

2015-2016

# THÈSE

pour le

## DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en médecine générale

### Connaissance des patients sur leurs traitements anticoagulants oraux: Antivitamines K et anticoagulants oraux directs.

Étude QUESACO

**PICAUD Adrien**

Né le 26/02/1988, à Saintes

Sous la direction de Monsieur le Docteur Thibault Schotte

Membres du jury

Monsieur le Professeur Pierre Marie ROY | Président

Monsieur le Docteur Thibault SCHOTTE | Directeur

Monsieur le Professeur Eric CAILLIEZ | Membre

Monsieur le Professeur Frédéric GAGNADOUX | Membre

Monsieur le Docteur Benoit DERRIEN | Membre

Soutenue publiquement le 14 juin 2016



UFR SANTÉ



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné      Adrien PICAUD  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par le **12/05/2016**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

**Directeur de l'UFR : Pr Isabelle RICHARD**

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric LAGARCE**

**Directeur du département de médecine : Pr Nicolas LEROLLE**

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine

HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérard	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
------------------	------------------------------------	-----------

ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

## AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Roy, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Schotté, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, pour avoir accepté de diriger ce travail. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Cailliez, qui me fait l'honneur de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

À Monsieur le Professeur Gagnadoux, qui me fait l'honneur de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance respectueuse.

À Monsieur le Docteur Derrien, qui me fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Un grand merci pour ton accompagnement et soutien dans mes débuts aux urgences du Mans.



## REMERCIEMENTS

Aux médecins et internes des urgences d'Angers pour leur contribution à ce projet. À Youssef et Baptiste pour leur aide.

A l'équipe Réa Med : Lemarié, Fajitas, Locaz, Couteau, Light...

À mes amis de La Rochelle, Poitiers, Angers, et d'ailleurs pour leur amitié quelque soit la distance :

Dude, Cléclé, Papi, Biskaï, Jeff, Zilou, Lolo, Arthur, Box, Barite...

À la Team « Cardio et Mmes » : Les Frioux, les Sourcils, BB et Manon, Viannou.

À Clémence et Charles : On espère vous revoir au Mans très vite !  
Et tous les autres...

À toute l'équipe de urgences du Mans, pour leur accueil, leur disponibilité, leur bonne humeur et leurs initiales parfois surprenantes : LB, JC, BD, CG, LI, JCC, OM, OL, MP, VD, SB, MDR, NL, GM, HM, MH, SM, MG, CC, GB, BH et les autres.

Au Dr Mohammad, pour son apprentissage au lit du malade.

À mes grands parents, qui auraient aimé être présents lors de cette soutenance.

À ma famille, mes parents, Alex, Marie, Quentin et Paul pour leur soutien durant toutes ces années.

À Marie, pour ta patience et ton réconfort lors de la rédaction de ce travail. Merci de partager ton quotidien avec moi.

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

AAP : Anti-Agrégants Plaquettaires  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens  
AOD : Anticoagulant Oral Direct  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé  
AIT : Accident ischémique transitoire  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
AVK : Antivitamine K  
CCP : Concentrés de Complexes Prothrombiniques  
CG : Cockcroft et Gault  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CPRV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
EMIR : Effets Indésirables des Médicaments : Incidence et Risques  
ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins  
EP : Embolie Pulmonaire  
ESC : European Society of Cardiology  
FA : Fibrillation Atriale  
FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire  
GEHT : Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose  
GIHP : Groupe d'intérêt en Hémostase péri opératoire  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire  
IDE : Infirmière Diplômée d'Etat  
IDM : Infarctus Du Myocarde  
ISAM : International Study of Anticoagulation Management  
ISRS : Inhibiteur Spécifique de la Recapture de Sérotonine  
MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse  
SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation  
SAU : Service d'Accueil des Urgences  
TVP : Thrombose Veineuse Profonde

## **PLAN**

### LISTE DES ABREVIATIONS

#### INTRODUCTION

1. Contexte
2. Indications
3. Iatrogénie
4. Modalités de prescription et surveillance biologique
5. Education thérapeutique
6. Objectifs de l'étude

#### MATERIEL ET METHODES

1. Description de l'étude
2. Critères de jugement
3. Population
4. Recueil des données
5. Analyse statistique

#### RESULTATS

1. Caractéristiques de la population
  - a) Population totale
  - b) Comparaison AVK/AOD
2. Critère de jugement principal
  - a) Note moyenne de connaissance du traitement
  - b) Analyse comparative par question
3. Critères de jugement secondaires
  - a) Observance
  - b) Modalités d'information
  - c) Contrainte et satisfaction du traitement anticoagulant oral

#### DISCUSSION

1. Intérêts de l'étude
2. Représentativité de l'échantillon
3. Limites et forces de l'étude
4. Interprétation des résultats
  - a) Critère de jugement principal
  - b) Critères de jugements secondaires

#### CONCLUSION

Bibliographie

Liste des figures

Liste des tableaux

Annexes

# **INTRODUCTION**

## **1. Contexte :**

Les antivitamines K (AVK) ont été développés dans les années 1940, et étaient jusqu'à peu la seule classe pharmacologique d'anticoagulant oral pour le traitement des pathologies thromboemboliques <sup>1-3</sup>. Depuis la fin de l'année 2008, les anticoagulants oraux directs ou AOD ont fait leur apparition.

Les AVK restent les traitements anticoagulants oraux les plus prescrits avec plus d'un million de patients traités contre 265000 pour les AOD. Mais en 2013, la moitié des initiations d'anticoagulation orale était par AOD <sup>4</sup>.

## **2. Indications :**

Les AVK sont validés en prévention du risque thromboembolique dans les cardiopathies emboligènes (troubles du rythme supra ventriculaires, prothèses valvulaires, valvulopathies mitrales, prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde (IDM) compliqués), en traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ainsi qu'en prévention de leurs récives, en relais de l'héparine. Les AVK sont les seuls traitements anticoagulants oraux indiqués dans la fibrillation atriale (FA) valvulaire <sup>1-3; 5-8</sup>. La fluindione

(PREVISCAN®) est l'AVK le plus utilisé en France (81,4% des patients sous AVK en France en 2011) <sup>5</sup>.

Les AOD ont reçu initialement leur autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique <sup>9-14</sup>, leurs indications se sont ensuite rapidement élargies. Il existe actuellement trois différentes molécules commercialisées: le dabigatran ou PRADAXA®, le rivaroxaban ou XARELTO® et l'apixaban ou ELIQUIS®.

