



**HAL**  
open science

# Adhésion médicamenteuse des patients sous anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale

Charlotte Debanne

► **To cite this version:**

Charlotte Debanne. Adhésion médicamenteuse des patients sous anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03627486

**HAL Id: dumas-03627486**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03627486v1>**

Submitted on 1 Apr 2022

**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.



**UFR de Pharmacie**

**Année 2020-2021**

**N°**

**THESE D'EXERCICE  
POUR LE  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée sous forme de  
**MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLOME D'ETUDES SPÉCIALISÉES  
EN PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Présentée et soutenue publiquement le**

**Vendredi 15 Octobre 2021**

**Par Charlotte DEBANNE**

**ADHESION MEDICAMENTEUSE DES PATIENTS SOUS  
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS  
LA FIBRILLATION ATRIALE**

**JURY**

**Président du jury :** Monsieur le Professeur Michel Brazier

**Directeurs de thèse :** Monsieur le Docteur Aurélien Mary

Monsieur le Professeur Michel Brazier

**Membres du jury :** Monsieur le Professeur Christophe Tribouilloy

Madame la Professeur Brigitte Sallerin

Madame la Docteur Anne-Charlotte Desbuquois





**UFR de Pharmacie**

**Année 2020-2021**

**N°**

**THESE D'EXERCICE  
POUR LE  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée sous forme de

**MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLOME D'ETUDES SPÉCIALISÉES  
EN PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Présentée et soutenue publiquement le**

**Vendredi 15 Octobre 2021**

**Par Charlotte DEBANNE**

**ADHESION MEDICAMENTEUSE DES PATIENTS SOUS  
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS  
LA FIBRILLATION ATRIALE**

**JURY**

**Président du jury :** Monsieur le Professeur Michel Brazier

**Directeurs de thèse :** Monsieur le Docteur Aurélien Mary

Monsieur le Professeur Michel Brazier

**Membres du jury :** Monsieur le Professeur Christophe Tribouilloy

Madame la Professeur Brigitte Sallerin

Madame la Docteur Anne-Charlotte Desbuquois

# Remerciements

A mon Président de jury et mon directeur de thèse,

**Monsieur le Professeur Michel BRAZIER,**

*Professeur émérite de l'Université Picardie Jules Verne*

*Praticien hospitalier au CHU d'Amiens Picardie*

*Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Picardie Jules Verne*

*Président honoraire de l'Université de Picardie Jules Verne*

Vous me faites le plaisir et l'honneur de présider le jury de ma soutenance de thèse. Merci pour votre soutien et votre accompagnement durant mes stages en cardiologie au CHU Amiens-Picardie. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements et l'expression de mon profond respect.

A mon directeur de Thèse,

**Monsieur le Docteur Aurélien Mary,**

*Maitre de conférences de l'Université Picardie Jules Vernes*

*Praticien Hospitalier au CHU d'Amiens Picardie*

*Pharmacie Clinicien*

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour tous vos conseils, pour votre réactivité, pour le temps que vous m'avez accordé ainsi que pour le partage de vos connaissances durant mon cursus. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance ainsi que mon admiration et soyez assuré de mon profond respect.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance aux membres de mon jury :

**A Monsieur le Professeur Christophe Tribouilloy,**

*Professeur Universitaire de Médecine d'Amiens*

*Praticien Hospitalier au CHU d'Amiens Picardie*

*Médecin Cardiologue*

Je vous remercie d'avoir accepté de juger de mon travail mais également de m'avoir accueilli au sein de votre service de cardiologie dans lequel j'ai pu développer la pharmacie clinique. Merci de m'avoir fait confiance. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance soyez assuré de mon profond respect.

**A Madame la Professeur Brigitte Sallerin,**

*Professeur Universitaire à la Faculté de pharmacie de Toulouse, Pharmacie Clinique*

*Praticien Hospitalier au sein du CHU de Toulouse*

*Pharmacien Clinicien*

Je suis très honorée de vous avoir au sein de mon jury et que vous acceptiez de juger de mon travail. Merci pour ces années d'enseignements riches en savoir, qui m'ont donné le goût de la pharmacie clinique. Veuillez trouver ici toute mon admiration et mon profond respect.

**A Madame la Docteure Anne-Charlotte Desbuquois**

*Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Intercommunal de Compiègne-Noyon*

*Pharmacien*

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger de la qualité de mon travail. Je tiens à te remercier pour toute ta gentillesse et ta disponibilité. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés et c'est avec grand plaisir que je viendrai retrouver l'équipe de Compiègne pour mon assistantat. Sois assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Je dédie cette thèse à :

**A mes parents,**

Ma petite **Maman**, merci pour toute l'aide que tu m'apportes depuis petite. Merci d'avoir su m'épauler lors de mes différents concours, merci pour ta mémoire. Je suis désormais loin, là-haut dans « le Nord », mais je pourrai toujours compter sur toi.

Mon petit **Papa**, merci de m'avoir soutenu pour mes études. Tu as su m'apporter de précieux conseils. Merci pour la « petite » graine scientifique qui m'a permis d'en être où j'en suis actuellement et merci pour les DM de maths.

Vous m'avez tous les deux, permis de réaliser mon rêve d'enfant, être pharmacienne ! Je ne pourrais jamais assez-vous en remercier. Sachez que je vous aime, vous me manquez.

**A mes deux sœurs Léna et Mathilde,**

Merci à vous deux d'avoir su me soutenir et m'apporter toute votre aide durant ces années, plus particulièrement lors de mes concours. Je ne le vous dis sûrement pas assez mais je suis fière de vous. Je te souhaite Léna beaucoup de courage et j'espère que tu réaliseras aussi ton rêve, celui d'être chirurgienne ou anesthésiste. Quant à toi Mathilde, je te souhaite de pouvoir t'épanouir au sein de ton travail, tes loisirs et ta petite famille qui va bientôt s'agrandir.

A **Elise** ma petite nièce d'amour, tant d'énergie et de génie en toi. Merci de m'avoir fait devenir Tata Charlou.

A **PJ**, merci pour toute ta gentillesse. Je suis chanceuse d'avoir un beau-frère comme toi.

**A mes grands-parents,**

A **Papi Jacky** et **Mamie Nicole**, j'espère que du paradis vous être fière de moi, je ne vous oublie pas.

A ma **Mamie Marinette**, merci pour ces nombreuses heures passées au téléphone avec toi, toi ma meilleure amie. Je suis tellement chanceuse d'avoir eu une mamie comme toi. Continue d'être aussi dynamique. J'espère pouvoir continuer à rigoler et échanger quotidiennement avec toi.

A **mon papi Daniel**, monsieur le proviseur. Je n'étais peut-être pas le cheval de course sur lequel on aurait parié mais j'ai enfin franchi la ligne d'arrivée ! J'espère avoir été à la hauteur. Je te remercie pour les valeurs de travail que tu m'as apportées.

Sachez que je suis très émue de vous avoir à mes côtés pour la soutenance de ma thèse, j'espère ne pas vous décevoir.

A **Pounet**, merci pour les valeurs que vous m'avez transmises avec mamie. Merci pour ces bons moments passés à tes côtés.

A **Mamie Claude**, merci pour les voyages que vous m'avez offerts avec papi. De magnifiques souvenirs en tête et une ouverture d'esprits. Je suis heureuse de pouvoir de nouveau échanger avec toi.

Aux « **Corses** », merci de m'avoir accueillie depuis 20 ans sur l'île de beauté et de profiter de ces moments si agréables. Merci de m'avoir permis de réviser mon concours d'internat au soleil dans un cadre paradisiaque. Je vous embrasse.

A tout le reste de la famille je ne vous oublie pas, Tonton Thierry, Marine et Noémie...

### A mes Amis, mes co internes, mes collègues,

A la team du collège, **Sophie, Chloé et Camille**. Merci de m'avoir permis de grandir et me construire à vos côtés. Les années passent mais l'amitié reste en traversant parfois quelques hauts et bas. Une multitude de souvenirs à vos côtés. A tous nos fous rires et nos « conneries ».

A **Amelia**, ma binome de partielle. A nos nocturnes à réviser, à nos révisions de d'internat à Calvi. Merci d'avoir toujours été là pour moi. A nos futures virées Parisiennes.

A **Jeannette et Adri**, je suis heureuse de vous avoir rencontrée. A nos trajets quotidiens de PACES "One day baby, we'll be old, Oh baby, we'll be old. And think of all the stories that we could have told".

A la team du lycée, **Julian, Olivier, Thomas, Romane, Faustin** (à la danse du farfadet), **Henri** (Poua poua) et tous les autres, merci pour tous les bons moments passés avec vous, 10 ans après vous êtes encore là.

Aux **collabz** : Hermance (la reine de la burette), Sophie, Anne-Flore, Coco, Marlon et les autres, merci pour ces soirées toulousaines ! A mon **Victor**, à nos soirées d'intés. A **Clémence**, mon binome de PACES, merci pour ton soutien et pour nos soirées endiablées.

A **Hélène** alias Michelle, merci pour ces quatre années passées avec toi. A nos voyages, nos soirées et nos futures soirées. Merci pour ta gentillesse et ton aide. A nos thèses respectives !

A **MAH**, à notre stage aux médocs, à nos soirées, à boris brejcha. Merci pour toutes l'aide que tu m'as apporté.

A **Arnaud, Anthony, Marine, Chrystel**, merci d'avoir rendu ma venue dans le Nord plus agréable.

A la **Team Cardio**, Pierre, Alexis, Michel, Emilion, Louis, Thomas, Emma, Laura, Katell, Julien, JB et tous les autres, merci de m'avoir intégrée parmi vous. Mais surtout d'avoir accepté mes yeux, la réévaluation des IPP full dose et MERCI pour la ZYMA D !

Merci à **tous les pharmaciens** qui m'ont beaucoup apportés durant mon internat.



## Table des matières

Remerciements .....	4
Table des matières .....	8
Liste des tableaux.....	10
Liste des figures .....	11
Abréviations.....	12
Introduction.....	13
Introduction générale.....	13
Objectifs de notre travail.....	17
Patients et méthodes.....	18
1 Design de l'étude et recrutement des patients .....	18
2 Les questionnaires .....	18
2.1 : Échelle Numérique (EN) – Echelle Visuelle analogique (EVA).....	18
2.2 : Le questionnaire « <i>Beliefs about medicines</i> » adapté aux AOD.....	19
2.3 : Questionnaire de Girerd.....	20
3 Mesures quantitatives de l'adhésion .....	21
3.1 Le MPR .....	21
3.2 Le PDC.....	22
4 Recueil des données cliniques des patients .....	22
5 Analyses statistiques.....	23
Résultats.....	24
1 Description générale de la population .....	24
2 Résultats aux questions des différents questionnaires .....	25
2.1 EVA .....	25
2.2 BMQ adapté aux AOD.....	26

2.3	Questionnaire de Girerd .....	26
3	Résultats concernant les scores d'adhérence.....	27
4	Comparaison des réponses aux questionnaires selon la médiane du PDC .....	29
5	Analyse multivariée des facteurs associés à une plus faible adhésion médicamenteuse PDC < 90,3% .....	31
6	Modèle ciblé après analyse post-hoc .....	31
	Discussion .....	33
	Conclusion.....	40
	Références .....	41
	Annexe I .....	45
	Annexes II.....	46
	Annexe III .....	47
	Annexe IV .....	48
	Annexe V .....	49
	Annexe VI .....	50
	Annexe VII .....	53

# Liste des tableaux

Tableau I - Caractéristiques descriptives (démographiques, cliniques et médicamenteuses) des patients inclus.....	25
Tableau II - Résultats des réponses attribuées au questionnaire de l'EVA.....	25
Tableau III - Résultats des réponses attribuées au questionnaire Belief adapté aux AOD .....	26
Tableau IV - Résultats des réponses attribuées au questionnaire de Girerd .....	27
Tableau V - Caractéristiques descriptifs des patients et résultats obtenus selon les différents questionnaires en fonction de la médiane du PDC (90,3%).....	29
Tableau VI - Facteurs associés à un risque de plus mauvaise adhésion médicamenteuse selon la régression logistioque multivariée .....	31
Tableau VII - Variables prédictives suite à l'analyse post-hoc .....	32

# Liste des figures

Figure 1 : Questionnaire EVA adapté aux AOD .....	19
Figure 2 : Réglette visuelle EVA.....	19
Figure 3 : Questionnaire BMQ adapté aux AOD .....	20
Figure 4 : Questionnaire de Girerd (Assurance maladie) .....	21
Figure 5 : Répartition des PDC et MPR dans la population étudiée.....	28
Figure 6 - Répartition des résultats obtenus concernant les 3 variables étudiées en fonction du PDC médian 90,3% .....	32

# Abréviations

<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>AVK</b>	Anti vitamine K
<b>AOD</b>	Anticoagulants Oraux Directs
<b>BIPQ</b>	Brief Illness Perception Questionnaire
<b>BMQ</b>	Belief about Medicines Questionnaire
<b>CEE</b>	Cardioversion Électrique Externe
<b>DMI</b>	Dossier Médical Informatisé
<b>EN</b>	Échelle Numérique
<b>EVA</b>	Échelle Visuelle Analogique
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FA</b>	Fibrillation Atriale ou Auriculaire
<b>FANV</b>	Fibrillation Atriale Non Valvulaire
<b>IDE</b>	Infirmière Diplômée d'Etat
<b>IC</b>	Interval de Confiance
<b>HC</b>	Hospitalisation Conventiionnelle
<b>HTA</b>	Hypertention artérielle
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>MMAS</b>	Morisky Médication Adherence Scale-8
<b>MPR</b>	Médication Possession Ratio
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PDC</b>	Proportion of days covered

# Introduction

## Introduction générale

La fibrillation atriale aussi appelée fibrillation auriculaire (FA) fait partie des arythmies les plus communes. Elle est caractérisée par un rythme cardiaque irrégulier (non sinusal) se visualisant sur un électrocardiogramme par l'absence d'ondes P et souvent par la présence d'une tachycardie correspondant à un battement cardiaque rapide ( $> 100$  battements/minutes) (Annexe I). Cette activité électrique anarchique des oreillettes donne lieu à une contraction désordonnée et inefficace de celles-ci, exposant à une stase sanguine atriale et à la formation de thrombus pouvant être éjectés dans le système vasculaire [1].

En 2010, 33 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de cette pathologie cardiaque [2] dont environ 600 000 à 1 million de personnes en France. Sa prévalence augmente de façon constante avec l'âge, et 70% des patients concernés ont entre 65 et 85 ans. [3]. C'est en effet une pathologie qui affecte en majorité des sujets âgés qui sont par ailleurs très souvent polymédiqués, c'est-à-dire recevant plus de 5 traitements à prendre tous les jours [4]. Au cours de notre travail, seule la FA dite non valvulaire (FANV) est abordée, nous avons exclu les FA consécutives à la présence de valves mécaniques ou de rétrécissements mitraux modérés à sévères.

Quatre catégories de FA sont décrites. Elle est dite i- paroxystique lorsque l'arythmie dure entre 24 heures et moins de 7 jours (les symptômes à type de palpitations et d'essoufflements ne sont pas toujours ressentis), ii- persistante lorsque le rythme cardiaque n'est plus sinusal pendant une durée supérieure à 7 jours, iii- persistante de longue date si elle est présente depuis plusieurs années, iv- permanente lorsque le patient reste en arythmie malgré les différentes tentatives de retour en rythme sinusal [5].

