <http://www.med.univ-rennes1.fr/resped/s/santepub/pmsi/pmsi.pdf>.

Le Houet H., L. A. (2007). Pharmacovigilance (Vol. 4). *Le moniteur internat*.

Lee CJ, A. J. (2011). Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*, 72, 581-92.

Lee YP, Schommer JC. . (1996). Effect of a pharmacist-managed anticoagulation clinic on warfarin-related hospital readmissions. *Am J Health Syst Pharm*, 53(13), 1580-3 .

Léger S, Allenet B, Pichot O, Figari G, Calop J, Carpentier P, et al. (2004). [Impact of an education program on patient behaviour favoring prevention of drug-related adverse events : a pilot study in patients receiving oral anticoagulants for thromboembolic venous disease]. . *J Mal Vasc.* , 29(3), 152-8.

Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. (2014, avril). Récupéré sur ansm.sante.fr

Les chiffres clés de l'AVC. (2013, octobre 25). Consulté le 10 18, 2014, sur <http://www.sante.gouv.fr/les-chiffres-cles-de-l-avc.html>

Lincoff AM, Wolski K, Nicholis SJ, Nissen SE. (2007, 298). Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus : a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 1216-8.

Lionis C, S. H.-P.-P. (2004). Setting priorities and identifying barriers for general practice research in Europe. Results from an EGPRW meeting. *Fam Pract.* , 21(5), 587- 93.

Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. (2001). Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance . *Postgrad Med J* , 77(913), 703-7.

Martin RM, K. K. (1998). Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. . *BMJ*, 11;317(7151);, 119-20.

Mega JL, S. T. (2010). Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*, 304 (16), 1821-1830.

Mercier N. (s.d.). Cours d'hémostase. Consulté le 10 18, 2014, sur [The medical team Work : http://themedicalteamwork.be](http://themedicalteamwork.be)

Michelet F. (2010). Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance : à propos du retrait du MÉDIATOR® (BENFLUOREX). Rennes.

Muir K.W. et coll. (1996). Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke*, 27, 1817-20.

Nahon M. (2010, aout). Score NIHSS simplifié (SFNV). Consulté le 10 18, 2014, sur <http://www.urgences-serveur.fr/score-nihss-de-la-sfnv,1639.html>

Nelly Dequatre-Ponchelle, M., Hilde Hénon, M. P., Marta Pasquini, M., Matthieu P. Rutgers, M., Régis Bordet, M. P., Didier Leys, M. P., et al. (2013). Vitamin K Antagonists–Associated Cerebral Hemorrhages What Are Their Characteristics? *Stroke*, 44, 350-355.

Niclot. P. (1999). Score NIHSS. *La lettre du neurologue*, 3.

Ogilvie IM, W. S. (2011). Ischaemic stroke and bleeding rates in "real world" atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*, 106(1), 34-44.

Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group . (1995). *N Engl J Med.* , 333(1), 5-10.

Oxley TJ1, D. R. (2011). Antiplatelet resistance and thromboembolic complications in neurointerventional procedures. *Front Neurol.* 2011 Dec 26;2:83. , 2:83.

Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. . (1996). Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. . *Lancet* , 348(9025), 423-8. .

Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. (2001). ISCOAT Study Group.(Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study . *Thromb Haemost.* , 85(3), 418-22.

Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. (1989). Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. . *Lancet*, 1(8631), 175-9.

Pierfitte C, H. B. (1995). Enquête d'opinion sur la pharmacovigilance Européenne : le sentiment des médecins français. *Thérapie.* , 50(2):171-2.

Pouvillon Muriel. (2014, Décembre). Accompagnement et suivi du patient sous anticoagulants antivitaminés K : Organisation d'un entretien pharmaceutique.

Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B and the French Pharmacovigilance Centres. (2000). Hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross sectional study in medical departments. *BMJ*, 320, 1036.

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. (2014, juillet). Consulté le 10 18, 2014, sur [has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/avc_synthese_des_recommandations.pdf

Prise en charge des surdosages en antivitaminés K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitaminés K en ville et en milieu hospitalier. (2008, avril). Récupéré sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf.

Rahme RJ, Z. S. (2014). The role of antiplatelet therapy in aneurysm coiling. *Neurol Res.* 2014 Apr;36(4):383-8. , 383-8.

Ramjaun Z et al. (2010). "Use of the hospital medical information system database (PMSI) to identify adverse drug reactions in a pediatric university hospital" 1. 31es journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* , 24 (suppl. 1) , 78.

Reynolds MW, Fahrback K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. . (2004). Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. . *Chest*, 126(6), 1938-45 .

Rudnicka AR, Ashby D, Brennan P, Meade T. . (2003). Thrombosis prevention trial: compliance with warfarin treatment and investigation of a retained effect . *Arch Intern Med.* , 163(12), 1454-60.