Les essais randomisés de phase III RE-LY <sup>15</sup>, ROCKET <sup>16</sup> et ARISTOTLE <sup>17</sup>, comparant respectivement le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban à la warfarine, ont prouvé leur efficacité dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV). Ainsi, ils sont indiqués en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque : antécédent d'AVC ou accident ischémique transitoire (AIT), âge supérieur à 75 ans, insuffisance cardiaque, diabète, HTA <sup>4; 5; 18; 19</sup>. Dans le cadre d'une FANV associée à un score de CHADS2VASC  $\geq 2$ , la European Society of Cardiology (ESC) recommande l'instauration d'un traitement par AOD en première intention (grade IIa) <sup>20</sup>. Néanmoins, la HAS rappelle que « la prescription des anticoagulants oraux non AVK ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK » <sup>4; 18</sup>.

Plus récemment, les trois molécules ont obtenu l'AMM dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), suite à la publication des études RECOVER <sup>21</sup>, EINSTEIN <sup>22</sup>, EINSTEIN-PE <sup>23</sup>, AMPLIFY <sup>24</sup> et AMPLIFY-EXT <sup>25</sup>.

Le rivaroxaban et l'apixaban sont ainsi indiqués dans le traitement curatif de la MTEV et la prévention de leurs récurrences sans nécessairement d'anticoagulation parentérale préalable. Le dabigatran a l'AMM dans le traitement curatif de la MTEV et prévention des récurrences après quelques jours d'anticoagulation parentérale <sup>26 ; 27</sup>.

Les indications des différents anticoagulants oraux sont résumées dans le *Tableau I*.

Tableau I : Synthèse des indications des anticoagulants oraux

	<b>AVK</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>
<b>Prévention des AVC ischémiques et embolies systémiques dans la FANV</b>	Objectif INR [2 – 3]	150 mg x 2/j	20 mg x 1/j	5 mg x 2/j
		*110 mg x 2/j	**15 mg x 1/j	*** 2,5 mg x 2/j
<b>Autres cardiopathies emboligènes (valvulopathies mitrales / valves prothétiques biologiques et mécaniques)</b>	Objectif INR : - valves biologiques : [2 – 3] - valves mécaniques : [2,5 – 4]	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication
<b>Traitement des TVP/EP et prévention de leurs récides</b>	Objectif INR [2 – 3]	150 mg x 2/j après ≥ 5j d'anticoagulation parentérale	15 mg x 2/j pendant 21j puis 20 mg/j	10 mg x 2/j pendant 7 jours puis 5 mg deux fois par jour
		*110 mg x 2/j après ≥ 5j d'anticoagulation parentérale	**15 mg x 2/j pendant 21j puis 15mg/j	+/- 2,5 mg x 2/j à l'issue de 6 mois de traitement.
<b>Prévention de la MTEV en chirurgie programmée de la hanche ou du genou</b>	Pas d'indication	220 mg x 1/j	10 mg x 1/j	2,5 mg x 2/j
		* 150 mg x 1/j		
<b>Prévention des complications thrombo-emboliques des IDM compliqués</b>	Objectif INR : [2 – 3]	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication

\* Situations à risque hémorragique : insuffisance rénale modérée : CG [30-50 ml/min], administration concomitante de verapamil / amiodarone / quinidine, âge >75 ans, gastrite ou RGO. \*\* Situations à risque hémorragique : insuffisance rénale modérée : CG [30-49 ml/min], insuffisance rénale sévère : CG [15-29 ml/min]. \*\*\* Situations à risque hémorragique : âge > 80 ans, poids corporel <60 kg, créatinine sérique supérieure à 133 micromol/l.

### **3. Iatrogénie :**

Les traitements anticoagulants sont à haut risque iatrogénique. Les études EMIR (Effets Indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) en 2007 puis ENEIS 2 (Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables graves associés aux Soins) en 2009 ont montré que les AVK arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves. Ils sont incriminés dans plus de 12% des hospitalisations pour effets indésirables <sup>28 ; 29</sup>. Il existe peu de données épidémiologiques sur la iatrogénie des AOD dans la littérature. L'étude en vie réelle NACORA-BR publiée en 2014 ne retrouvait pas de majoration du risque hémorragique à court terme chez les patients initiant un AOD par rapport aux AVK <sup>30</sup>.

L'étude RE-LY <sup>15</sup> a montré une réduction significative du taux d'hémorragie majeure pour le dabigatran à posologie réduite versus warfarine dans la FANV.

Les études ARISTOTLE et AMPLIFY <sup>17 ; 24</sup> ont montré une réduction significative du taux d'hémorragies majeures de l'apixaban versus warfarine dans la FANV et la MTEV.

L'étude EINSTEIN-PE <sup>23</sup> a montré une réduction du risque d'hémorragie majeure sous rivaroxaban versus warfarine dans le traitement de l'EP.

Deux méta-analyses publiées en 2012 et 2013 n'ont pas démontré de différence significative en terme d'hémorragie grave entre AOD et warfarine dans la FANV <sup>31 ; 32</sup>. Une méta-analyse de 2012 a mis en



évidence une réduction significative du taux d'hémorragie grave sous AOD versus warfarine dans la FANV <sup>33</sup>

Comparativement à la warfarine, le dabigatran (110 mg et 150 mg deux fois par jour), le rivaroxaban (20 mg par jour) et l'apixaban (5 mg deux fois par jour) étaient significativement associés à moins d'hémorragies intracrâniennes dans les trois études piliers ayant abouti à leur indication dans la FANV <sup>15-17</sup>. De même, les trois méta-analyses citées précédemment ont montré une réduction significative du taux d'hémorragies intracrâniennes sous AOD versus warfarine dans la FANV <sup>31-33</sup>.

La prise en charge des situations à risque et des accidents hémorragiques chez les patients sous AVK est bien codifiée, notamment grâce aux recommandations de bonnes pratiques émises par la HAS et le Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) en 2008 <sup>34</sup>. En cas de surdosage asymptomatique, en fonction de l'INR, la conduite thérapeutique sera graduelle : Diminution posologique, saut d'une prise, administration de vitamine K. En cas de chirurgie urgente ou d'hémorragie grave, une antagonisation par concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) est recommandée en complément de la vitamine K. En 2013, la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) a publié les propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Péri Opératoire (GIHP) concernant la prise en charge des hémorragies graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral de

type anti-IIa ou anti-Xa <sup>35</sup>. Ces propositions concernent les situations hémorragiques sous dabigatran ou rivaroxaban. La conduite à tenir proposée repose sur l'administration de complexe prothrombotique activé (FEIBA) ou de CCP à forte dose. Ces propositions d'experts ne sont basées que sur des données expérimentales animales ou des cases report. Ainsi, les données sur l'efficacité, la sécurité ou les modalités d'utilisation des CCP dans cette indication ne sont pas précisément connues. Leur utilisation dans les hémorragies sous AOD est hors AMM.