Plusieurs alternatives thérapeutiques sont utilisées afin de permettre le retour en rythme sinusal i- la cardioversion pharmacologique par l'utilisation d'anti arythmiques tels que la flécaïne, la cordarone, et la propafénone ii- la cardioversion électrique par un choc électrique externe (CEE), iii- l'ablation par radiofréquence (source

de chaleur) ou cryoablation (source de froid) des foyers (veines pulmonaires et parties de l'oreillette) responsables de l'anarchie électrique [6]. En cas d'échec de la stratégie par contrôle du rythme cardiaque et afin d'atténuer les symptômes, une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque peut être instaurée à l'aide de bêta-bloquants, d'inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque, voire de digoxine [7]. Néanmoins, ces deux stratégies (rythme ou fréquence contrôle) présentent des objectifs thérapeutiques limités aux symptômes et n'impactent pas de façon significative la mortalité par complication cardiovasculaire.

Parmi les complications de la FA, la plus grave est la survenue d'évènements thromboemboliques, et plus particulièrement l'accident vasculaire cérébral (AVC). Ce risque est estimé à l'aide de l'échelle CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, qui pour une somme de facteurs de risque associe une probabilité de survenue d'évènement thrombo-embolique (Annexe II). Ainsi un patient ayant un score de 9 (tous les facteurs de risque) s'expose à un risque maximal de présenter un évènement thromboembolique au cours de l'année à venir (15%) en l'absence de traitement anticoagulant [7].

Afin de prévenir ce risque, un traitement continu par anticoagulant est admis efficace. La réduction du risque embolique grâce aux anticoagulants est d'environ 60%, soit le double de la protection conférée par des anti-aggrégants plaquettaires [8]. Ainsi durant de nombreuses années les anti vitamines K (AVK) ont été largement préconisés. Cette classe médicamenteuse comprend la coumadine, l'acénocoumarol et la fluindione. Il s'agit d'anticoagulants à action indirecte, inhibant l'activation au niveau hépatique de plusieurs facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X et les protéines C et S). Ainsi, par leur mécanisme d'action, les AVK nécessitent un certain temps avant d'exercer leur efficacité thérapeutique. La prescription d'AVK est associée à un suivi hématologique très étroit à l'aide d'un marqueur biologique, le temps de prothrombine qui est normalisé pour définir l'INR (International Normalized Ratio) [9]. L'INR des patients traités par un AVK doit être compris entre 2 et 3 pour satisfaire l'efficacité du traitement et éviter les risques hémorragiques qui constituent l'effet indésirable le plus redouté. De nombreux facteurs peuvent être à l'origine d'une perturbation de ce marqueur, notamment ceux liés à la prise d'autres médicaments ainsi que l'alimentation [10]. Ainsi, les patients dont l'INR n'est pas dans la cible souhaitée s'exposent soit à un risque hémorragique si sa valeur est supérieure à 3 ou thrombotique si elle est inférieure à 2. Plusieurs études montrent par ailleurs que l'INR des

patients serait correct dans environ 50% des contrôles effectués [11]. L'efficacité des AVK a été établie, néanmoins ils sont à très haut risque hémorragique mais disposent d'antidotes : le PPSB (mélange de plusieurs facteurs de coagulation) et la vitamine K [12].

En 2012, dans le but d'offrir une alternative aux anti-vitamines K, la mise sur le marché des anticoagulants oraux directs (AOD) a révolutionné la prise en charge de la FA. D'une part, la marge thérapeutique plus large a permis de s'affranchir, non sans appréhension, de la nécessité d'un suivi thérapeutique pharmacologique systématique. D'autre part, ils offrent dans la prévention du risque d'AVC lié à la FANV une protection supplémentaire d'environ 20% par rapport aux AVK, tout en maîtrisant le risque de saignements majeurs [13][14]. Par ailleurs, ils ont également l'avantage de présenter beaucoup moins d'interactions médicamenteuses [15].

Sur le plan pharmacologique, ils ciblent certains facteurs de la coagulation empêchant la formation de caillot. Les AOD sont au nombre de 3 en France : i- l'apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) : anti facteur Xa, dont la prise est bi-quotidienne, ii- le rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) : anti facteur Xa, à prendre une fois par jour, iii- le dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) : un anti thrombine, dont la prise est bi-quotidienne [16]. Une adaptation de la posologie s'impose selon la fonction rénale, l'âge et le poids du patient. Ainsi, plusieurs dosages sont disponibles permettant d'ajuster au mieux la prescription d'AOD (Annexe III). A ce jour seul le Pradaxa<sup>®</sup> dispose d'un antidote spécifique en cas d'événement hémorragique, le praxbind<sup>®</sup> : anticorps monoclonal qui neutralise le dabigatran.

De par l'ensemble de ces propriétés, dans la prévention des risques thrombotiques de la FA, et à l'exception des contre-indications formelles, les AOD sont désormais recommandés en première intention selon les recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) [5], mais aussi américaine [17]. Les AOD se sont donc progressivement imposés. Cependant leur simplicité d'utilisation expose à un risque de banalisation du traitement, et à un risque plus élevé de déficit d'adhésion médicamenteuse. D'après les premières études sur la thématique, près d'un patient sur quatre ne prendrait pas son traitement de façon optimale et présenterait un déficit d'adhésion thérapeutique, définie comme une administration d'AOD inférieure à 80% des prises prévues [18]. La FA fait partie des maladies définies comme chroniques, plusieurs études ont montré que dans ce contexte, et au fil du temps, les patients ne prennent plus correctement leurs traitements [19].



Deux dimensions complémentaires définissent et caractérisent l'adhésion médicamenteuse : i-la persistance qui correspond à la durée pendant laquelle le patient prend son traitement, et ii- l'implémentation qui traduit la façon dont le patient persistant administre et gère son traitement au fil du temps [20].

Une adhésion médicamenteuse rigoureuse au traitement par un AOD est indispensable. D'un point de vue individuel pour limiter la morbi-mortalité de la FA, mais aussi collectif pour réduire le coût financier élevé qui pèse sur le système de soins, des conséquences de la FA, notamment l'AVC qui représente la première cause de handicap acquis chez l'adulte en France [21]. Bien que la majorité des données actuelles associant non adhésion et morbidité proviennent du recul sur les AVK [22] [23], il a été récemment montré que toute réduction de 1% d'adhésion thérapeutique (estimée par le Medication Possession Ratio ; MPR) était associée à un risque accru d'environ 3% (1%–5%) de la survenue d'AVC [24]. Cette donnée se traduit par un risque d'AVC multiplié par deux chez des patients identifiés comme non adhérent. L'identification de ces patients non adhérents représente donc un challenge critique à la fois pour le pharmacien clinicien, et les prescripteurs les prenant en charge.

Afin de déterminer l'adhésion médicamenteuse des patients, plusieurs méthodes sont disponibles.

D'une part, les méthodes dites « directes » principalement basées sur des dosages de principes actifs (urinaires ou plasmatiques) ou de marqueurs biologiques. Ces techniques de dosages sont coûteuses et nécessitent un prélèvement biologique chez les patients.

D'autre part, des méthodes dites « indirectes » qui sont plus largement utilisées. Ces méthodes comprennent des techniques subjectives par la réalisation de questionnaires spécifiques standardisés dont le Morisky ou Médication Adherence Scale-8 (MMAS-8) (Annexe IV) et le Girerd (Patients et Méthodes. Section 2.3) [25] composés de 8 et 6 items respectivement. Elles comprennent également des techniques sur des critères objectifs de dispensation pharmaceutique afin d'établir des calculs d'adhésion comme le Médical Possession Ratio (MPR) et le nombre de jours couverts par le médicament (Proportion of days covered, développé par les anglo-saxons ou PDC) et enfin l'utilisation de piluliers électroniques principalement utilisés lors d'études cliniques (Patients et Méthodes. Section 3).

Ces deux méthodes (indirectes et directes) sont complémentaires et permettent d'estimer au mieux l'adhésion des patients. Néanmoins les méthodes indirectes sont les plus appropriées pour étudier des cohortes importantes de patients. [26]

## Objectifs de notre travail

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'adhésion médicamenteuse des patients souffrant de FA et traités par un AOD dans la prévention du risque thromboembolique au sein de deux services de cardiologie du CHU d'Amiens-Picardie, dans le cadre d'une activité quotidienne de pharmacie clinique. Le gold standard retenu de l'adhésion est le calcul du PDC, de part sa nature objective, quantitative, et sa capacité à éviter les surestimations d'adhésion (>100%) que peut retrouver le MPR. De façon descriptive, le calcul du MPR est également effectué. De façon complémentaire l'adhésion médicamenteuse est également évaluée par le questionnaire de l'assurance maladie basé sur le score de Girerd, et le Belief adapté aux AOD. Parallèlement, nous évaluerons l'intérêt de l'Echelle Visuelle Analogique ou Echelle Numérique (EVA/EN Adhésion). (Patients et Méthodes. Section 2).

Les objectifs secondaires concerneront, d'une part, le bénéfice prédictif d'une échelle numérique de l'adhésion des patients, d'autre part l'existence de critères cliniques prédictifs d'une bonne ou mauvaise adhésion médicamenteuse afin de mettre en place des mesures correctives qui pourraient favoriser l'adhésion.

# Patients et méthodes

## 1 Design de l'étude et recrutement des patients

Une étude (Obsaod), prospective sur dossier, monocentrique, non interventionnelle, a été conduite au cours des années 2020-2021, sur une période de 10 mois. Les sujets ont été recrutés dans deux services du CHU Amiens-Picardie, d'une part, le service de cardiologie dévolu aux hospitalisations conventionnelles (HC), d'autre part, le service de rythmologie.

Seuls les patients traités par un AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) dans le cadre d'une FA et automnes dans la prise de leur traitement ont été inclus.

Les patients présentant les critères suivants ont été exclus de l'étude : i- la prescription d'AOD est consécutive à la survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, ii- la prise du traitement est dépendante d'autrui (aidant, infirmier libéral et patients institutionnalisés), iii- le traitement anti thrombotique repose sur les AVK.

Chaque patient éligible a bénéficié d'un entretien avec l'interne en pharmacie, dans le cadre de son activité de conciliation, afin de répondre aux différents questionnaires et permettre ainsi une évaluation individuelle de leur adhésion à leur traitement anti-coagulant.

## 2 Les questionnaires

### 2.1 : Échelle Numérique (EN) – Echelle Visuelle analogique (EVA)

Le questionnaire, composé de 8 questions (Figure 1), permet aux patients de réaliser une évaluation sur leur adhésion thérapeutique concernant leur AOD, ainsi que leur ressenti concernant le bénéfice-risque de ce traitement. Le choix des questions a été effectué par consensus de deux pharmaciens cliniciens et deux cardiologues experts. Le questionnaire a pour objet de trouver des facteurs explicatifs ou prédictifs d'une mauvaise adésion, évaluée par le PDC. Il est inspiré des méthodes d'évaluation de la douleur : Echelle Numérique (EN) et l'Echelle Visuelle Analogique (EVA). Ces

échelles sont considérées comme fiables et reproductibles pour l'évaluation de la douleur chronique et aiguë [20][21]. L'utilisation d'EVA pour évaluer plus finement l'adhésion thérapeutique a déjà été proposée pour d'autres thérapeutiques que les AOD [28][29]. Pour chacune des questions, le patient attribue une valeur comprise entre 0 et 10. Une forte adhésion à l'affirmation est associée à la note de 10 et inversement (figure 1). Afin de permettre à certains patients en difficulté de compréhension, une règlette visuelle a été utilisée. (Figure 2). L'utilisation ou non de cette règlette n'a pas été prise en compte dans les résultats. Lors de l'entretien le patient a été informé que les questions suivantes ne concernaient que leur anticoagulant oral.

Le traitement anticoagulant :

- ✓ est utile pour moi
- ✓ est toxique pour moi
- ✓ est plus utile que toxique
- ✓ est facile d'accès (renouvellement ordonnance)
- ✓ a une administration (orale) facile à réaliser.
- ✓ est un traitement que je n'oublie jamais de prendre quotidiennement.
- ✓ est un traitement que je prends systématiquement tous les jours, à heure définie.
- ✓ est un traitement que je n'oublie jamais de prendre lors d'évènements spécifiques (dîner, vacances, déplacements)

**Figure 1 : Questionnaire EVA adapté aux AOD**



**Figure 2 : Règlette visuelle EVA**

## 2.2 : Le questionnaire « *Beliefs about medicines* » adapté aux AOD

Le *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) est utilisé dans le domaine de la psychologie [30]. Ce questionnaire permet de connaître le ressenti et les croyances du patient vis-à-vis de son traitement, et par la même d'identifier les causes d'une mauvaise adhésion médicamenteuse. Il est établi qu'une vision positive de son traitement est associée à une meilleure adhésion [31]. Nous avons adapté ce questionnaire pour

évaluer les éléments psychologiques qui caractérisent l'adhésion aux AOD (Figure 3).. Il est composé de 10 questions. Les réponses possibles suivent une échelle de Likert à 5 points : Tout à fait d'accord ; En accord ; Incertain ; Désaccord et Tout à fait en désaccord. Afin de pouvoir effectuer les calculs statistiques, les réponses qualitatives ont été recodifiées en variables quantitatives de -2 (tout à fait en désaccord) à +2 (tout à fait d'accord).

- 1- *Ma santé dépend actuellement de mon médicament anticoagulant fluidifiant le sang*
- 2- *Prendre un médicament anticoagulant fluidifiant le sang m'inquiète*
- 3- *Ma vie serait impossible sans mon médicament anticoagulant fluidifiant le sang*
- 4- *Sans mon médicament anticoagulant fluidifiant le sang, je serais très malade*
- 5- *Je m'inquiète parfois des effets à long terme de mon médicament anticoagulant fluidifiant le sang*
- 6- *Mon traitement anticoagulant fluidifiant le sang est un mystère pour moi*
- 7- *Ma santé dans le futur dépendra de mon médicament anticoagulant fluidifiant le sang*
- 8- *Mon traitement anticoagulant fluidifiant le sang perturbe ma vie*
- 9- *Je crains parfois de devenir trop dépendant de mon médicament anticoagulant fluidifiant le sang*
- 10- *Mon médicament anticoagulant fluidifiant le sang me protège des conséquences de ma maladie*

**Figure 3 : Questionnaire BMQ adapté aux AOD**

### **2.3 : Questionnaire de Girerd**

Ce questionnaire a été conçu en 2001 afin d'évaluer l'observance des patients atteints d'hypertension artérielle (HTA) [32]. Il est désormais utilisé en pratique quotidienne par les professionnels de santé dans le but de dépister les patients non-observants, il est par ailleurs recommandé par l'assurance maladie. Le Girerd est composé de 6 questions à choix de réponse binaire : oui (1) ou non (0) (Figure 4). Il permet de catégoriser l'observance selon 3 niveaux : i- bonne observance (0 oui) ; ii- problèmes d'observance minimales (1 ou 2 oui) et iii- mauvaise observance (> 3 oui). Dans la présente étude, les questions ont été réorientées vers le traitement anticoagulant du patient.

1. Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament?
2. Depuis la dernière consultation, avez vous été en panne de médicament ?
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle?
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous joue des tours?
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien?
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre?