Saligari E, Belle L, Berry C, Gonod M, Poiré V, Picard A, et al. . (2003). Evaluation of an education program of patients undergoing oral anticoagulation treatment . *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. , 52(5), 297-301.

Samama MM, Depasse F. (2009). Des anciens aux nouveaux anticoagulants : le rôle du biologiste. *Annales de biologie clinique*, 67 (5), 527-34.

Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H, Litzenburger T. (2013). A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013 May 2;121(18):3554-62 , 3554-62.

Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. (2008). American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 257S-298S. .

Schulman S. (2012). Treatment of venous thromboembolism with dabigatran. *Curr Opin Pulm Med*, 18 (5), 410-5.

Scorenih. (s.d.). Consulté le 10 18, 2014, sur protocoles-urgences.fr: <http://www.protocoles-urgences.fr/page5/files/scorenih.pdf>

Sevin M. (2010). Prise en charge de l'infarctus cérébral aigu. *Emc neurologie*.

Siguret V. Gaussem P. (2007). Les médicaments antiplaquettaires (antiagrégants plaquettaires) (Vol. 2). *Le moniteur internat*.

Siguret V. (2006). Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra- individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. *Hématologie* , 12(6), 389-99.

Subgroup analysis of the NINDS t-PA stroke trial. (1998). The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. . *Stroke* , 28, 2119-25.

Synthèse, guide parcours de soins fibrillation atriale. (2014, mars). Consulté le octobre 18, 2014, sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/synthese_guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf

Tang EO, Lai CS, Lee KK, Wong RS, Cheng G, Chan TY. . (2003). Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control . *Ann Pharmacother*. , 37(1), 34-9. .

Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A et al. (2009). Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs : retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*, 339, 4731.

Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. (1993). Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med*, 153(13), 1557-62.

Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Andrès E. (2014). Anticoagulation de la fibrillation atriale par les nouveaux anticoagulants chez la personne âgée : les limites de « l'Evidence-Based Medicine ». *Médecine thérapeutique*, 20.

Welsch M, A. M. (2000). Le réseau de pharmacovigilance français : structures et missions. *Presse Med.* , 22;29(2), 102-6.

White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS. . (1999). Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. . *Am J Med.* , 107(5), 414-24.

Yeh CH1, F. J. (2012). Oral direct factor Xa inhibitors. *Circ Res*, 28 (111), 1069-78.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



SOHOUENOU Fanny

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 117 p.

Contexte :

Les anticoagulants oraux directs (AOD) présentent une alternative aux Antivitamines K (AVK) dans la prise en charge des pathologies à risque thromboembolique.

Objectifs : Compte tenu de leur arrivée récente sur le marché et contrairement aux AVK, quelques études ont décrit cliniquement les atteintes vasculaires cérébrales pouvant survenir dans le contexte d'une utilisation des AOD. Nous menons une étude descriptive, clinique et biologique de la population des patients hospitalisés en neurologie pour un accident vasculaire cérébral (AVC). Puis, devant la sous-déclaration manifeste de ces AVC hémorragiques, nous avons décidé d'étudier les motivations des médecins de l'unité à participer à un travail de pharmacovigilance.

Méthode :

Cette étude transversale a été menée du 1^{er} janvier au 31 décembre 2013 en utilisant les données médico-administratives du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. Par ailleurs, un questionnaire standardisé a été envoyé par mail aux 16 médecins de l'unité.

Résultats :

Les antécédents d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire parmi les patients sous anticoagulants oraux présentant un AVC hémorragique (13/111 patients) étaient statistiquement inférieurs par rapport aux AVC ischémiques (39/577), $p=0,047$.

Concernant le questionnaire, la moitié des médecins nous a répondu (6 séniors et 2 internes). Dans notre étude, les deux attentes des répondants étaient à 90% un retour d'information et la validation d'une partie de l'Evaluation des Pratiques Professionnelles.

Discussion :

Il serait intéressant d'effectuer une étude sans se limiter au service de neurologie (patients plus âgés présentant un AVC dans d'autres services). L'arrivée récente sur le marché des anticoagulants oraux directs est susceptible de modifier à plus ou moins long terme la prise en charge de ces patients et soulève dès à présent de nouvelles problématiques qui mériteront toute l'attention des professionnels de santé.

MOTS CLES : Accident vasculaire cérébral- Antivitamines K- Anticoagulants oraux directs- Antigrégants plaquettaires- Pharmacovigilance

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Rémi VARIN - Professeur des Universités - Praticien hospitalier, UFR de Pharmacie Rouen

Membres :

Madame le Docteur Nathalie MASSY - Praticien hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance de Rouen

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON- Professeur des Universités - Praticien hospitalier, CHU d'Amiens

Madame le Docteur Evelyne MASSARDIER- Praticien hospitalier, CHU de Rouen

Madame le Docteur Elise REMY- Praticien hospitalier, CHI d'Elbeuf- Louviers

DATE DE SOUTENANCE : 8 octobre 2015