Récemment, un essai clinique de phase III a démontré que l'Idarucizumab, un fragment d'anticorps humain, permettait une réversion rapide de 100% des effets biologiques du dabigatran chez les patients admis pour hémorragie grave ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente <sup>36</sup>. Le médicament a par la suite obtenu une AMM en France en cas de nécessité de chirurgie ou geste invasif urgent ne pouvant être différé de plus de huit heures et/ou d'hémorragie grave mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel d'un organe chez les patients sous dabigatran <sup>37</sup>. L'Andexanet, antidote des anticoagulants oraux inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban et apixaban) a montré une réversion rapide de plus de 90% de l'activité anti-Xa chez les sujets âgés sains <sup>38</sup>. Ces résultats devraient aboutir à une demande d'AMM en vue d'une commercialisation dans les prochains mois.

Des études cliniques seront néanmoins nécessaires pour confirmer l'efficacité de ces thérapeutiques.

Les interactions médicamenteuses avec les AVK sont nombreuses du fait de la forte liaison protéique et des nombreuses voies de métabolisme. Il est recommandé au patient de prendre un avis médical avant toute prise intercurrente de médicament <sup>39</sup>. Les AOD sont essentiellement transportés par la P-glycoprotéine puis métabolisés par l'isoenzyme P3A4 du cytochrome P450 et ne sont donc pas dénués d'interactions médicamenteuses <sup>5 ; 8 ; 40</sup>. Au même titre que les AVK, leur utilisation est entre autre déconseillée en association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antiagrégants plaquettaires (AAP) du fait d'une majoration du risque hémorragique <sup>5 ; 8 ; 18 ; 19 ; 39 ; 49</sup>.

#### **4. Modalités de prescription et monitoring biologique**

La posologie des AVK n'est pas uniforme, en raison d'une variabilité intra et interindividuelle. Le dosage adéquat est celui permettant d'obtenir l'INR cible. Toute situation pouvant perturber l'INR (déshydratation, modification thérapeutique récente, pathologie aiguë... ) doit faire l'objet d'un contrôle biologique dans les 72h <sup>5-7</sup>. La surveillance régulière de l'INR est ainsi contraignante tant pour le patient que le médecin. Elle permet cependant de garder un suivi régulier du patient. Deux études françaises mettent cependant en évidence que le temps passé en zone thérapeutique avec les AVK est inférieur à 70% <sup>41, 42</sup>.

La posologie des AOD est standardisée et ne nécessite pas de monitoring biologique de l'efficacité en routine. Cela constitue un de leur principal avantage aussi bien pour le patient que le médecin prescripteur. Cependant, le dosage varie selon l'AOD prescrit, l'indication thérapeutique et les situations à risques de surdosage : âge élevé, poids extrêmes, fonction rénale altérée, association thérapeutique. Il en résulte une hétérogénéité de schémas posologiques et un risque accru de mésusage. Cette absence de suivi de l'activité anticoagulante chez les patients sous AOD au long cours ne doit pas occulter la nécessité d'une surveillance clinico-biologique régulière.

## **5. Education thérapeutique**

L'éducation thérapeutique est un élément clé dans la prise en charge des malades sous anticoagulants oraux. Les situations de sous dosage ou surdosage sont fréquentes et les conséquences thromboemboliques ou hémorragiques peuvent être graves. La loi « Hôpital, Santé, Patient » promulguée en 2009 donne une place centrale à l'éducation thérapeutique du patient dans le cadre d'une maladie chronique. Il est ainsi mentionné dans l'article 1161-2 que « les programmes d'éducation thérapeutique doivent répondre à un cahier des charges national » <sup>43</sup>. Un protocole pluri professionnel des soins de premiers recours sur la gestion quotidienne des AVK publié en novembre 2011 par la HAS rappelle que « l'éducation thérapeutique est incontournable », qu'il convient de « s'assurer de la

bonne compréhension des messages et de l'acceptation des contraintes »

<sup>44</sup>.

Les résultats français de l'étude internationale ISAM (International Study of Anticoagulation Management), chez les patients bénéficiant d'un traitement AVK pour une FA ont mis en évidence que 66% d'entre eux n'avaient pas la notion qu'un saignement sous traitement anticoagulant devait les alerter. Dix huit pour cent des patients déclaraient ne pas avoir reçu d'information sur le traitement et moins de 5% des médecins remettaient un carnet d'information et de surveillance de traitement par AVK <sup>41</sup>.

Plusieurs études ont évalué l'impact de l'éducation thérapeutique sur la connaissance du traitement anticoagulant oral par AVK. Une étude Française sur 88 patients sous AVK, a montré qu'après deux séances éducatives d'une heure chacune, les patients avaient une meilleure connaissance de leur traitement anticoagulant (6,63/12 puis 10,09/12) et le nombre d'INR en zone thérapeutique passait de 45% à 61% <sup>42</sup>.

En 2003, D.A. Lane constate que seuls 49% des patients sous AVK pour une FA avaient connaissance du nom de leur pathologie et que les risques thromboemboliques étaient sous estimés (41% percevaient cette pathologie comme non grave). La remise d'une brochure explicative a permis de mettre en évidence une progression significative de connaissance de l'INR cible et des facteurs susceptibles de le modifier <sup>45</sup>.

Dans l'étude randomisée interventionnelle TREAT parue en 2013 réalisée sur 97 patients en FA, D.E. Clarkesmith a montré une différence significative sur la durée d'INR passée en zone thérapeutique à 6 mois après une séance d'éducation thérapeutique d'environ une heure chez des patients naïfs de tout anticoagulant oral. Il n'y avait cependant pas de différence significative à 12 mois <sup>46</sup>.

Enfin, l'étude française prospective multicentrique EDUC'AVK, menée en 2008 chez des malades atteints de MTEV, a montré un risque quatre fois plus faible de présenter une récurrence thrombotique ou un accident hémorragique à trois mois dans le groupe interventionnel. Le groupe contrôle recevait une information selon les pratiques courantes du service. Le groupe interventionnel bénéficiait d'une information formalisée et individualisée de 30 à 45 minutes délivrée par une infirmière, un pharmacien ou un médecin formé en éducation thérapeutique <sup>47</sup>. Ces résultats suggèrent qu'une information précoce et prolongée améliore la connaissance et l'observance du traitement anticoagulant oral.

Il existe peu de données sur l'éducation des patients sous AOD. Du fait de leur arrivée récente et de leurs indications de plus en plus larges, il semble nécessaire de s'y intéresser. Deux études ont démontré que les patients ont une moins bonne connaissance des AOD que des AVK <sup>48 ; 53</sup>.