**Figure 4 : Questionnaire de Girerd (Assurance maladie)**

### 3 Mesures quantitatives de l'adhésion

La détermination quantitative de l'adhésion médicamenteuse des patients a été réalisée grâce à deux indicateurs objectifs, à savoir le *Medication Possession Ratio* (MPR) et le *Proportion of Days Covered* (PDC). Ces derniers se basent sur les données de dispensations des médicaments réalisées par les pharmaciens. Pour recueillir ces données sur une période d'un an, les officines fréquentées ont été contactées téléphoniquement. Pour chaque patient, les délivrances d'AOD (quantités et dates) ont été renseignées. Parallèlement, la quantité de traitement requise par la prescription pour chaque patient au cours de cette période, a été déterminée. La période utilisée pour le calcul était individualisée, et limitée à un an pour la majorité des cas. La borne inférieure correspondait à la première date de dispensation collectée, et la borne supérieure à la date de dispensation de la dernière délivrance. Ce choix permet de limiter l'influence des bords, et des arrêts thérapeutiques volontaires, comparativement à des dates fixes. Il ne permet toutefois pas de s'affranchir de certains biais comme le stock de réserve initial du patient, de dispensation du médicament non administré, ou du nomadisme pharmaceutique non détecté. L'impact de ces biais est considéré partiellement compensable par le nombre de patients et la couverture de large période de dispensation [33][34].

#### 3.1 Le MPR

Il correspond au ratio entre le nombre de jours de traitement délivré par le pharmacien sur une période donnée et le nombre total de jours au cours de la même période. Il est exprimé en pourcentage et n'a pas de limite en théorie. Cependant, plusieurs

patients renouvellent plus souvent que nécessaire leurs traitements et dépassent un ratio de 100%, ce qui a conduit certains auteurs à proposer des calculs modifiés notamment en rajoutant une limite maximale de 100% [35]. L'adhésion exacte de cette catégorie de patient reste difficilement évaluable sans recourir à des méthodes intrusives comme les piluliers électroniques.

$$\text{MPR} = (\text{nombre de jours de traitements délivrés} / \text{nombre de jours de la période d'intérêt})$$

### 3.2 Le PDC

Il est défini comme le ratio, exprimé en pourcentage, entre le nombre de jours couverts par la dispensation d'une spécialité médicamenteuse, et le nombre de jours à couvrir par le patient sur une période donnée. L'expression en jours de traitement à l'intérieur d'une période, plutôt qu'en quantité, a deux conséquences majeures : i- il ne peut pas dépasser 100%, ii- les périodes non couvertes entre deux dispensations ne peuvent pas être compensées par des dispensations ultérieures [35].

$$\text{PDC} = (\text{Nombre de jours où le patient a été « couvert » par son traitement} / \text{nombre de jours de la période donnée})$$

## 4 Recueil des données cliniques des patients

Plusieurs données ont été collectées à l'aide du Dossier Médicale Informatisé (DMI) : âge, sexe, spécialité d'AOD avec laquelle le patient est traité, posologie, antécédents médicaux afin de calculer le  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ . La présence d'une ablation de la FA ; par cryoablation ou radiofréquence, le nombre de traitements prescrits au moment de l'entretien et le port d'une carte AOD (Annexe V), ont été renseignés. Cette carte AOD est présente au sein des boîtes de médicaments et peut être remise par un praticien lors de l'instauration du traitement.

Lors de l'entretien avec les patients, ont été renseignés : i- l'utilisation d'un pilulier ii- la connaissance du nom du traitement anticoagulant, iii- la survenue d'effets indésirables hémorragiques tels que les épistaxis, hématomes, saignements de gencives, les hématuries, rectorragies et hémoptysies. Ces effets indésirables ont été catégorisés en variables quantitatives selon les groupes suivants : i : Aucun (codé 0) ; ii – Mineurs (codé 1) : Hématomes, épistaxis et saignements de gencives ; iii- intermédiaires

(codé 2) : rectorragies, hématuries et iii- majeurs (codé 3) : hémorragies digestives et intracrâniennes.

## 5 Analyses statistiques

Concernant les statistiques descriptives de la population, les données quantitatives sont présentées en moyennes, écart-types, médianes, minimum-maximum, tandis que les données qualitatives en fréquences et en valeurs absolues.

La description cible : d'une part la population totale, d'autre part les populations distinguées à partir de la médiane du PDC. La valeur seuil de 80 % du PDC, habituellement utilisée pour comparer les patients considérés comme non adhérents des patients adhérents n'a pas été retenue car elle est trop éloignée de la médiane (90.3 %), et l'analyse de sensibilité l'exploitant ne s'est pas avérée contributive.

Les comparaisons univariées entre les groupes sont réalisées par un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives, et par un test du Khi2 pour les variables qualitatives. Pour ces dernières, la présentation du test de Fisher ne s'est pas avérée nécessaire en raison des effectifs suffisants pour l'applicabilité du test de Khi-2. Dans le groupe des patients avec un PDC supérieur ou égal à la médiane, les paramètres associés avec une significativité  $\alpha < 0.10$  ont été inclus dans une analyse multivariée reposant sur une régression logistique. La régression a été appliquée en utilisant un modèle descendant ou ascendant, et en employant un test de rapport de vraisemblance. Pour les différents tests, un seuil de significativité  $p < 0,05$  a été retenu comme significatif, sans correction de Bonferroni en raison de la nature exploratoire du travail.

Suite à l'analyse primaire, afin de repérer des effets non linaires, une analyse post-hoc a été effectuée en binarisant les réponses aux questionnaires (EN, BMQ, et Girerd) et en regroupant les réponses les plus fréquentes dans le groupe avec une bonne adhésion dont le PDC  $\geq 90,3\%$ .



# Résultats

## 1 Description générale de la population

Au total, 108 patients ont été suivis lors d'entretien pharmaceutique standardisé entre juin 2020 et mars 2021, dont 34 hospitalisés dans le service de Cardiologie HC et 74 en rythmologie.

Le profil de ces patients hospitalisés est celui attendu et est détaillé dans le Tableau 1. Synthétiquement, l'âge moyen des patients est de  $70,3 \pm 7$  ans avec une médiane de 71,5 ans, 66 (61%) sont des hommes. Le score moyen du CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc est de  $3,5 \pm 1,8$ . Parmi les patients, 18 (17%) ont été victimes d'un AVC et 72 (67%) ont bénéficié d'une ablation de leur FA. Le nombre moyen de médicaments prescrits par patient est de  $7,4 \pm 3,4$ , le nombre maximal de médicaments est de 18. La moitié des patients inclus utilisent un pilulier.

Concernant le traitement par AOD reçu, 13 patients sont traités par dabigatran (Pradaxa®) (12%), 27 par rivaroxaban (Xarelto®) (25%) et 68 par apixaban (Eliquis®) (63%). Au total, 92 patients (85 %) reçoivent un AOD à pleine dose. Par ailleurs, 96 malades (90%) ont été en capacité de citer le nom de leur AOD lors de l'entretien et 66 sont en possession d'une carte AOD (61%).

Une majorité de patients, à savoir 65, n'a pas déclaré de saignement (60%). Les saignements mineurs (à type de saignements de gencives, des épistaxis et hématomes) sont déclarés par 39 des patients (36%). Seules 3 personnes ont souffert de saignements considérés comme intermédiaires (2,8%); rectorragies et hématuries, et aucun n'a présenté d'antécédents de saignement majeurs.

**Tableau I - Caractéristiques descriptives (démographiques, cliniques et médicamenteuses) des patients inclus**

AVC= Accident Vasculaire Cérébral ; AOD= Anticoagulants Oraux Directs ; FA= Fibrillation Atriale ; CHA2-DS2-VASc : score de risque d'AVC

Caractéristiques généraux	n	% ou m±SD	[Q1;Q3]	(min;max)	n manquant
<b>Age (années)</b>		70±8,7	[65;67,7]	(50;88)	0
<b>Sexe</b>					
<i>Homme</i>	66	61			0
<b>Score CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc (maximum 9)</b>		3,5±1,8	[2;5]	(0;7)	1
<b>Nombre de traitements</b>		7,4±3,4	[5;9]	(2;18)	1
<b>Antécédents d'AVC</b>	18	17			1
<b>Utilisation d'un pilulier</b>	55	50			1
<b>Ablation de FA</b>	72	67			1
<b>Saignements</b>					0
<i>Aucun</i>	65	60			
<i>Mineurs</i>	39	36			
<i>Intermédiaires</i>	3	2,8			
<b>Caractéristiques concernant l'AOD</b>					
<b>AOD prescrits</b>					0
<i>Dabigatran (Pradaxa®)</i>	13	12			
<i>Rivaroxaban(Xarelto®)</i>	27	25			
<i>Apixaban(Eliquis®)</i>	68	63			
<b>Posologie pleine dose</b>	92	85			0
<b>Médicament en 2 prises</b>	81	75			
<b>Connaissance du nom de l'AOD</b>	96	90			1
<b>Port de la carte AOD</b>	66	61			1

## 2 Résultats aux questions des différents questionnaires

### 2.1 EVA

A l'aide de l'échelle numérique et de la règlette, les patients ont majoritairement attribué une note comprise entre 8 et 10 pour l'ensemble des questions positives sur le traitement, incluant la vision d'utilité, de bénéfice/risque, de facilité d'approvisionnement, de facilité et de respect de l'administration (Tableau II). La question 2 à cotation négative envers le traitement (toxicité) se voit quant à elle attribuer la note moyenne de 2,2±1,8. (Tableau II)

**Tableau II - Résultats des réponses attribuées au questionnaire de l'EVA**

Caractéristiques selon le questionnaire EVA n= 108	m±SD	[Q1;Q3]	(min;max)
<i>EVA utilité</i>	8,7±1,7	[8 ;10]	(0 ;10)
<i>EVA toxicité</i>	2,2±1,8	[1 ;3]	(0 ;8)
<i>EVA Bénéfice/Risque</i>	8±1,8	[7 ;9]	(0 ;10)
<i>EVA approvisionnement (renouvellement d'ordonnance)</i>	9,9±0,6	[10 ;10]	(5 ;10)
<i>EVA administration orale</i>	9,8±0,8	[10 ;10]	(3 ;10)
<i>EVA prise quotidienne sans oublis</i>	9,6±0,8	[9 ;10]	(7 ;10)
<i>EVA prise à heure défini</i>	9,1±1,1	[4 ;10]	(9 ;10)
<i>EVA sans oubli lors de vacances ou sorties</i>	9,6±0,9	[10 ;10]	(4 ;10)

## 2.2 BMQ adapté aux AOD

De façon similaire aux questionnaires utilisant l'échelle numérique, le BMQ retrouve l'image positive qu'ont les patients vis-à-vis de leur traitement anticoagulant. Les patients sont majoritairement tout à fait en accord ou simplement en accord sur le fait que i- leur santé actuelle dépend de leur traitement par AOD ( $1,8 \pm 0,7$ ), ii- leur vie serait impossible sans traitement ( $0,9 \pm 0,7$ ), iii- sans traitement ils seraient très malades ( $1,2 \pm 0,7$ ), iv- leur vie future dépendra de la prise du traitement ( $1 \pm 0,9$ ) et v- l'AOD les protègent des conséquences de leur maladie ( $1,2 \pm 0,9$ ). (Tableau III)

A l'inverse, concernant les craintes autour de leur AOD, les patients sont majoritairement tout à fait en désaccord ou en désaccord concernant i- l'inquiétude de la prise d'un AOD ( $-1,4 \pm 0,9$ ), ii- l'inquiétude de la prise au long cours de ce traitement ( $-1,3 \pm 1$ ), la prise de ce traitement est un mystère pour eux ( $-1,1 \pm 1,2$ ), la perturbation de leur vie ( $-1,3 \pm 1$ ) et la peur d'une dépendance ( $-1,4 \pm 0,7$ ). (Tableau III)

\* -2 : Tout à fait en désaccord ; -1 : Désaccord ; 0 : incertain ; 1 : En accord ; 2 ; Tout à fait en accord

**Tableau III - Résultats des réponses attribuées au questionnaire Belief adapté aux AOD**

Questionnaire BMP spécifique* n=101	m±SD	[Q1;Q3]	(min;max)
Santé actuelle dépend de l'AOD	1,8±0,7	[1 ;2]	(-1 ;2)
Inquiétude	-1,4±0,9	[-2 ;-1]	(-2 ;1)
La vie impossible sans AOD	0,9±0,7	[0 ;1]	(-1 ;2)
Sans AOD patient serait très malade	1,2±0,7	[1 ;2]	(-1 ;2)
Inquiétude au long cours de l'AOD	-1,3 ± 1	[-2 ;1]	(-2 ;2)
Mystère de la prise d'AOD	-1,1±1,2	[-2 ;-1]	(-2 ;2)
Futur dépendra de la prise d'AOD	1±0,9	[1 ;2]	(-2 ;2)
AOD perturbe la vie du patient	-1,3±1	[-2 ;1]	(-2 ;2)
Crainte dépendance AOD	-1,4±0,7	[-2 ;1]	(-2 ;2)
AOD protège des conséquences de la FA	1,2±0,9	[1 ;2]	(-2 ;2)

## 2.3 Questionnaire de Girerd

Aucun patient n'a oublié la prise de son traitement le matin de l'hospitalisation et n'arrête son traitement par AOD lorsqu'il se sent mieux. Cinquante-sept malades avouent avoir déjà pris leur traitement en retard de l'heure habituelle (53%) et 23 considèrent avoir trop de comprimés à prendre (21%).

Selon la somme des différentes réponses au questionnaire Girerd, 39 patients ont une bonne observance (36%), 58 personnes ont des problèmes minimes d'observance (54%), et seulement 2 patients ont une mauvaise observance (1,9%).

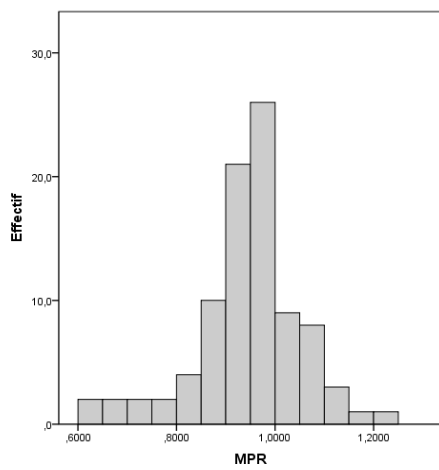
**Tableau IV - Résultats des réponses attribuées au questionnaire de Girerd**

Questionnaire Girerd n =99	N « oui » (%)
<i>Oubli du comprimé le matin même</i>	0
<i>Panne de médicament</i>	1(0,9)
<i>Prise en retard de l'heure habituelle</i>	57(53)
<i>Oubli car mémoire jour des tours</i>	4(3,7)
<i>Arrêt si le patient se sent en bonne santé</i>	0(0)
<i>Trop de comprimés à prendre</i>	23(21)
<b>Somme Girerd</b>	
0 : Bonne observance	39 (36)
1 et 2 : Problème minime d'observance	58(54)
3 : Mauvaise observance	2(1,9)

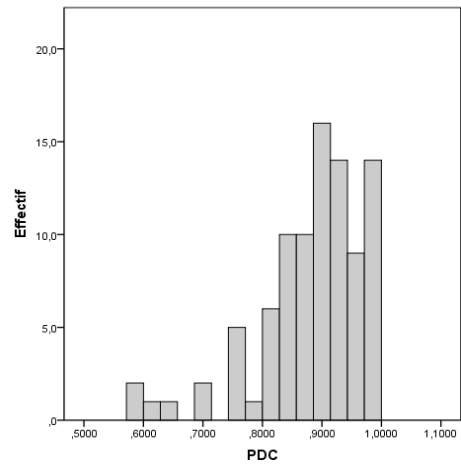
### 3 Résultats concernant les scores d'adhérence

Les données de dispensation ont été disponibles pour 91 patients pour lesquels les calculs du MPR et PDC ont pu être possibles. La période couverte pour ces mesures était en moyenne de  $347 \pm 49$  jours avec un minimum de 113 jours et un maximum à 428 jours.