L'utilisation de ces thérapeutiques anticoagulantes nécessite à la fois une formation des praticiens, le développement de guides de prescription et l'élaboration de recommandations de bonne pratique en cas de

complications. Une éducation thérapeutique de qualité semble également nécessaire.

## **6. Objectifs de l'étude :**

Notre étude a pour objectif principal de comparer les connaissances des patients sous anticoagulants oraux au long cours selon leur traitement : AVK versus AOD.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer comparativement les modalités de l'information thérapeutique délivrée, le ressenti concernant le traitement et l'observance déclarée par le patient selon l'anticoagulant oral.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **1. Description de l'étude:**

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle descriptive monocentrique réalisée aux Service d'Accueil des Urgences (SAU) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers.

L'étude s'est déroulée de février à décembre 2015.

### **2. Critères de jugement :**

Le critère de jugement principal était l'analyse comparative des moyennes des notes obtenues sur la connaissance du traitement entre les patients sous AOD et ceux sous AVK.

Les critères de jugement secondaires étaient les analyses comparatives entre les deux groupes :

- des modalités de l'information thérapeutique reçue,
- des notes évaluant la satisfaction du traitement anticoagulant oral,
- des notes évaluant la contrainte du traitement anticoagulant oral,
- des taux d'observance thérapeutique déclarative.



### **3. Population :**

#### a) Critères d'inclusion :

Etaient éligibles à l'inclusion dans l'étude tout patient majeur traité par anticoagulant oral AVK ou AOD, admis au SAU du CHU d'Angers quel que soit le motif de consultation.

#### b) Critères de non inclusion :

Les critères de non inclusion regroupaient tout patient : sous mesure de protection juridique (tutelle, curatelle), dans l'incapacité à donner leur consentement quelle qu'en soit la raison (affection psychiatrique, prise de toxique ou agitation majeure), ou à répondre au questionnaire (trouble cognitifs étiquettes ou suspectés, pathologie aiguë rendant l'interrogatoire impossible, limité ou ininterprétable, de type altération de la vigilance, détresse respiratoire aiguë, ou douleur intense).

### **4. Recueil des données :**

#### a) Consentement :

Les patients éligibles recevaient une information orale et écrite sur les objectifs de l'étude. Le consentement oral du patient était notifié dans le dossier informatisé du logiciel URQUAL au cours de son passage aux Urgences.

b) Comité d'éthique :

Cette étude a reçu l'approbation du comité d'éthique du CHU d'Angers en Janvier 2015.

c) Questionnaires :

Les patients étaient interrogés au cours de leur passage aux Urgences sur leur traitement anticoagulant oral par l'intermédiaire de questionnaires.

Les questionnaires étaient composés de 16 questions. Ils ont été élaborés à l'aide du logiciel Microsoft Word®, à partir des recommandations de bonnes pratiques de la HAS et de l'ANSM <sup>4-6 ; 18 ; 19 ; 39 ; 49</sup>.

Ils interrogeaient les patients sur la connaissance du traitement, les modalités de l'information reçue ainsi que la perception du traitement anticoagulant par les patients. Les questionnaires étaient identiques pour les deux groupes.

Les questions étaient posées aux patients par des membres de l'équipe médicale : praticiens hospitaliers, chefs de cliniques assistants, assistants spécialistes ou internes en médecine.

Les médecins avaient reçu une formation préalable vis à vis des questionnaires : les patients étaient informés de la / les réponse(s) correcte(s) à l'issue de chaque question afin d'éviter l'influence d'une question sur la / les suivante(s) et d'être pénalisé sur l'ensemble du questionnaire.

- Des données épidémiologiques étaient recueillies dans le dossier du patient :
  - Identification du patient (Nom, prénom, âge, sexe)
  - Classe thérapeutique et nom de la molécule
  - Indication du traitement anticoagulant.
  - Date de début du traitement anticoagulant
  
- La connaissance du traitement anticoagulant oral était évaluée sur neuf items :
  - Nom de la molécule
  - Indication du traitement anticoagulant oral
  - Objectif du traitement anticoagulant oral
  - Surveillance biologique de l'efficacité du traitement anticoagulant oral
  - Risque principal en cas de surdosage du traitement
  - Risque principal en cas d'oubli du traitement
  - Conduite à tenir en cas d'oubli (supérieur à 8 heures pour les AVK, supérieur à 6h pour les AOD)
  - Principales interactions médicamenteuses
  - Nécessité d'un régime alimentaire adapté

Chaque question était notée sur 1 (1 si la réponse était correcte, 0 si incorrecte). La somme des réponses à chacune des neuf questions était

par la suite calculée et correspondait à la note de connaissance du traitement anticoagulant oral.

- Les modalités de l'information délivrée au patient concernant le traitement anticoagulant oral étaient évaluées par les items suivants:
  - Délivrance ou non d'une information
  - Professionnel(s) de santé ayant délivré l'information
  - Satisfaction du patient concernant l'information délivrée
- L'observance thérapeutique déclarative était également évaluée sur les 30 derniers jours.

- Contrainte et satisfaction du traitement anticoagulant :

La vision globale du patient concernant son traitement anticoagulant oral était évaluée par des échelles numériques :

- Degré de contrainte estimé par le patient sur une échelle numérique de 0 à 5 (0 : aucune contrainte ; 5 : très contraignant)
- Satisfaction globale vis à vis du traitement anticoagulant oral sur une échelle numérique de 0 à 5 (0 : insatisfaction ; 5 : très satisfait)

Le questionnaire et les réponses attendues sont développés en *Annexes I, II et III*.

## **5. Analyse statistique :**

Les données des questionnaires ont été codées dans deux tableurs Excel® 2008 distincts permettant d'obtenir une base de donnée pour chaque bras de l'étude : AVK et AOD.

Une analyse descriptive a été conduite sur l'ensemble de la population.

Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage. Les variables quantitatives étaient exprimées sous forme de moyennes plus ou moins écart type.

Le seuil alpha de significativité a été fixé à 5% et la puissance à 80%.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Biostatgv, développé par une équipe affiliée à l'INSERM et l'Université Pierre et Marie Curie (Paris 6).

Les analyses comparatives des variables qualitatives ont été réalisées avec le test du Chi 2 avec la correction de Yates.

Les analyses comparatives des variables quantitatives ont été réalisées avec le test de Student.

## **RESULTATS**

### **1. Caractéristiques de la population :**

#### a) Population totale

Deux cent quatre patients ont été inclus : 92 femmes et 112 hommes. Il y avait 156 patients dans le bras AVK (76,5%) et 48 patients dans le bras AOD (23,5%).

L'âge moyen était de 75,8 ans.

Le motif de prescription principal était la FA représentant 151 patients (74%).