Parmi eux, 83 ont un MPR supérieur à 80 (87,9%) et le MPR moyen de cette population est élevé à  $95 \pm 11\%$ . Concernant le PDC, moins sujet à la surestimation de l'adhérence, 79 patients (86,8%) ont un PDC > 80%. Le PDC possède une moyenne de  $88 \pm 9,2\%$  et une médiane de 90,3%. Le détail de la distribution des MPR et des PDC dans la population étudiée est montrée dans la figure 5, et permet d'appréhender la répartition gaussienne et la problématique de patients renouvelant de façon trop rapprochée leur prescription.



**A : PDC**



**B : MPR**

**Figure 5 : Répartition des PDC et MPR dans la population étudiée**

*Effectifs de patients ayant obtenu un PDC ou MPR fonction du PDC ou MPR*

## 4 Comparaison des réponses aux questionnaires selon la médiane du PDC

**Tableau V - Caractéristiques descriptifs des patients et résultats obtenus selon les différents questionnaires en fonction de la médiane du PDC (90,3%)**

AOD : Anticoagulants Oraux Directs, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, BMP : Belief about Medicines Questionnaire, EVA : Echelle Visuelle Analogique, SD : Standard déviation,

	PDC < 90,3% (n=43)	PDC ≥ 90,3% (n=48)	
Caractéristiques généraux	n (%) ou m±SD	n (%) ou m±SD	p value
Age (années)	72±9	69±8	0,152
Sexe			
Homme	25(58)	31(65)	0,528
Score CHA <sub>2</sub> -DS <sub>2</sub> -VASc (maximum 9)	3,7±1,7	3,5±1,7	0,585
Nombre de traitements	7±2,8	7,6±3,4	0,462
Antécédents d'AVC	6(14)	10(21)	0,392
Utilisation d'un pilulier	22(51)	26(54)	0,774
Ablation de FA	31(72)	31(65)	0,445
Saignements			
Aucun	24(56)	30(63)	0,519
Mineurs	18(42)	17(35)	
Intermédiaires	1(2)	1(2)	
Caractéristiques concernant l'AOD			
AOD prescrits			0,046*
Dabigatran (Pradaxa®)	5(12)	5(10)	
Rivaroxaban(Xarelto®)	7(16)	10(40)	
Apixaban(Eliquis®)	31(72)	25(50)	
Posologie pleine dose	37(80)	43(90)	0,605
Médicament en 2 prises	36(84)	29(60)	0,014*
Connaissance du nom de l'AOD	38(88)	42(81)	0,899
Port de la carte AOD	29(67)	25(52)	0,136
Caractéristiques selon les questionnaires			
<b>Questionnaire EVA /EN</b>	(n=43)	(n=48)	
EVA/EN utilité	8,8±1,2	8,6±1,2	0,402
EVA/EN toxicité	2,1±1,5	2,2±2	0,753
EVA/EN Bénéfice/Risque	8,1±1,1	8,3±1,2	0,405
EVA/EN approvisionnement	9,8±0,5	9,9±0,7	0,332
EVA/EN administration orale	9,7±1,2	9,8±0,5	0,583
EVA/EN prise quotidienne sans oubli	9,7±0,6	9,8±0,8	0,746
EVA/EN prise à heure défini	9,2±1,1	9±1,2	0,384
EVA/EN sans oubli lors de vacances ou sorties	9,6±0,8	9,7±0,7	0,422
<b>Questionnaire BMP spécifique *</b>	(n=42)	(n=43)	
Santé actuelle dépend de l'AOD	1,4±0,6	1,2±0,6	0,086
Inquiétude	-1,6±0,9	-1,4±1	0,114
La vie impossible sans AOD	0,9±0,8	1±0,7	0,712
Sans AOD patient serait très malade	1,2±0,8	1,1±0,7	0,607
Inquiétude au long cours de l'AOD	-1,3±1	-1,4±0,9	0,817
Mystère de la prise d'AOD	-1,1±1,2	-1±1,2	0,453
Futur dépendra de la prise d'AOD	1±0,8	0,9±0,9	0,755
AOD perturbe la vie du patient	-1,3±1	-1,3±1	0,706
Crainte dépendance AOD	-1,3±0,8	-1,5±0,7	0,14
AOD protège des conséquences de la FA	1±1	1,4±0,8	0,107
* -2 : Tout à fait en désaccord ; -1 : Désaccord ; 0 : incertain ; 1 : En accord ; 2 ; Tout à fait en accord			
<b>Questionnaire Girerd</b>	(n=41)	(n=42)	
Oubli du comprimé le matin même	0(0)	0(0)	1
Panne de médicament	0(0)	0(0)	1
Prise en retard de l'heure habituelle	22(54)	27(56)	0,328
Oubli car mémoire jour des tours	1(2)	1(2)	0,986
Arrêt si le patient se sent en bonne santé	0(0)	0(0)	1
Trop de comprimés à prendre	9(22)	11(23)	0,654
Somme Girerd			
0 : Bonne observance	18(44)	13(27)	0,223
1 et 2 : Problème minime d'observance	14(33)	19(40)	
3 : Mauvaise observance	9(21)	10(21)	

A partir du PDC médian, arrondi à 90,3%, les patients ont été répartis en deux groupes, soit 43 et 48 patients respectivement. Les trois patients avec un PDC égal à la médiane ont été répartis arbitrairement dans le groupe des patients avec une adhérence élevée. Les caractéristiques cliniques (âge, sexe, antécédents, CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc, saignements) sont similaires entre les deux groupes. En particulier, les tendances d'association entre PDC  $\geq$  90,3 et l'âge, ainsi que les antécédents de saignements ne sont pas significatives (Tableau V).

Parmi les caractéristiques du traitement AOD, seuls les paramètres ayant une différence significative entre les deux groupes sont : i- être traité par un AOD à prise biquotidienne ( $p=0,014$ ), ii- la spécialité prescrite ( $p=0,046$ ). Ces résultats sont présentés dans le Tableau V. Certains facteurs qui auraient pu être attendus comme associés à une meilleure adhésion n'apparaissent pas significatives dans notre cohorte. C'est le cas de l'usage d'un pilulier (54% et 51% respectivement), la connaissance du nom de l'AOD (81 et 88% respectivement), et la possession d'une carte d'AOD (52% et 67%, respectivement). En raison de la nature rétrospective, il n'est cependant pas possible de supprimer les interférences évidentes qui peuvent exister entre adhésion, et souhait de mesure correctrice.

Concernant les questionnaires subjectives, entre les deux groupes de patients, aucune différence significative n'est notée dans les réponses attribuées. Seule la première question du BMQ portant sur la dépendance de la santé du patient envers son AOD, semble montrer une légère tendance, mais avec une association inverse à celle attendue. ( $1,4 \pm 0,6$  contre  $1,2 \pm 0,6$ ,  $p=0,086$ ).

## 5 Analyse multivariée des facteurs associés à une plus faible adhésion médicamenteuse PDC < 90,3%

**Tableau VI - Facteurs associés à un risque de plus mauvaise adhésion médicamenteuse selon la régression logistique multivariée**

Variable prédictive	OR	IC 95%	p value
BMQ santé actuelle dépend de l'AOD (par un point)	0,517	0,246-1,085	0,081
Posox2j	0,226	0,077-0,663	0,007

L'OR représenté montre l'association, après ajustement, entre le paramètre étudié et un PDC  $\geq 90,3$ . Ainsi l'association avec une moins bonne adhérence se traduit par des intervalles de confiances des Odd Ratio inférieur à 1.

Selon la régression logistique multivariée, les facteurs qui pourraient être prédictifs d'une moindre adhésion médicamenteuse aux AOD sont le fait de répondre aux questions suivantes du BMQ et la posologie en deux prises par jour.

Que le modèle soit réalisé de façon ascendante ou descendante à partir de paramètres associées en univarié au moins à  $p < 0,10$ , aboutit dans les deux cas à un modèle limité à la posologie en 2 fois par jour comme seul paramètre associé de façon significative avec un PDC  $\geq 90,3$ .

## 6 Modèle ciblé après analyse post-hoc

Au vu d'une tendance non linéaire entre les réponses aux questionnaires et le PDC, il a été décidé de réaliser une analyse post-hoc, en binarisant les variables de réponses aux questionnaire avec regroupements des réponses surreprésentés dans le groupe avec PDC  $\geq 90,3$ . Les trois variables prédictives d'une moins bonne adhésion sont : i- avoir répondu une note autre que 8 ou 9 au questionnaire EVA, ii- la prise d'un AOD de façon biquotidienne et iii- ne pas répondre être en accord sur le fait que leur santé actuelle dépende de la prise d'un AOD (ce qui inclus avoir répondu tout à fait d'accord). Ces facteurs ont une prédiction de 67%. L'ensemble des réponses formulées par les patients aux différents questionnaires, classées selon la médiane du PDC, est disponible en Annexe VI et VII.

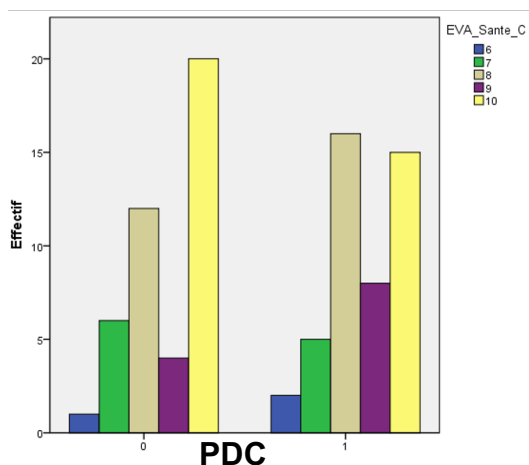


**Tableau VII - Variables prédictives suite à l'analyse post-hoc**

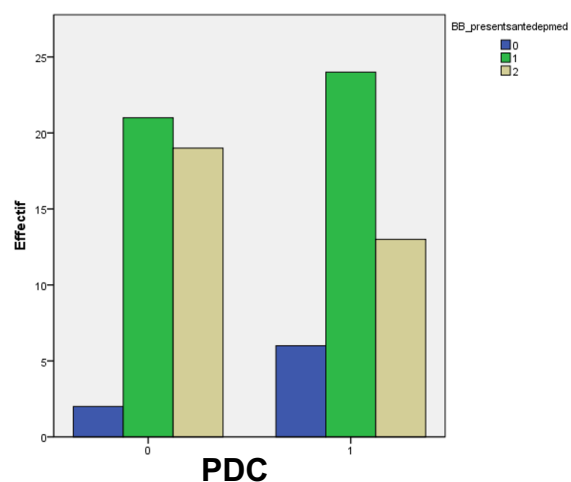
Variable prédictive	$\alpha$	OR	IC 95%	p value
EVA santé 8-9	0,901	2,462	0,884-6,857	0,085
BMQ santé actuelle dépend de l'AOD	1,839	6,291	1,675-23,634	0,006
Posox2j	-1,698	,183	0,059-0,570	0,003

L'OR représenté montre l'association, après ajustement, entre le paramètre étudié et un PDC  $\geq 90,3$ . Ainsi l'association avec une moins bonne adhérence se traduit par des intervalles de confiances des Odd Ratio inférieur à 1.

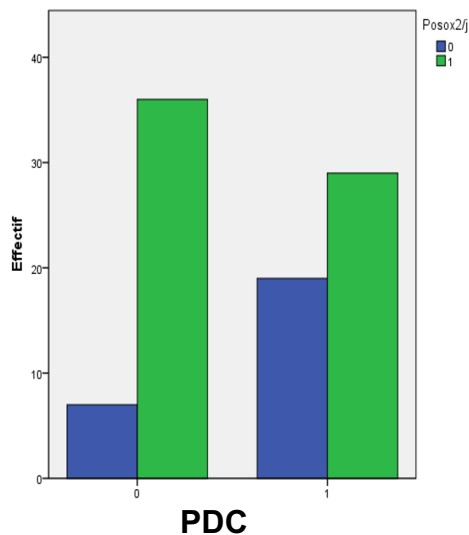
**A : EVA santé**



**B : BMQ santé actuelle dépend de l'AOD**



**C : Prise d'un médicament en deux prises**



**Figure 6 - Répartition des résultats obtenus concernant les 3 variables étudiées en fonction du PDC médian 90,3%**

0 : groupe PDC < 90,3 ; 1 : Groupe PDC  $\geq 90,3$ %

A : Notes attribuées à la question de l'EN-EVA santé répartie en fonction du PDC < ou  $\geq$  à la médiane

B : Réponses attribuées aux questionnaire BMQ entre le lien de la prise d'AOD et la santé actuelle du patient en fonction PDC < ou  $\geq$  à la médiane

C : Nombre de patients ayant un AOD en deux prises en fonction du PDC < ou  $\geq$  à la médiane

# Discussion

Notre travail a permis de remplir son objectif primaire, à savoir estimer l'adhésion des patients suivis au CHU d'Amiens-Picardie, souffrant de fibrillation atriale, et traités par un AOD. Ce niveau d'adhésion médicamenteuse est bon puisque le PDC moyen est de  $88 \pm 9,2$  %. Nous constatons que 79 patients, soit 87 % de la population étudiée, ont un PDC supérieur à 80 %. Cette valeur de 80 % constitue la valeur limite classiquement retenue pour définir un niveau d'adhésion correct au regard de la stratégie thérapeutique mise en œuvre [36]. Mais il reste à noter que tout point de PDC est potentiellement important comme facteur protecteur d'AVC lié à la FA [22]. Au vu de ces éléments, l'adhésion mesurée chez les patients de notre cohorte sont donc de façon globale rassurants.

La population étudiée est à prédominance masculine (61%), âgée (moyenne d'âge  $70 \pm 8,7$  ans ; (55 ;88ans), et également polymédiquée (moyenne de médicaments prescrits par patient de  $7,4 \pm 3,4$ ). Ces caractéristiques sont représentatives des patients atteints d'un trouble du rythme à type de FA [3].

Notre étude, parmi les travaux réalisés par d'autres équipes sur le sujet, retrouve une adhésion médicamenteuse aux AODs supérieure à celles observées en 2015, par Borne et al. qui enregistre 83% de patients considérés « bons adhérents » (PDC > 80 %), ainsi que par Yao et al. en 2014 dont la valeur de 47,5 % de patients « bons adhérents » apparaît extrêmement faible [18][15]. Par ailleurs, la méta-analyse de Ozaki et al. montre que le PDC moyen concernant l'adhésion aux AOD serait de  $77 \pm 3, \%$  [37].

Ce niveau d'adhésion observé pourrait s'expliquer par les modalités de recrutement de la cohorte. En effet, il s'agit d'une étude mono-centrique avec une inclusion de patients hospitalisés dans un CHU et suivis au sein de deux services de cardiologie. La pratique pour la prescription des AOD dans ces services veut que cette dernière soit accompagnée d'informations thérapeutiques favorisant l'adhésion [38]. Dans notre étude, 96 patients sont en capacité de citer le nom de leur AOD (90%), d'autre part, 66 portent la carte AOD mise à leur disposition (61%). En outre, 72 patients (67%) ont un antécédent d'ablation de leur FA.

Parmi tous les facteurs que nous avons étudiés et qui pourraient expliquer le niveau d'adhésion des patients, le seul qui apparaît prédictif d'une moindre adhésion médicamenteuse avec un PDC inférieur à la médiane qui ressort à 90,3%, est la prescription d'un AOD avec une posologie biquotidienne (Pradaxa<sup>®</sup> et Eliquis<sup>®</sup>) OR=0,226 ; IC95% [0,077-0,663] (p=0,007). Crivera et al. notent également que le rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) (prise unique par jour) est associé à une meilleure adhésion [39], ce résultat n'étant pas retrouvé par Yao et al., pour qui le niveau d'adhésion est au contraire supérieure avec l'Eliquis<sup>®</sup> [15]. La prescription de rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) pourrait donc être retenue chez les patients largement polymédiqués pour lesquels une adhésion médicamenteuse globale est remise en cause, tout en prenant en compte le risque hémorragique gastrointestinal du patient. En effet, d'après plusieurs études, le Xarelto<sup>®</sup> provoquerait plus de saignements digestifs que le dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) et l'apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) [40]. Par ailleurs, l'impact clinique de cette proposition reste à déterminer, car l'apixaban présente l'avantage d'une demi-vie plus longue, d'adaptation posologique plus individualisée aux patients [16], qui sont autant de facteurs qui peuvent atténuer l'impact de l'oubli d'une seule prise à l'inverse du rivaroxaban.

Chez les patients polymédiqués, l'utilisation d'un pilulier est fréquemment proposée. Dans notre étude, elle ne semble pas influencer l'adhésion des patients. En effet dans chacun des groupes constitués à partir de la médiane des valeurs du PDC, un nombre proche de patients utilisent un pilulier (22 vs 26, p=0,774). Néanmoins l'usage d'un pilulier peut avoir sélectionné les patients les moins adhérents tout en corrigeant partiellement leur défaut d'adhésion, ce qui ne peut pas être exploré dans le cadre de notre étude. Chez les patients que nous avons suivis, nous constatons que le nombre d'AVC est relativement élevé puisque 18 patients (17%) ont un antécédent notable d'AVC ce qui devrait constituer un élément supplémentaire à une prise de conscience que l'on ne retrouve pas chez tous les patients.

Dans un travail réalisé au Japon, Miyazaki et al. ont étudié l'adhésion médicamenteuse avec une méthodologie proche de celle que nous avons déployée. Deux questionnaires ont été utilisés, i- le MMAS-8 (équivalent du questionnaire de Girerd), ii- le Brief Illness Perception Questionnaire (BIPQ) (similaire au BMQ). Ils ont également mesuré le PDC de leur patient et retenu la valeur seuil de 80 % pour juger de la « bonne adhésion », 60 patients (99%) ont une bonne adhésion [41]. Les PDC calculés, inférieur à 80% et le score obtenu au MMAS-8 (sont corrélés avec une association

fortement significative ( $p < 0,001$ ). Les facteurs associés à une moindre adhésion sont, i- l'âge, ii- l'absence de prise antérieure d'un AVK (la coumadine), iii- le temps d'exposition aux AOD et iv- les réactions émotionnelles (anxiété, dépression). Dans notre étude, à la première question de l'Echelle Numérique (qui concerne le bénéfice de l'AOD sur leur santé), les patients avec une moindre adhésion, répondent plus souvent avec la note maximale de 10, ou moins de 7. Ainsi, paradoxalement les patients ayant une moins bonne adhésion (PDC < 90,3 %) sont davantage à répondre « tout à fait d'accord » ou négativement sur le fait que leur santé actuelle dépend de la prise de l'AOD (49% vs 31%). Cette non linéarité entre PDC et réponse peut suggérer une utilisation de réponses extrêmes pour masquer la vérité avec une tendance à l'exagération. Inversement, les patients qui présentent une meilleure adhésion (groupe PDC  $\geq 90,3\%$ ) sont plus modérés dans leur réponse. Un constat identique est présent, pour la question du Belief relative à la protection apportée par l'AOD vis à vis des conséquences de la FA, ainsi que dans l'évaluation de l'adhésion par le Girerd. Dans l'étude de Miyazaki et al., la relation établie entre le taux d'adhésion défini à partir du MMAS-8 et le PDC pourrait être en partie liée à des différences culturelles entre les populations étudiées. Cette mauvaise corrélation entre auto-questionnaire subjectif, et valeurs objectives a été observée dans d'autres cohortes en particulier françaises en rhumatologie [42], ainsi qu'en hématologie [43]. Cette spécificité de la relation française avec la santé mérite d'être explorée.

Parmi les outils d'appréciation de l'adhésion, le questionnaire Girerd a également été appliqué dans notre étude. Recommandé par l'assurance maladie, notamment pour la mise en œuvre des entretiens pharmaceutiques à l'officine, il ne permet pas dans notre cas, de détecter les patients dont l'adhésion est diminuée. En effet, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les réponses aux différentes questions et les valeurs du PDC, notamment pour la question qui porte sur le nombre de traitements à prendre quotidiennement. En effet, dans les deux groupes dans lesquels les patients sont répartis à partir du PDC médian (90,3%), le nombre de médicaments prescrits est élevé (7 en moyenne). Mis au point par Girerd, cardiologue, pour le suivi de l'observance des patients traités par un antihypertenseur [25], ce questionnaire ne semble pas pertinent pour apprécier l'adhésion des malades traités par un AOD.

Nous avons également éprouvé au cours de cette étude, l'intérêt d'une échelle visuelle analogique pour mesurer le niveau d'adhésion des patients. Nous avons simultanément élaboré un questionnaire à partir des différents items qui nous paraissaient les plus pertinents pour déceler la fragilité de l'adhésion de certains patients. Le questionnaire de l'EVA/EN et sa méthode d'évaluation visuelle ne font pas mieux que les autres questionnaires et leur méthode d'évaluation. En effet, aucune relation statistique n'a été mise en évidence avec les valeurs du PDC. Les patients ne semblent pas en difficulté pour s'approvisionner de leur traitement, c'est à dire qu'ils sont toujours en possession d'une ordonnance valide pour le renouvellement du traitement. La seule contrainte évoquée par certains patients est le conditionnement d'un mois. Désormais certains médicaments sont conditionnés pour 3 mois. Le patient se voit donc dans l'obligation de venir chaque mois à l'officine pour le renouvellement de son traitement anticoagulant. De plus, l'étude de R. Raeding et al., le revenu des patients a été pris en compte. Cette donnée montre que les patients ayant un revenu plus modeste sont moins adhérents à leur traitement par AOD [44]. Grâce au système de soins français ce paramètre n'impact pas l'adhésion des patients dans notre étude.

Le questionnaire BMQ permet d'obtenir des informations sur la perception du patient vis à vis de sa maladie et du traitement qui lui est associé. Ce sont des facteurs a priori modifiables [20], qui permettent d'identifier les points critiques à l'origine d'une adhésion médicamenteuse précaire. Avec ce questionnaire, nous montrons que i- 13 patients sont inquiets de subir un traitement par un AOD (13%) ; ii- 15 patients estiment qu'ils ne seraient pas très malades en l'absence de traitement (15%) ; iii- 10 patients sont inquiets de devoir prendre le traitement au long cours (10%) ; iv- enfin 18 d'entre eux jugent que la prise d'un AOD reste un mystère (18%). Ces différents points ne sont pas anodins, ils concerneront une grande partie des patients qui présentent une FA puisque l'incidence de la pathologie s'accroît avec le vieillissement de la population [2]. Néanmoins comme aucun de ces paramètres n'apparaît solidement associé avec un meilleur PDC, il est difficile de les envisager comme des axes que les praticiens pourraient retenir pour optimiser l'adhésion de leurs patients.

Nous avons utilisé deux outils pour mesurer objectivement l'adhésion des patients, le MPR et le PDC. Ils sont superposables et nous avons retenu uniquement les résultats obtenus avec le PDC. Ce dernier est plus fréquemment retenu dans la littérature internationale, notamment anglo-saxonne [46]. Pour réaliser sa mesure, seules

les dates de renouvellement des boîtes des anticoagulants ont été prises en compte, ce qui a permis de calculer le nombre de jours couverts par le médicament. Ainsi au-delà du nombre insuffisant de patients, émerge une seconde limite à notre travail, celle de la détermination au plus juste du nombre de comprimés nécessaires pour couvrir la période de traitement d'un patient. Il aurait été intéressant que les patients hospitalisés rapportent leurs plaquettes du médicament AOD en cours afin de prendre en compte le nombre exact de comprimés restants. Malheureusement, cette démarche s'est avérée trop complexe à mettre en œuvre, elle a été rapidement abandonnée. De plus, contrairement à d'autres études comme celle de Borne et al., nous n'avons pas eu accès aux données administratives issues de l'assurance maladie. Elles nous auraient permis de préciser la date d'instauration de l'AOD [18]. Dans notre étude, la persistance de la prise de l'AOD est donc limitée dans le temps, en effet les pharmaciens d'officine assurent un suivi maximal de 1 an pour la délivrance des médicaments. Récemment, Raparelli et al. soulignent que pour les patients qui se sont vus prescrire un AOD 5 ans auparavant, l'adhésion chute à 35% [47]. Dans notre cohorte, les périodes d'administration du médicament sont variables, ne les connaissant pas, il ne nous a pas été possible de prendre en compte ce facteur. Une autre limite de notre étude peut se retrouver dans le nombre de patients limités, qui peut avoir masqué ou diminué la visibilité des associations les plus faibles.

Ainsi, malgré la mise au point de plusieurs scores (EVA/EN, BMQ et Girerd) et en mixant plusieurs questions, il est difficile de prédire les variables qui permettent la détection d'une faible adhésion médicamenteuse aux AODs. La conséquence de ce « french paradoxe », en l'absence de moyen de quantifier, est donc la nécessité de recourir au PDC ou au MPR pour évaluer avec précision le niveau d'adhésion du patient. Cela a des conséquences en pratique, avec la nécessité de créer une réelle collaboration ville-hôpital pour transmettre ces données. En particulier les pharmaciens d'officine, et les éditeurs d'outils d'aide à la dispensation doivent prendre en compte cette problématique et faciliter le calcul du PDC en routine, afin de cibler les patients nécessitant des soutiens quant à leur adhésion.

Les axes d'améliorations possibles peuvent être diverses : éducation thérapeutique, soutien par de la télémédecine, envoi de SMS et entretiens pharmaceutiques [45]. L'éducation thérapeutique devrait permettre de lever les inquiétudes consécutives à la prise d'AOD, exprimées par un pourcentage non négligeable de patients. En

effet, les AODs peuvent être source de saignements, pour certains considérés comme graves (traces de sang dans les selles, urines et crachats) et pour d'autres moins graves (épistaxis, saignements de gencives, hématomes). Ces événements indésirables contribuent grandement aux inquiétudes évoquées par les patients. Il est à noter que dans notre cohorte de patients, d'une part, aucun patient n'a été victime d'un événement hémorragique majeur, d'autre part, 42 patients (39%) ont déclaré des saignements mineurs/intermédiaires. Ces résultats relativisent les risques liés à un traitement par AOD, et font pencher la balance en faveur d'un bénéfice lié à la prévention des AVC que nous ne sommes pas en mesure de démontrer, en raison de la taille de la population étudiée. L'éducation thérapeutique du patient qui fait partie des missions des différents praticiens, à savoir médecins, pharmaciens, et infirmière favorise la compréhension de la maladie, ainsi que le bénéfice attendu de la prise d'un AOD. Cette démarche renforcerait l'adhésion des patients et permettrait également de les rassurer. De façon surprenante, seulement 61 % des patients sont porteurs de la carte AOD, gage d'informations utiles en cas de survenue d'hémorragie grave du patient, l'éducation thérapeutique favoriserait également l'incitation à porter cette carte.

Notre travail présente des forces, l'utilisation de scores multiples d'évaluation de l'adhérence, et les hypothèses qu'il génère pour la réalisation de travaux ultérieures dans l'optique d'améliorer l'adhésion aux AODs des patients atteints. Ainsi notre travail pourrait trouver un prolongement dans le suivi des patients lors du renouvellement de leur ordonnance dans les officines de ville, et lors de suivi non forcément hospitalier. Dans ce cadre, moins stressant pour le patient, avec un plus large panel de prescripteurs, la diversité des patients inclus serait intéressante. L'utilisation du questionnaire EVA serait évaluée dans un contexte avec une gamme d'adhésion plus large. Par ailleurs, le choix des questions qui composent le questionnaire correspondant serait discuté à la lumière des premiers résultats. En effet, à titre d'exemple, les questions qui portent sur la forme galénique d'administration des AOD (comprimés) ou le renouvellement des médicaments ne semblent pas pertinents, et la relation patient, pharmacien, médecin semble importante à explorer. En effet, aucun patient ne semble insatisfait, leur maintien dans le questionnaire peut donc se discuter. Le calcul du PDC et/ou du MPR serait simplifié par l'accès aux différentes délivrances *via* les logiciels de dispensation de l'officine ou *via* l'utilisation du Dossier Pharmaceutique (DP) pour

les patients qui en bénéficient. Le DP permet l'accès à l'ensemble des dates de délivrances des médicaments, et surtout il s'affranchit du nomadisme pharmaceutique. Enfin, les valeurs attribuées sur l'échelle analogique pourraient être regroupées, avec une composition à 5 chiffres (0 à 5).

Même si l'étude menée présente plusieurs limites, celle-ci a permis de montrer que dans le contexte des patients suivis au CHU Amiens-Picardie, l'adhésion médicamenteuse est satisfaisante, toutefois elle n'est pas encore parfaite. La prescription d'AOD est de plus en plus fréquente, pour les patients elle se banalise puisque l'on constate une diminution des risques hémorragiques, une absence de contrôle biologique, une diminution des interactions médicamenteuses et alimentaires. Il est donc essentiel que les praticiens de santé poursuivent ce travail qui consiste à sensibiliser le patient sur la rigueur nécessaire à la prise du traitement. Pour cela une information thérapeutique appropriée à chaque patient en fonction de son profil, devrait favoriser la compréhension du traitement qui lui a été prescrit pour faire en sorte que la prise d'un AOD ne soit plus un mystère pour aucun patient.