#### b) Comparaison AVK/AOD

Il y avait 68 femmes (43,6%) et 88 hommes (56,4%) dans le groupe AVK contre 24 femmes (50%) et 24 hommes (50%) dans le groupe AOD. Il n'y avait pas de différence significative en terme de sexe ratio entre les deux groupes ( $p=0,54$ ).

Les patients du groupe AVK étaient significativement plus âgés que ceux du groupe AOD ( $p=0,012$ ), respectivement âgés en moyenne de 78,2 ans dans le groupe AVK et 73,3 ans dans le groupe AOD.

Dans le groupe AVK, la molécule la plus représentée était la fluindione (112 patients, 71,8%), puis la warfarine (34 patients, 21,8%) et enfin l'acénocoumarol (10 patients, 6,4%).

Dans le groupe AOD, la molécule la plus représentée était le rivaroxaban (24 patients, 50%) puis le dabigatran (17 patients, 35,4%) et l'apixaban (7 patients, 14,6%).

Le motif de prescription principal était la FA dans les deux groupes soit 117 patients (75%) dans le bras AVK et 34 patients (70,8%) dans le bras AOD.

Soixante-neuf patients (44,2%) des patients du groupe AVK et 16 patients (36,4%) des patients du groupe AOD connaissaient l'ancienneté de prise de leur traitement anticoagulant oral.

Les caractéristiques épidémiologiques de chaque groupe sont résumées dans le *Tableau II*.

La répartition des indications du traitement anticoagulant oral dans la population totale est résumée dans l'*Annexe IV*.

Les répartitions des indications de chaque classe thérapeutique sont résumées dans les *Figures 1* et *2*.

Les répartitions des molécules de chaque classe thérapeutique sont résumées dans les *Annexes V* et *VI*.

*Tableau II : Caractéristiques épidémiologiques des patients inclus selon la classe de traitement anticoagulant oral.*

	<b>AVK n=156</b>	<b>AOD n=48</b>	<b>Total n=204</b>	<b>p</b>
<b>Sexe masculin, n (%)</b>	88 (56,4)	24 (50)	112 (54,9)	0,54
<b>Sexe féminin, n (%)</b>	68 (43,6)	24 (50)	92 (45,1)	0,54
<b>Âge moyen (années)</b>	78,2	73,3	75,8	0,012



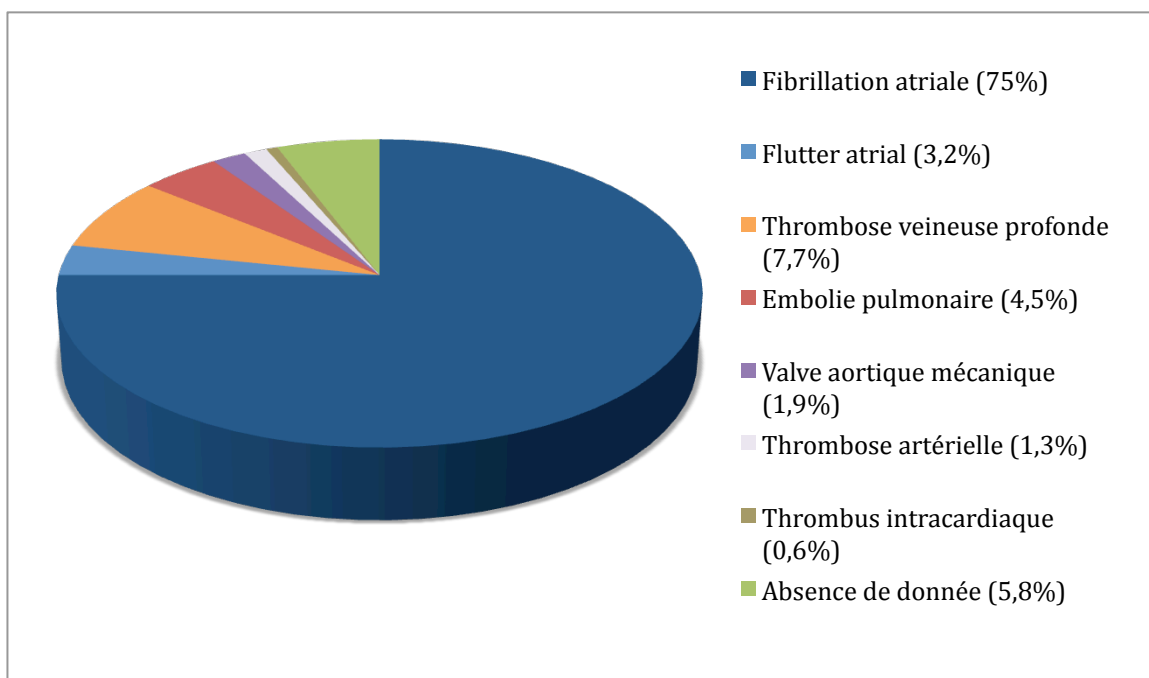


Figure 1 : Répartition des indications thérapeutiques dans le groupe AVK.

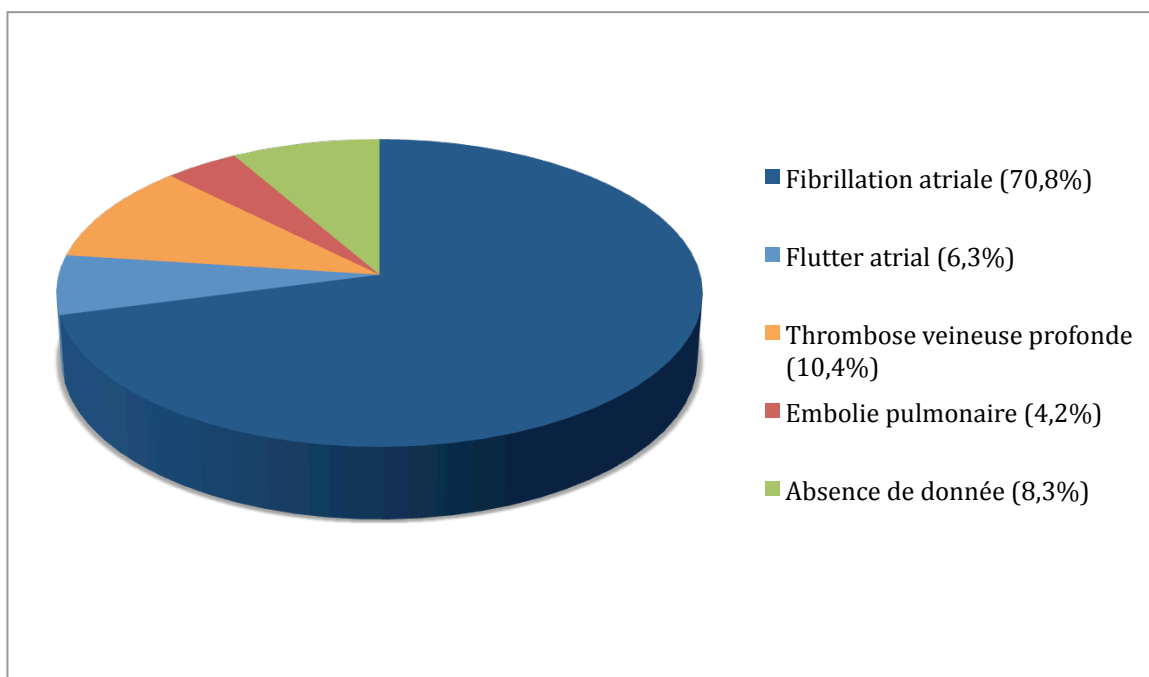


Figure 2 : Répartition des indications thérapeutiques dans le groupe AOD.

## **2. Critère de jugement principal :**

### a) Note moyenne de connaissance du traitement

La note moyenne de la connaissance thérapeutique sur la population totale était de 5,01 / 9 (55,7% de réponses correctes).

La note moyenne concernant les connaissances dans le groupe AVK était de 5,07 / 9 (56,3% de réponses correctes), contre 4,83 / 9 (53,7% de réponses correctes) dans groupe AOD. L'analyse comparative des deux moyennes n'objectivait pas de différence significative entre les deux groupes ( $p=0,550$ ).

### b) Analyse comparative par question

Une analyse comparative des réponses à chaque question évaluant la connaissance a été réalisée entre les deux groupes.

Le nom de la molécule prescrite était significativement mieux connu dans le groupe AVK que dans le groupe AOD, avec respectivement 75% des patients contre 50%. ( $p= 0,002$ )

De même, les patients sous AVK avaient significativement une meilleure connaissance de la nécessité d'une surveillance biologique de leur traitement que les patients sous AOD ; avec 73,1% des patients sous AVK contre 47,9% des patients sous AOD, ( $p= 0,002$ ).

La connaissance autour du régime alimentaire était significativement plus importante dans le groupe AVK (42,3% des patients) que dans le groupe AOD (70,8% des patients), ( $p<0,01$ ).

La connaissance de l'indication du traitement anticoagulant, de son objectif, des risques liés au sous dosage ou à un oubli et des principales interactions médicamenteuses n'était significativement pas différente entre les deux groupes.

En cas d'oubli du traitement anticoagulant, 86,5% des patients du groupe AVK et 91,6% des patients du groupe AOD avaient une attitude adaptée, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Dans le bras AVK, 89 patients (57,1%) prenaient le traitement anticoagulant lors de la prochaine prise sans modifier la posologie, 46 patients (29,5%) contactaient un professionnel de santé (médecin généraliste, infirmière ou pharmacien), 20 patients (12,8%) n'avaient pas connaissance de la conduite à tenir en cas d'oubli et un patient (0,64%) choisissait de doser son INR en urgence. Dans le bras AOD, 34 patients (70,8%) poursuivaient leur traitement sans modification de posologie, 10 patients (20,8%) prenaient avis auprès d'un professionnel de santé (médecin généraliste, et infirmière), 2 patients (4,2%) n'avaient pas connaissance de la conduite à tenir en cas d'oubli et 2 patients (4,2%) choisissaient le saut de la prochaine prise.

La connaissance du traitement anticoagulant oral dans les groupes AVK et AOD est résumée dans le *Tableau III*.

Tableau III : Connaissance du traitement anticoagulant oral dans les groupes AVK et AOD

	<b>AVK N=156</b>	<b>AOD N=48</b>	<b>Total N=204</b>	<b>P value</b>
<b>Moyenne de connaissance Note /9 (%)</b>	5,07 (56,3)	4,83 (53,7)	5,01 (55,7)	0,550
Nom de la molécule n (%)	117 (75,0)	24 (50,0)	141 (69,1)	0,002
Indication n (%)	87 (55,8)	30 (62,5)	117 (57,4)	0,511
Objectif du traitement n (%)	107 (68,6)	38 (79,2)	145 (71,1)	0,218
Monitoring biologique n (%)	114 (73,1)	23 (47,9)	137 (67,2)	0,002
Risque en cas de surdosage n (%)	68 (43,6)	15 (31,3)	83 (40,7)	0,176
Risque en cas d'oubli n (%)	65 (41,7)	15 (31,3)	80 (39,2)	0,261
Attitude adaptée en cas d'oubli n (%)	135 (86,5)	44 (91,7)	179 (87,8)	0,487
Interactions médicamenteuses n (%)	32 (20,5)	8 (16,7)	40 (19,6)	0,705
Régime alimentaire n (%)	66 (42,3)	34 (70,8)	100 (49,0)	< 0,001

n : nombre de patients ayant une réponse correcte.

N : nombre de patients

### **3. Critères de jugement secondaires :**

#### a) Observance thérapeutique

Concernant l'observance thérapeutique déclarative sur les trente derniers jours, cent quarante trois patients (91,7%) du groupe AVK et quarante trois patients (89,6%) du groupe AOD ne relataient aucun oubli de prise, sans différence significative entre les deux groupes.

Dans le groupe AVK, 16 patients (10,3%) ont spontanément justifié leur observance par le passage quotidien d'une IDE ou le recours à un pilulier, aucun dans le groupe AOD.

#### b) Modalités d'information

Dans les groupes AVK et AOD, respectivement 100 (64,1%) et 24 (50%) patients disaient avoir reçu des informations concernant l'usage de leur traitement anticoagulant, sans différence significative entre les deux groupes ( $p=0,114$ ).