# Conclusion

Selon la méthode d'évaluation que nous avons mise en place, l'adhésion médicamenteuse aux AODs dans la prévention des AVC chez les patients porteurs d'une FA et hospitalisés en cardiologie au CHU Amiens-Picardie, est excellente, en effet 87% des patients ont un PDC > 80%, ce qui constitue un score remarquable. Néanmoins, il faut se tourner vers les patients pour lesquels l'adhésion est plus fragile et faire en sorte de les identifier le plus rapidement possible, idéalement à l'instauration du traitement. A l'aide des outils que nous avons utilisés, le seul facteur prédictif d'une moins bonne adhésion médicamenteuse serait la prescription avec une prise biquotidienne d'un AOD. En pratique, au cours des entretiens réalisés par le pharmacien d'officine de ville, pour améliorer le « bon usage des médicaments », notamment lors de la prescription des anticoagulants, l'utilisation des questionnaires sur un mode déclaratif pour apprécier l'adhésion est préconisée. L'assurance maladie suggère le questionnaire Girerd qui dans le cas présent ne semble pas apporter de résultats suffisants. Ce questionnaire est ancien, est très voire trop simplifié et a été conçu dans le cadre du traitement de l'hypertension artérielle. Nos travaux soulignent l'importance de préférer l'usage du PDC pour évaluer l'adhésion médicamenteuse, en l'attente de validation de score par autoquestionnaires spécifiques des AOD.

Les Directeurs de Thèse :

D<sup>r</sup> MARY Aurélien et P<sup>r</sup> BRAZIER Michel

Le Président du Jury :

P<sup>r</sup> BRAZIER Michel

# Références

- [1] Comprendre la fibrillation auriculaire ou atriale n.d. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fibrillation-auriculaire/definition-facteurs-favorisants> (accessed September 6, 2021).
- [2] Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin* 2016;34:255–68. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.12.002>.
- [3] Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:115–24. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.11.012>.
- [4] Duerden M, Avery T, Payne R, King's Fund (London E). Polypharmacy and medicines optimisation: making it safe and sound. 2013.
- [5] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- [6] L'ablation de la fibrillation atriale. *Rythmo* 2016. <https://www.rythmo.fr/lablation-de-la-fibrillation-atriale/> (accessed September 7, 2021).
- [7] Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest* 2010;137:263–72. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>.
- [8] Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002;325:1022–5. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7371.1022>.
- [9] Barcellona D, Fenu L, Marongiu F. Point-of-care testing INR: an overview. *Clin Chem Lab Med CCLM* 2017;55:800–5. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0381>.
- [10] Holbrook AM. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1095>.
- [11] Drouin L, Gegu M, Mahe J, de Decker L, Berrut G, Chevalet P. Observance du traitement anticoagulant oral chez le sujet âgé à l'ère des anticoagulants oraux directs. *Ann Cardiol Angéiologie* 2017;66:197–203. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2017.02.005>.
- [12] Bang OY, On YK, Lee M-Y, Jang S-W, Han S, Han S, et al. The risk of stroke/systemic embolism and major

bleeding in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K oral anticoagulants compared to warfarin: Results from a real-world data analysis. *PLOS ONE* 2020;15:e0242922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242922>.

[13] Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011373.pub2>.

[14] Stacy ZA, Richter SK. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: treatment outcomes and dosing in special populations. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018;12:247–62. <https://doi.org/10.1177/1753944718787384>.

[15] Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003074>.

[16] Renda G, De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: Once daily or twice daily? *Vascul Pharmacol* 2013;59:53–62. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2013.07.003>.

[17] January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>.

[18] Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, Varosy PD, Jackevicius CA, Marzec LN, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:236. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0671-6>.

[19] Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2009;119:3028–35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986>.

[20] Schneider MP, Herzig L, Hugentobler D. Adhésion thérapeutique du patient chronique : des concepts à la prise en charge ambulatoire n.d.:5.

[21] DGOS. L'accident vasculaire cérébral. Ministère Solidar Santé 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/l-accident-vasculaire-cerebral> (accessed August 2, 2021).

[22] Yamashiro K, Kurita N, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Hira K, et al. Adequate Adherence to Direct Oral Anticoagulant is Associated with Reduced Ischemic Stroke Severity in Patients with Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:1773–80. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.019>.

[23] Di Minno A, Spadarella G, Tufano A, Prisco D, Di Minno G. Ensuring medication adherence with direct oral anticoagulant drugs. *Thromb Res* 2014;133:699–704. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.01.016>.

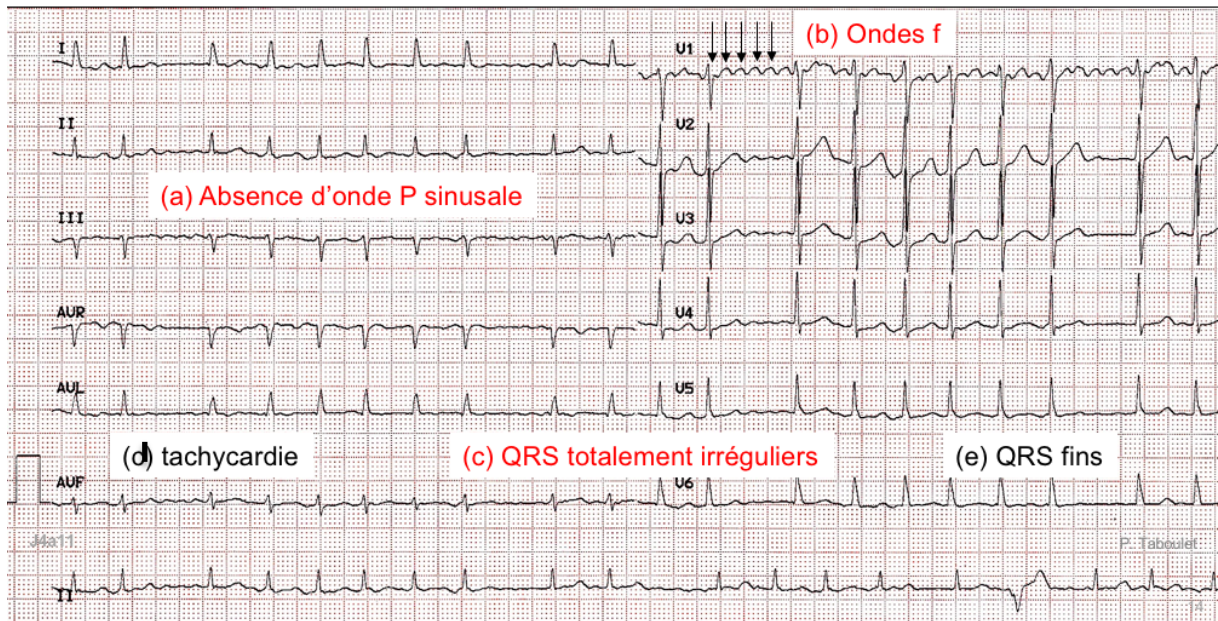
- [24] Komen JJ, Heerdink ER, Klungel OH, Mantel-Teeuwisse AK, Forslund T, Wettermark B, et al. Long-term persistence and adherence with non-vitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and their associations with stroke risk. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:f72–80. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa017>.
- [25] Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2001;30:1044–8.
- [26] Masson E. Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse ? Le point sur les méthodes. *EM-Consulte* n.d. <https://www.em-consulte.com/article/797242/comment-evaluer-ladhesion-medicamenteuse-le-point-> (accessed July 26, 2021).
- [27] Les échelles de la douleur -Adulte - Echelles d'auto évaluation | SFAP - site internet n.d. <http://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-auto-evaluation> (accessed August 2, 2021).
- [28] Kalichman SC. Assessing medication adherence self-efficacy among low-literacy patients: development of a pictographic visual analogue scale. *Health Educ Res* 2004;20:24–35. <https://doi.org/10.1093/her/cyg106>.
- [29] Finitsis DJ, Pellowski JA, Huedo-Medina TB, Fox MC, Kalichman SC. Visual analogue scale (VAS) measurement of antiretroviral adherence in people living with HIV (PLWH): a meta-analysis. *J Behav Med* 2016;39:1043–55. <https://doi.org/10.1007/s10865-016-9770-6>.
- [30] Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999;14:1–24. <https://doi.org/10.1080/08870449908407311>.
- [31] Sjölander M, Eriksson M, Glader E-L. The association between patients' beliefs about medicines and adherence to drug treatment after stroke: a cross-sectional questionnaire survey. *BMJ Open* 2013;3:e003551. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003551>.
- [32] Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G, et al. [Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94:839–42.
- [33] Kozma C, Dickson, Phillips, Meletiche. Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2013:509. <https://doi.org/10.2147/PPA.S40736>.
- [34] Sperber C, Samarasinghe SR, Lomax GP. An upper and lower bound of the Medication Possession Ratio. *Patient Prefer Adherence* 2017;Volume 11:1469–78. <https://doi.org/10.2147/PPA.S136890>.
- [35] Indicateurs d'observance aux traitements à partir des données du SNDS. HEVA 2020. <https://heva-web.com/fr/articles/indicateurs-dobservance-aux-traitements-a-partir-des-donnees-du-snds/101> (accessed August 2, 2021).

- [36] Maladies chroniques : améliorer l'observance. CRIP 2018. <https://lecrip.org/2018/04/05/maladies-chroniques-ameliorer-lobservance/> (accessed September 29, 2021).
- [37] Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969>.
- [38] Caetano IRC e S, Santiago LM, Marques M. Impact of written information on control and adherence in type 2 diabetes. *Rev Assoc Médica Bras* 2018;64:140–7. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.02.140>.
- [39] Crivera C, Nelson WW, Bookhart B, Martin S, Germain G, Laliberté F, et al. Pharmacy quality alliance measure: adherence to non-warfarin oral anticoagulant medications. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1889–95. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1077213>.
- [40] Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2016;ehw069. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069>.
- [41] Miyazaki M, Nakashima A, Nakamura Y, Sakamoto Y, Matsuo K, Goto M, et al. Association between medication adherence and illness perceptions in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants: An observational cross-sectional pilot study. *PLOS ONE* 2018;13:e0204814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204814>.
- [42] Hachulla E, Le Gouellec N, Launay D, Balquet M-H, Maillard H, Azar R, et al. Observance du traitement par hydroxychloroquine dans le lupus systémique : résultats contrastés et faible corrélation entre les outils d'évaluation. *Rev Rhum* 2021;88:369–76. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2021.04.009>.
- [43] Cransac A, Aho S, Chretien M-L, Giroud M, Caillot D, Boulin M. Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. *PLOS ONE* 2019;14:e0214446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214446>.
- [44] for the ATRIA-CVRN Investigators, Reading SR, Black MH, Singer DE, Go AS, Fang MC, et al. Risk factors for medication non-adherence among atrial fibrillation patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:38. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1019-1>.
- [45] Bingham JM, Black M, Anderson EJ, Li Y, Toselli N, Fox S, et al. Impact of Telehealth Interventions on Medication Adherence for Patients With Type 2 Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Systematic Review. *Ann Pharmacother* 2021;55:637–49. <https://doi.org/10.1177/1060028020950726>.
- [46] Alhazami M, Pontinha VM, Patterson JA, Holdford DA. Medication Adherence Trajectories: A Systematic Literature Review. *J Manag Care Spec Pharm* 2020;26:1138–52. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.9.1138>.
- [47] Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017;117:209–18. <https://doi.org/10.1160/TH16-10-0757>.

# Annexe I

## Fibrillation atriale

Aspect typique : critères majeurs **a**, **b**, **c** et mineurs d et e



**Électrocardiogramme typique d'un patient en FA**

## Annexes II

<b>CHADS2 – VASc Score</b>		
<b>C</b>	Congestive Heart Failure	1
<b>H</b>	Hypertension (>140/90 mmHg)	1
<b>A</b>	Age $\geq$ 75	2
<b>D</b>	Diabetes Mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Prior TIA or stroke	2
<b>V</b>	Vascular disease (MI, aortic plaque etc)	1
<b>A</b>	Age 65-74	1
<b>Sc</b>	Sex category (Female = 1 pt)	1

*Critères du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc*

# Annexe III

Tableau 1. Posologie des anticoagulants oraux en prévention des AVC/ES en cas de FANV et dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leur récurrence

FANV TVP / EP	PRADAXA (dabigatran)	XARELTO (rivaroxaban)	ELIQUIS (apixaban)	LIXIANA (edoxaban)	AVK
<b>Posologies usuelles</b>	<p><b>FANV :</b> 300 mg/jour (soit 150 mg x 2 / j).</p> <p><b>TVP / EP :</b> 300 mg/jour (soit 150 mg x 2 / j) après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral.</p> <p>Pas d'ouverture des gélules</p>	<p><b>FANV :</b> 20 mg / jour en une seule prise.</p> <p><b>TVP / EP :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 mg/jour (soit 15 mg x 2/j) pendant 3 semaines</li> <li>- puis 20 mg / jour en une seule prise pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP.</li> </ul> <p>Possibilité d'écrasement des comprimés.</p>	<p><b>FANV :</b> 10 mg / jour (soit 5 mg x 2 / j).</p> <p><b>TVP / EP :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>traitement de la TVP / EP :</u> 20 mg / jour (soit 10 mg x 2 / j) pendant 7 jours puis 10 mg / jour (soit 5 mg x 2 / j).</li> <li>- <u>prévention de la récurrence de TVP / EP :</u> 5 mg / jour (soit 2,5 mg x 2 / j) instauré à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 10 mg/jour ou par un autre anticoagulant.</li> </ul> <p>Possibilité d'écrasement des comprimés.</p>	<p><b>FANV :</b> 60 mg / jour en une seule prise.</p> <p><b>TVP / EP :</b> 60 mg / jour en une seule prise après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral.</p>	<p><b>Posologie individuelle en une seule prise.</b></p> <p><b>La dose initiale est habituellement plus faible</b> chez les sujets à risque hémorragique particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poids &lt; 50 kg.</li> <li>- sujet âgé</li> <li>- insuffisant hépatique</li> </ul> <p><b>Chez les sujets âgés :</b> dose moyenne d'équilibre habituellement ½ à ¾ de la dose.</p> <p><b>Chez l'enfant :</b> l'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un service spécialisé.</p>
<b>Critères d'adaptation posologique</b>	<p><b>220 mg / jour (soit 110 mg x 2 / j) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 80 ans</li> <li>- traitement concomitant par vérapamil</li> </ul> <p><b>Diminution de dose à 220 mg / jour,</b> choisie après évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement, pour les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge de 75 à 80 ans</li> </ul>	<p><b>Diminution de dose en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr 15-49 ml/min):</b></p> <p><b>FANV :</b> 15 mg/jour en une seule prise</p> <p><b>TVP/EP :</b> 15 mg x 2/jour pendant 3 semaines puis 20 mg / jour en une seule prise.</p> <p>Une diminution de la dose à 15 mg/jour en une seule prise doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous</p>	<p><b>FANV :</b> diminution de dose à 5 mg/jour (soit 2,5 mg x 2 / j) chez les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• âge ≥ 80 ans</li> <li>• poids ≤ 60 kg</li> <li>• créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L)</li> </ul> </li> <li>- IR sévère (ClCr 15- 29 mL/min)</li> </ul>	<p><b>30 mg/jour en une seule prise si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IR modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 mL/min)</li> <li>- poids ≤ 60 kg</li> <li>- traitement concomitant par ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole</li> </ul> <p><b>Aucun ajustement si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IR légère (ClCr &gt; 50 ml / min)</li> </ul>	<b>Selon l'INR</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IR modérée (ClCr 30-50 mL/min)</li> <li>- avec gastrite, œsophagite ou RGO</li> <li>- autres patients présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul> <p><b>Pas d'ajustement selon :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poids</li> <li>- IR légère</li> <li>- traitement concomitant par amiodarone ou quinidine</li> </ul>	<p>forme d'EP et de TVP.</p> <p><b>Pas d'ajustement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- personnes âgées</li> <li>- poids</li> <li>- IR légère</li> </ul>	<p><b>TVP / EP :</b> aucune adaptation posologique</p> <p><b>Pas ajustement si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IR légère et modérée</li> <li>- insuffisance hépatique légère ou modérée</li> <li>- poids (sauf si les critères de diminution de dose pour la FANV sont atteints)</li> <li>- personnes âgées (sauf si les critères de diminution de dose pour la FANV sont atteints)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- insuffisance hépatique légère à modérée</li> <li>- personnes âgées</li> <li>- traitement concomitant par amiodarone, quinidine ou vérapamil</li> </ul>	

NB : dans le traitement des TVP et EP, le dabigatran et l'edoxaban nécessitent une anticoagulation initiale par voie parentérale.