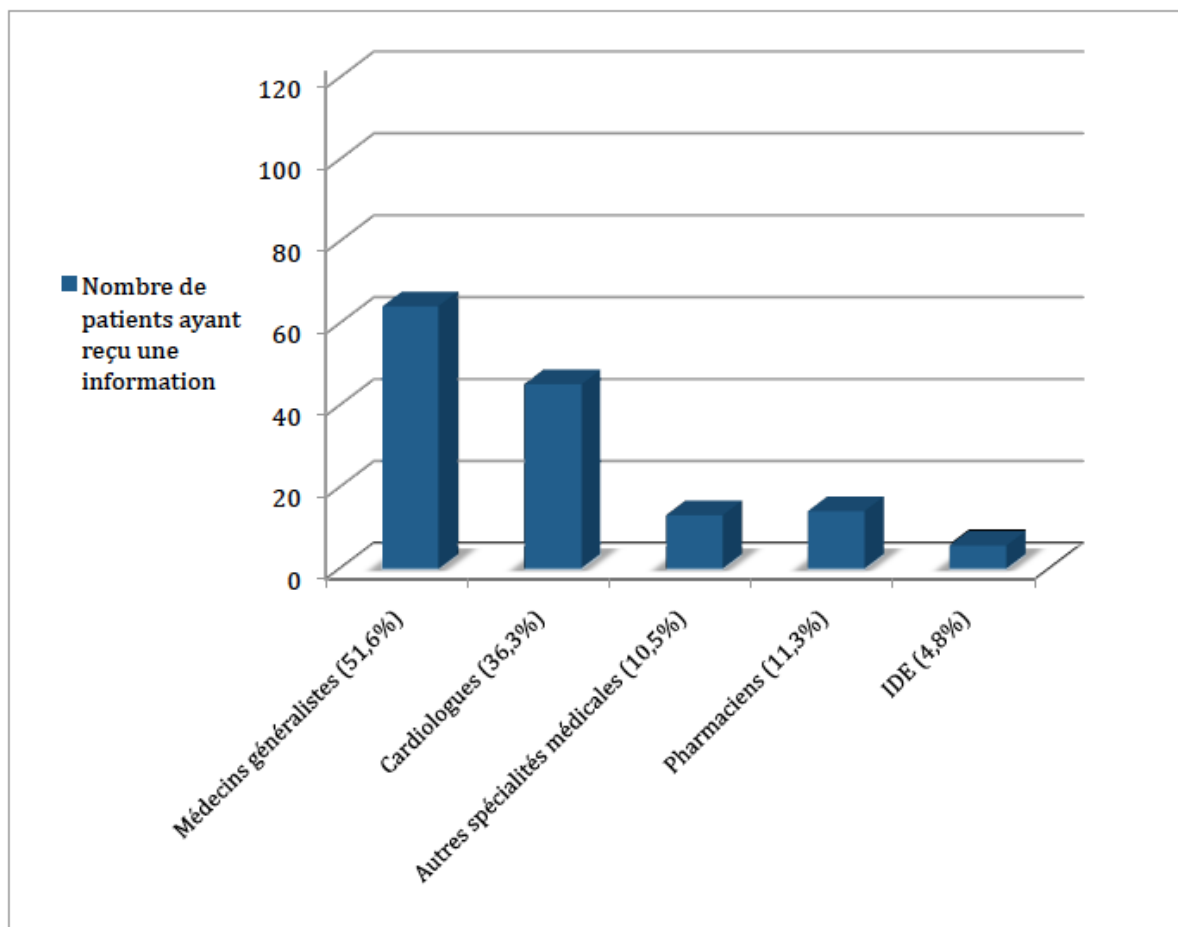
Parmi eux, 87 patients (87%) du groupe AVK et 21 patients (87,5%) du groupe AOD jugeaient la qualité de l'information satisfaisante.

Les professionnels de santé qui délivraient l'information étaient :

- les médecins généralistes dans 51,6% des cas
- les cardiologues dans 36,3% des cas
- les autres spécialités médicales dans 10,5% des cas
- les pharmaciens dans 11,3% des cas
- les infirmières diplômées d'état (IDE) dans 4,8% des cas

Les réponses à cette question pouvaient être multiples.

La répartition des professionnels de santé délivrant l'information est résumée dans la *figure 3*.



*Figure 3 : Répartition des professionnels de santé délivrant l'information sur le traitement anticoagulant oral.*

### c) Contrainte et satisfaction du traitement anticoagulant :

Le degré de contrainte attribué au traitement par AVK était significativement plus élevé que pour le traitement par AOD ; avec en

moyenne une cotation sur l'échelle numérique de 1,68/5 dans le groupe AVK, contre 0,98/5 dans le groupe AOD, ( $p=0,0026$ ).

La note moyenne de satisfaction était de 3,81/5 dans le groupe AVK et de 4,06/5 dans le groupe AOD sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,174$ ).

## **DISCUSSION**

### **1. Intérêts de l'étude :**

A ce jour, peu de travaux ont étudié l'éducation thérapeutique des patients traités par AOD.

L'évaluation de leurs connaissances et de leur ressenti par rapport au groupe référentiel AVK, ainsi que des modalités d'information par les professionnels de santé permettra de définir les besoins d'éducation thérapeutique.

### **2. Représentativité de l'échantillon**

Les modalités de recrutement de la population étudiée étaient tout patient sous traitement anticoagulant oral consultant aux Service d'Accueil des Urgences du CHU d'Angers. Ce choix nous permet d'espérer obtenir un échantillon représentatif du département du Maine et Loire et non de la patientèle d'un nombre restreint de prescripteurs. Par ailleurs, il permet le questionnement standardisé des patients sur le traitement anticoagulant oral par une équipe habituée ayant reçue une formation préalable ce qui évite un biais de mesure.

Avec 48 patients dans le groupe AOD et 156 dans le groupe AVK, soit un ratio de 1/3,25 ; on constate une disparité dans le nombre d'inclus entre les deux groupes. Ces proportions sont néanmoins superposables à la répartition des anticoagulants oraux dans la population générale <sup>4</sup>.



Dans notre étude, nos patients étaient plus âgés que ceux de la population générale. Ceci s'explique probablement par un recours plus fréquent aux services d'urgences chez les sujets âgés, dont une grande majorité sont atteints d'au moins une affection chronique <sup>51</sup>. Néanmoins, on sait que les sujets âgés sont plus à risque de développer des effets indésirables graves liés aux thérapeutiques <sup>29 ; 52</sup>. Il semble ainsi intéressant de mettre en évidence les carences de connaissance dans cette population.

Par ailleurs, les patients sous AVK étaient significativement plus âgés que ceux du groupe AOD. Cette tendance est retrouvée dans la population générale où l'âge moyen des patients sous AVK et AOD est respectivement de 73,7 et 71,3 ans avec une différence significative entre les deux groupes <sup>4 ; 5</sup>.

Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des sexes entre les groupes AVK et AOD ce qui est comparable aux données de l'ANSM de l'année 2013 <sup>4</sup>.

### **3. Limites et forces de l'étude :**

Deux cent quatre patients ont été inclus au cours de notre étude, ce qui représente un faible échantillon des patients sous anticoagulants oraux. Cet effectif restreint confère une faible puissance à l'étude.

Dans notre étude, la connaissance du traitement et les modalités d'information étaient recueillies par des questionnaires pouvant être à l'origine d'un biais de mesure. La formation du personnel recueillant les réponses permet de minimiser ce biais. De plus, la similarité des questionnaires entre les deux groupes permet de s'affranchir d'un biais d'évaluation.