## Critères d'adaptation de posologie pour les AOD dans la FA



## Annexe IV

	Oui	Non
Oubliez-vous parfois de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Au cours des 2 dernières semaines, y a-t-il des jours où vous n'avez pas pris votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà diminué ou arrêté de prendre votre traitement sans en parler à votre médecin car vous ne vous sentiez pas bien suite à la prise de vos médicaments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lorsque vous voyagez, ou quittez votre domicile, vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous oublié de prendre votre traitement le jour précédant votre hospitalisation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prendre un traitement tous les jours est un réel inconvénient pour certaines personnes. Est-ce pour vous une contrainte de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu parfois des difficultés à vous souvenir de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### **Questionnaire MMAS-8 (Morisky Medication Adherence) scale**

# Annexe V

✂

**Carte de surveillance du patient**

**(FR)** **Eliquis<sup>®</sup>**  
(apixaban)

Portez cette carte sur  
vous en permanence

Présentez cette carte à votre pharmacien, votre dentiste  
et tout autre professionnel de santé qui vous traite.

Information destinée aux PATIENTS

**Carte de Surveillance  
du Patient**

**BAYER**

**Xarelto<sup>®</sup> 2,5 mg**  
**Xarelto<sup>®</sup> 15 mg**  
**Xarelto<sup>®</sup> 20 mg**

- ◆ Gardez toujours cette carte sur vous
- ◆ Montrez cette carte à tout médecin ou dentiste que vous consultez avant de commencer un traitement

**CARTE DE SURVEILLANCE  
DU PATIENT**

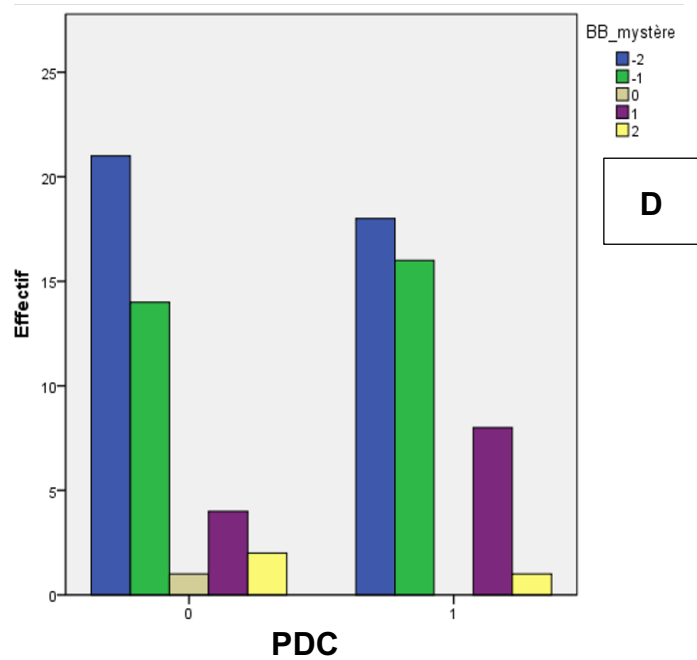
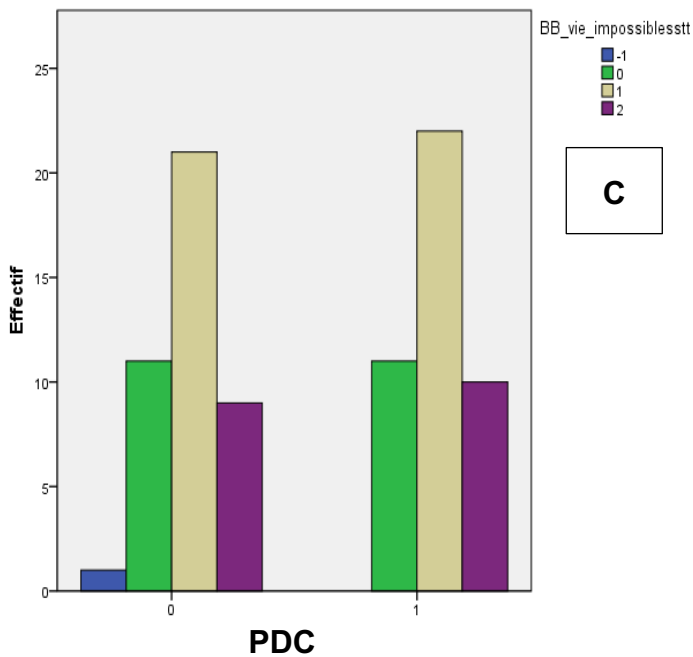
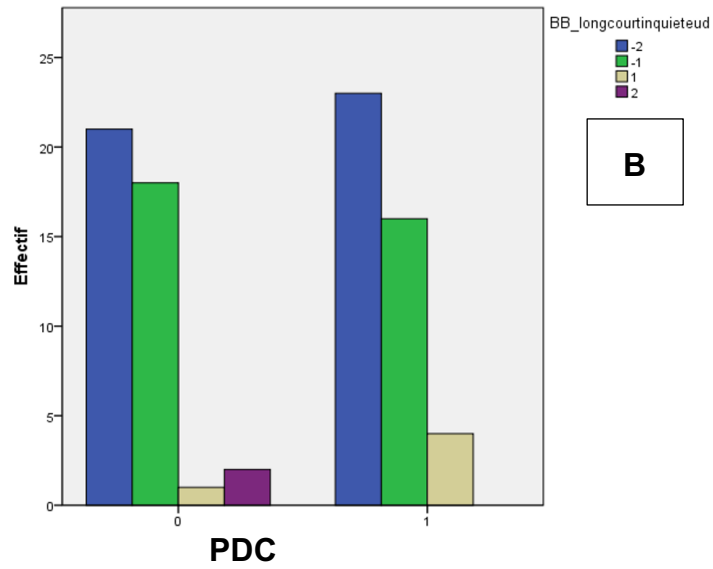
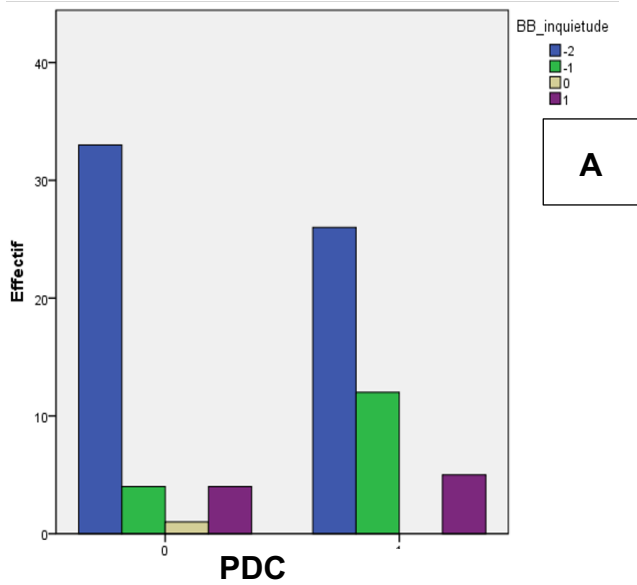
**Pradaxa<sup>®</sup>**  
Dabigatran etexilate

306001-01

- Gardez toujours cette carte sur vous
- Assurez-vous d'utiliser toujours la dernière version

**Cartes AOD présentent respectivement dans  
les boîtes de médicaments**

# Annexe VI



**Réponses des patients aux différentes questions du BMQ en fonction du résultat obtenu au PDC  $\geq 90,3\%$  (groupe 1) et PDC  $< 90,3\%$  (groupe 0)**

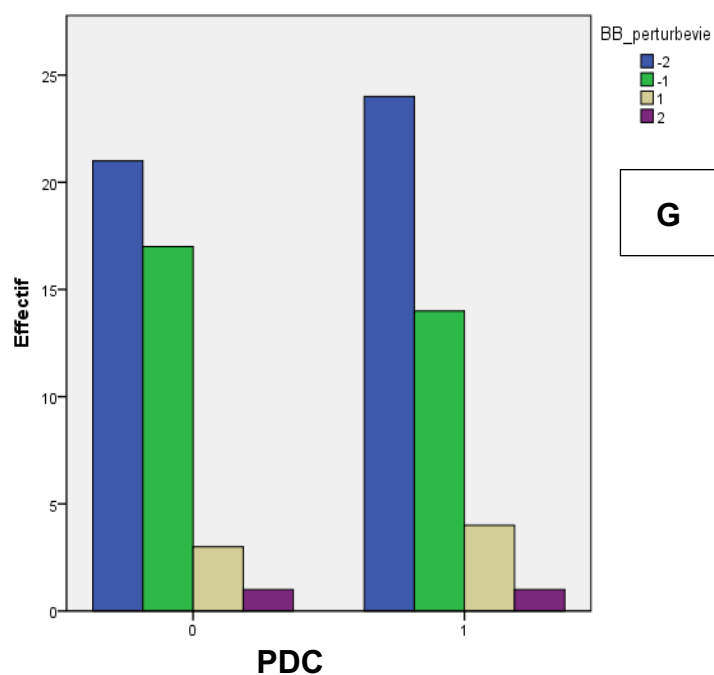
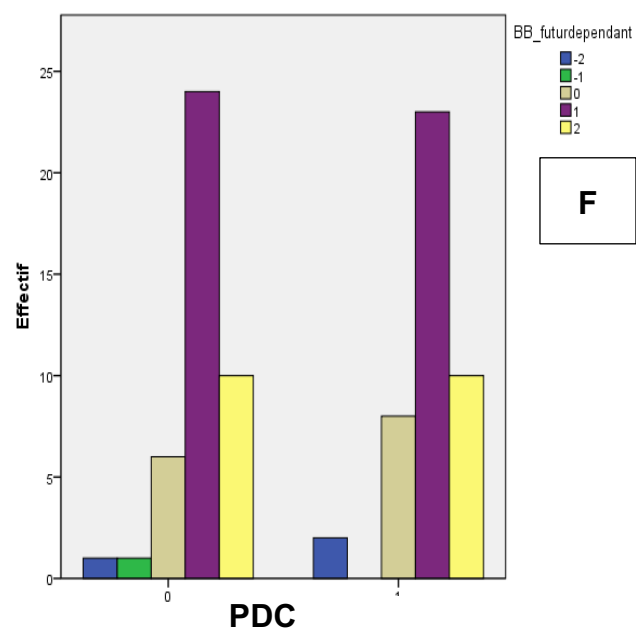
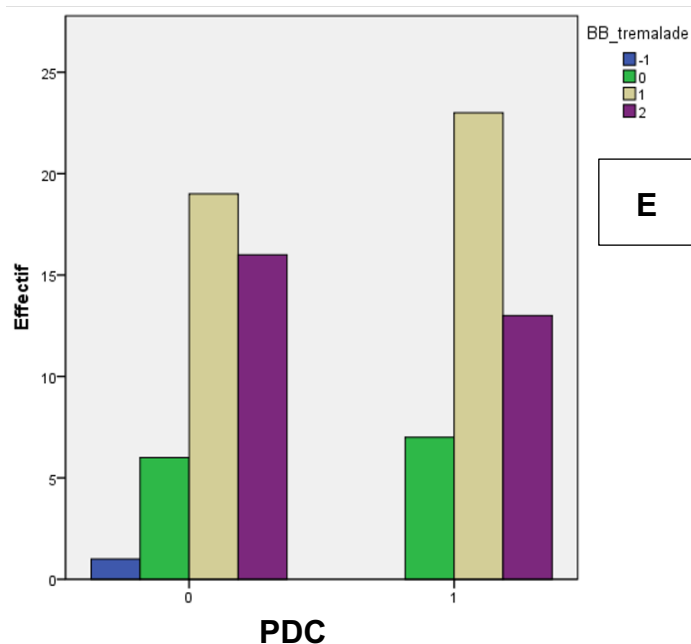
A : Réponses attribuées par les patients en fonction du PDC médian à la question du BMQ MP concernant l'inquiétude à prendre un AOD

B Réponses attribuées par les patients en fonction du PDC médian à la question du BMQ concernant l'inquiétude sur la prise d'un AOD au long court

C : Réponses attribuées par les patients en fonction du PDC médian à la question du BMQ concernant l'impossibilité de vivre sans AOD

D : Réponses attribuées par les patients en fonction du PDC médian à la question du BMQ concernant le mystère concernant la prise de l'AOD

\* (-2) : Tout à fait en désaccord ; (-1) : Désaccord ; (0) : incertain ; (1) : En accord ; (2) : Tout à fait en accord



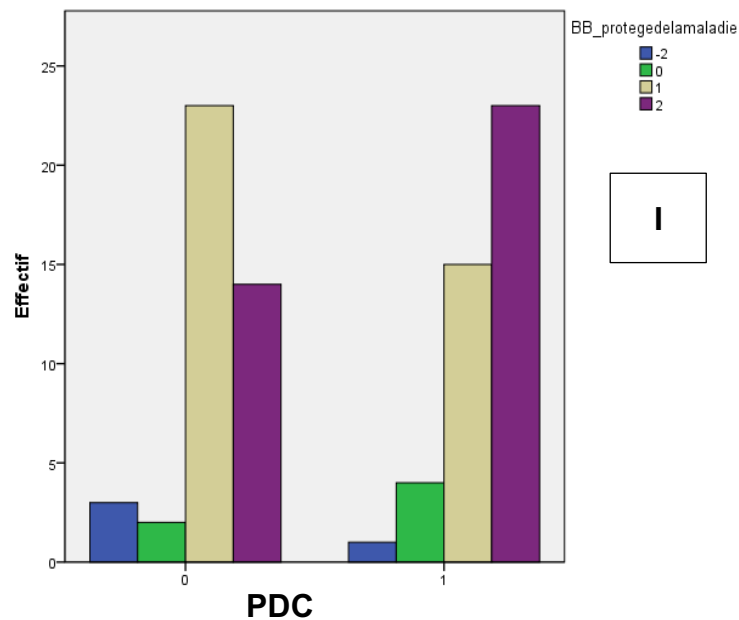
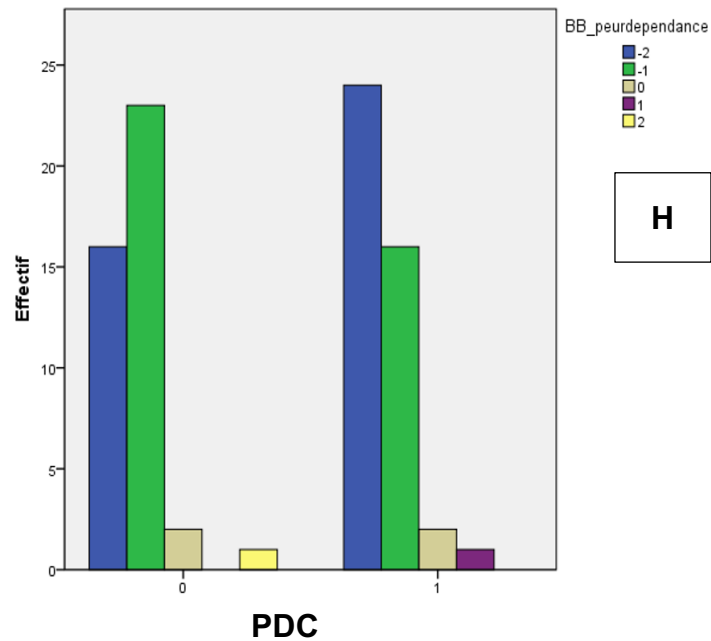
**Réponses attribuées par les patients aux différentes questions du BMQ en fonction ion du résultat obtenu au PDC  $\geq$  90,3% (groupe 1) et PDC < 90,3% (groupe 0)**

E : Réponses attribuées selon le PDC médian à la question du BMP concernant le fait d'être très malade en l'absence d'AOD

F : Réponses attribuées par les patients en fonction du PDC médian à la question du BMQ concernant le fait que le futur dépend de la prise d'AOD

G : Réponses attribuées par les patients en fonction du PDC médian à la question du BMQ concernant le fait la prise de l'AOD perturbe la vie du patient

\* (-2) : Tout à fait en désaccord ; (-1) : Désaccord ; (0) : incertain ; (1) : En accord ; (2) : Tout à fait en accord



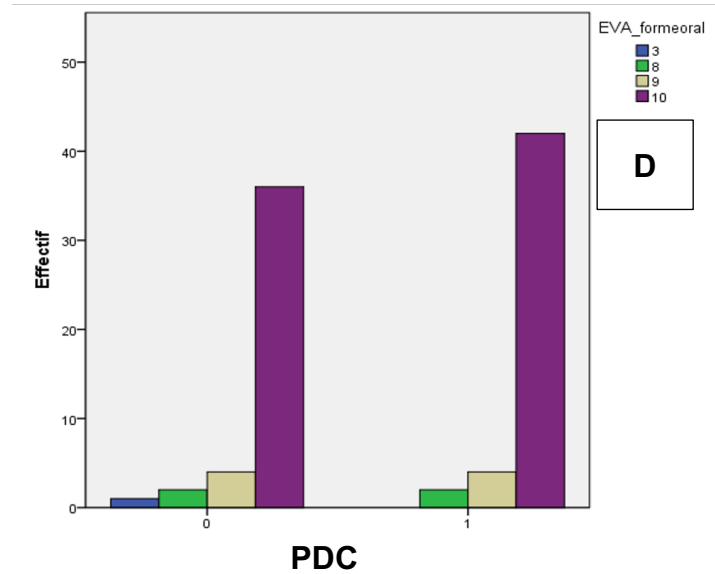
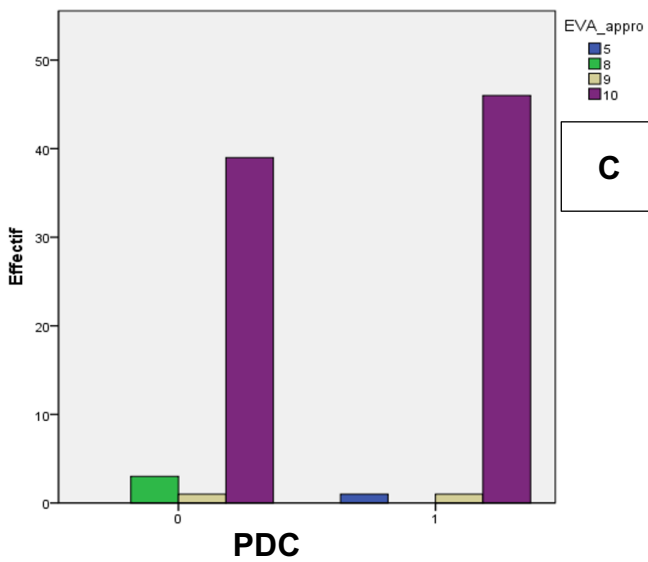
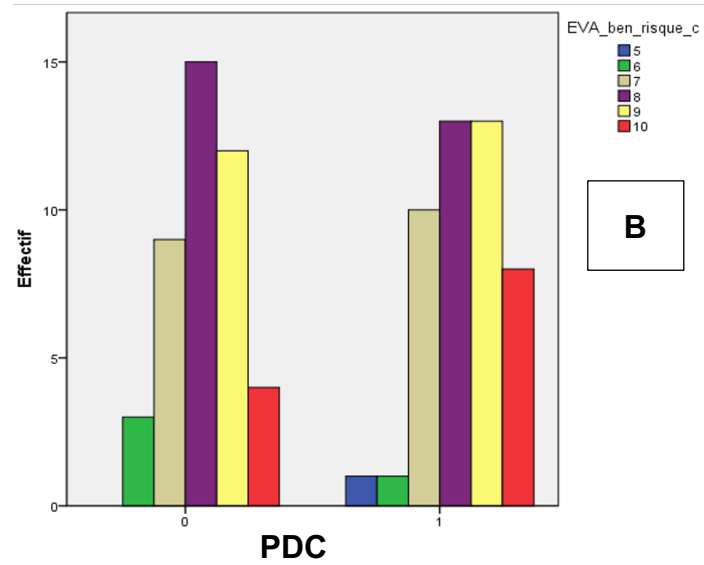
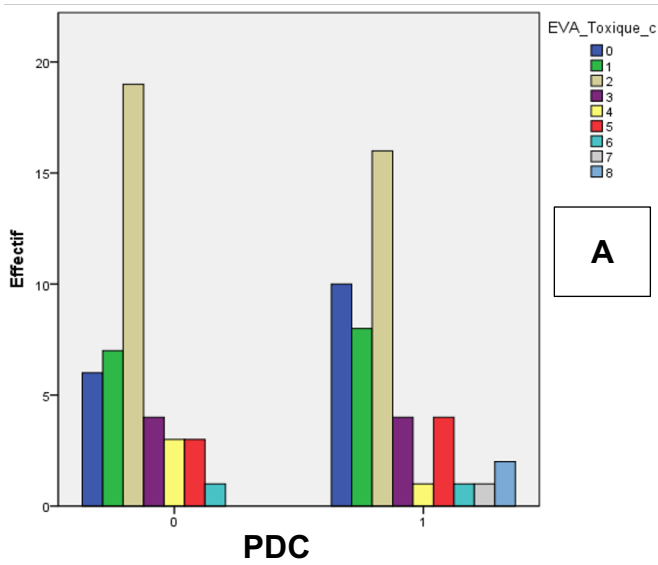
**Réponses attribuées par les patients aux différentes questions du BMQ en fonction du résultat obtenu au PDC  $\geq 90,3\%$  (groupe 1) et PDC  $< 90,3\%$  (groupe 0)**

H : Réponses attribuées par les patients en fonction du PDC médian à la question du BMQ concernant la peur de la dépendance aux AOD

I : Réponses attribuées par les patients en fonction du PDC médian à la question du BMQ concernant le fait que le futur dépend de la prise d'AOD

\* (-2) : Tout à fait en désaccord ; (-1) : Désaccord ; (0) : incertain ; (1) : En accord ; (2) : Tout à fait en accord

# Annexe VII



**Notes attribuées aux différentes questions de l'EVA en fonction du PDC médian (Groupe 0 PDC < 90,3% ; groupe 1 PDC ≥ 90,3%)**

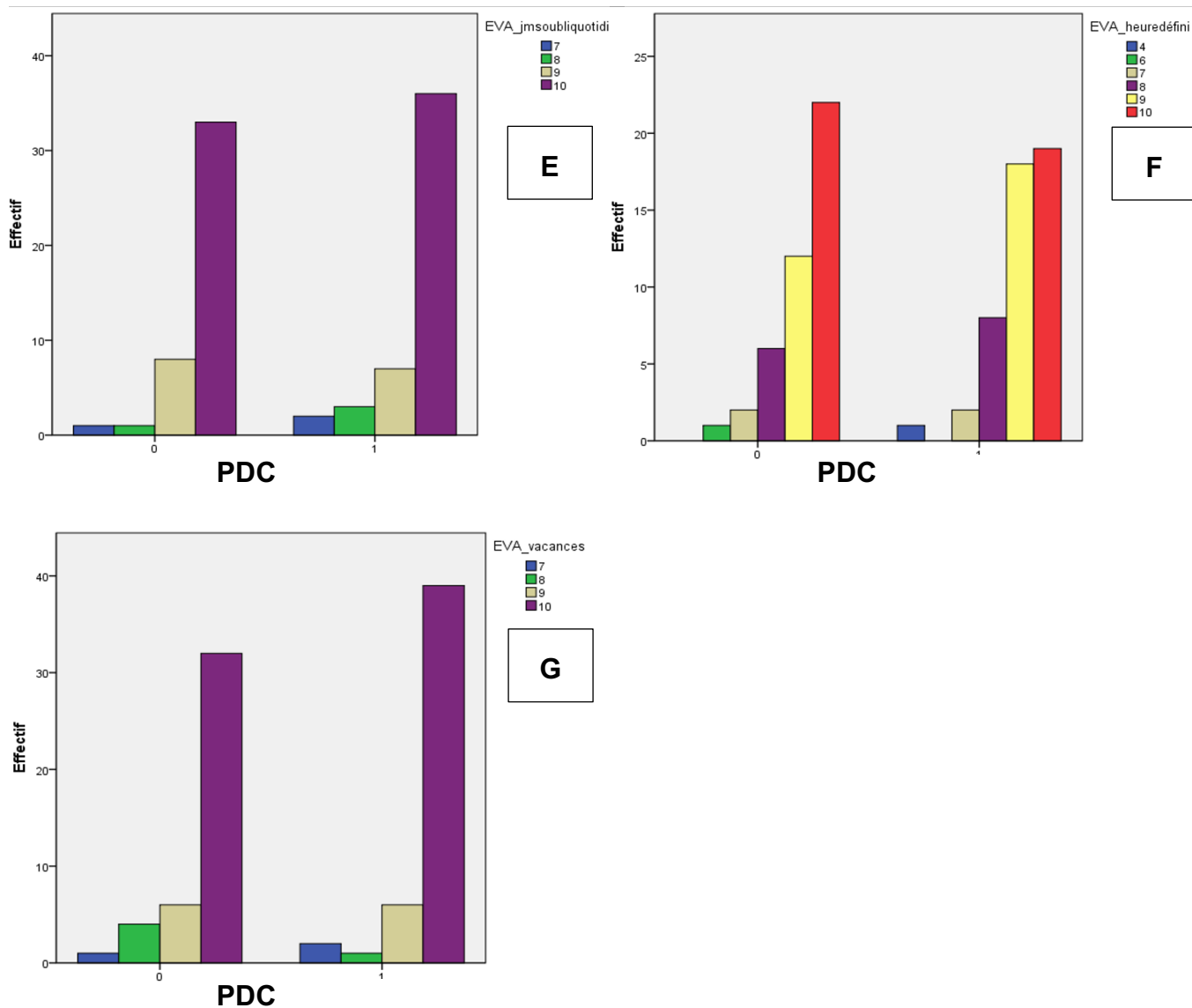
A : Notes attribuées par les patients en fonction du PDC médian concernant la toxicité de l' AOD

B : Notes attribuées par les patients en fonction du PDC médian concernant le bénéfice/risque de l'AOD

C : Notes attribuées par les patients en fonction du PDC médian concernant la facilité d'approvisionnement du traitement AOD

D : Notes attribuées par les patients en fonction du PDC médian concernant la satisfaction de la prise orale

\* NB : les notes données sont comprises entre 0 et 10 (EVA/EN)



**Notes attribuées aux différentes questions de l'EVA en fonction du PDC médian**  
**(Groupe 0 PDC < 90,3% ; groupe 1 PDC ≥ 90,3%)**

*E : Notes attribuées par les patients en fonction du PDC médian concernant son oubli de prise de son AOD au quotidien*

*F : Notes attribuées par les patients en fonction du PDC médian concernant la prise de son AOD à heure fixe/définie*

*G : Notes attribuées par les patients en fonction du PDC médian concernant son oubli de prise de son AOD lors de vacances ou événements spécifiques*

*\* NB : les notes données sont comprises entre 0 et 10 (EVA)*



Faculté de pharmacie



# SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté,*

*je fais le serment :*

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

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

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

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

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

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

***De coopérer avec les autres professionnels de santé.***

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

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





## UFR de Pharmacie

Charlotte DEBANNE

### ADHESION MEDICAMENTEUSE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LA FIBRILLATION ATRIALE

#### RESUME

Dans la fibrillation atriale, pour prévenir les risques thromboemboliques, les AOD sont le traitement de référence. Contrairement aux AVK, un suivi biologique régulier n'est pas préconisé. Progressivement une banalisation du traitement est observée. Nous avons évalué l'adhésion aux AOD des patients hospitalisés dans les services de cardiologie du CHU Amiens-Picardie. Trois questionnaires, le Girerd, le Belief adapté aux AOD (BMQ), un questionnaire dont les réponses sont données grâce à une échelle numérique (EN), et des mesures quantitatives d'adhésion par le Medical Possession ratio (MPR) et le nombre de jours couverts par le médicament (PDC) ont été utilisés au cours d'entretien avec les patients. Entre juin 2020 et mars 2021, 108 patients ont bénéficié d'un entretien. Nous montrons un très bon niveau d'adhésion aux AOD puisque 87% des patients ont un PDC > 80%, (79/91). Le seul facteur associé à une moindre adhésion est la prise biquotidienne du médicament avec un OR=0,226 ; IC95% [0,077-0,663](p=0,007). Le BMQ montre que les patients n'ont pas une mauvaise perception de leur maladie. Le Girerd, recommandé par l'Assurance maladie, et l'EN ne semblent pas adaptés en pratique quotidienne pour évaluer l'adhésion des patients sous AOD, aucune relation statistique n'a été retrouvée entre les scores des questionnaires et les valeurs du PDC.

Le nombre de patients de l'étude est limité, néanmoins les questionnaires ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter les patients non adhérents. La détermination objective de l'adhésion aux AOD par le MPR, et surtout le PDC, détecte les patients (environ 10%,) qui présenteront un risque thromboembolique supérieur.

**MOTS-CLES : Adhésion médicamenteuse, Anticoagulants oraux directs, Fibrillation Atriale, Questionnaires**

#### JURY

**PREDENT DU JURY** : P<sup>r</sup> BRAZIER Michel

**DIRECTEUR DE THESE** : D<sup>r</sup> MARY Aurélien / P<sup>r</sup> BRAZIER Michel

**MEMBRES DU JURY** : P<sup>r</sup> TRIBOUILLOY Christophe, P<sup>r</sup> SALLERIN Brigitte et D<sup>r</sup> DESBUQUOIS Anne-Chalrotte

Le Vendredi 15 octobre 2021 à Amiens