On peut imaginer que les patients prenant leur traitement anticoagulant oral depuis plusieurs années ont une meilleure connaissance que ceux qui viennent juste de le débiter. Malheureusement, peu de patients étaient capables d'indiquer l'ancienneté de prise du traitement anticoagulant oral. Parallèlement, nous n'avons pas évalué s'il s'agissait d'une primo prescription de traitement anticoagulant ou si les patients avaient déjà bénéficié d'un traitement anticoagulant oral auparavant. Ces paramètres n'ont pas pu être exploités dans notre travail mais seraient intéressants à évaluer dans des études futures.

Enfin, le recueil des données aux urgences peut être responsable d'un biais de mesure si l'on considère que les patients consultant aux urgences, en demande de soins, ne sont pas dans des conditions optimales pour répondre aux questionnaires. Les critères d'exclusion permettaient de réduire au mieux les situations incompatibles avec un interrogatoire.

#### **4. Interprétation des résultats :**

##### a) Critère de jugement principal :

Avec une moyenne de connaissance totale de 5,01/9 (55,7%) sur la population totale sans différence significative entre les deux groupes, la connaissance du traitement anticoagulant oral est insuffisante.

L'analyse plus précise des différents items a permis de pointer des lacunes similaires dans les deux groupes d'anticoagulants.

Ainsi, moins d'un patient sur deux connaît les principaux risques en cas de surdosage ou en cas d'oubli. Nos chiffres diffèrent cependant d'une étude bordelaise où les risques en cas de surdosage et de sous dosage étaient respectivement connus de 76% et 62% des patients dans le groupe AVK. Cela peut s'expliquer par une population étudiée nettement plus jeune (âge moyen dans le groupe AVK de 63,7 ans) dans cette étude où étaient exclus les sujets ne pouvant gérer seuls leurs traitements <sup>53</sup>.

Trois quarts des patients ne savent pas qu'il existe de nombreuses contre indications thérapeutiques avec des conséquences iatrogéniques potentiellement graves. La majorité de celles-ci sont plutôt de la responsabilité du prescripteur mais avec la banalisation et le libre accès aux AINS et à l'aspirine, il semble indispensable que les patients sous anticoagulant en soient informés. Cette méconnaissance est d'autant plus à risque que 25% déclarent prendre des médicaments sans avis médical préalable selon l'étude de Rey <sup>53</sup>.

Il est toutefois intéressant de noter certaines disparités de réponses aux questions entre les deux groupes. Les patients sous AVK semblent mieux connaître le nom de leur thérapeutique. Les raisons sont probablement multiples. D'une part, on peut supposer que les patients sous AVK sont probablement traités depuis plus longtemps que ceux sous AOD du fait de leur ancienneté et de la différence d'âge entre les deux groupes. D'autre part, les patients traités par AVK sont possiblement plus sensibilisés à leur traitement que ceux sous AOD du fait de la surveillance régulière de l'INR. Cette surveillance sollicite régulièrement plusieurs professionnels de santé (médecin, IDE, laborantins... ). Cette différence significative est également retrouvée dans la littérature <sup>53</sup>.

Le monitoring de l'efficacité thérapeutique semble être majoritairement connu des sujets sous AVK. Il faut néanmoins souligner qu'un patient sur quatre n'a pas la notion de la surveillance mensuelle de l'INR. Concernant ces derniers, on peut évoquer l'absence de suivi médical du traitement ou un désinvestissement vis à vis de leur traitement anticoagulant. Il s'agit là d'une grave méconnaissance de leur thérapeutique.

Plus d'un patient sur deux sous AOD ignore si leur traitement nécessite ou non une surveillance biologique de l'efficacité. Ces résultats sont retrouvés dans une étude européenne évaluant la connaissance thérapeutique des patients sous AOD où seul un patient sur trois sait que son traitement ne nécessite pas de monitoring biologique de l'efficacité <sup>54</sup>.

Cette donnée serait intéressante à analyser selon la prescription antérieure d'un traitement AVK.

Une majorité des patients sous AVK méconnaissaient la nécessité même d'un régime alimentaire pauvre en vitamine K. De plus les modalités de celui-ci n'ont pas été explorées dans notre étude pouvant faire craindre des résultats encore moins bons.

Enfin, la connaissance de certains items est acceptable dans les deux groupes.

L'indication et l'objectif du traitement anticoagulant oral sont connus de plus d'un patient sur deux dans le groupe AVK comme dans le groupe AOD. On constate cependant une meilleure connaissance de l'objectif du traitement que de son indication. L'analyse des questionnaires a montré des confusions entre ces deux notions. Or, il semble primordial que les patients connaissent l'indication de leur anticoagulant oral. En effet, on peut supposer qu'un patient traité pour une FA serait davantage sensibilisé à son traitement s'il avait notion que ce dernier réduit le risque d'AVC ischémique. Il semble donc nécessaire d'insister au cours de l'éducation thérapeutique sur la balance bénéfice / risque afin de faire accepter au patient les contraintes du traitement et de le rendre acteur de sa santé. Cette démarche s'inscrit dans le prolongement d'une politique nationale de prévention des AVC <sup>55</sup>.

La conduite à tenir en cas d'oubli est adaptée avec plus de 85% de réponses adaptées dans les deux groupes. Dans la majorité des cas, les

patients choisissaient de prendre leur traitement lors de la prochaine prise sans modifier la posologie. Les patients avaient aussi facilement recours à un professionnel de santé : médecin généraliste ou cardiologue dans la majorité des cas. Si ce taux élevé de réponses adaptées peut être favorisé par la présentation de la question sous forme de choix multiple, on note qu'aucun des patients des deux groupes n'a choisi de doubler la posologie du traitement anticoagulant oral lors de la prise suivant l'oubli. Les patients semblent ainsi sensibilisés à ne pas modifier de leur propre chef la posologie du traitement anticoagulant.

#### b) Critères de jugement secondaires

L'observance déclarative du traitement anticoagulant oral était excellente. Ce résultat peut être en parti expliqué par l'âge élevé de notre population dans les deux groupes. En effet, cette population bénéficie plus souvent de la préparation de piluliers par une tierce personne et/ou du passage d'infirmiers au domicile ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pour la prise médicamenteuse. Cependant, on sait qu'il existe un biais de déclaration car l'observance déclarative est différente de la réalité. Les patients ont en effet tendance à minimiser la non observance <sup>56</sup> et l'on sait que « 50% des patients porteurs d'une maladie chronique sont insuffisamment observants » <sup>57</sup>.

Un patient sur trois dans le groupe AVK et un patient sur deux dans le groupe AOD déclaraient ne jamais avoir bénéficié d'information sur leur

traitement anticoagulant oral. Cela témoigne d'une nécessité de renforcer les moyens d'éducation thérapeutique. Ce manque d'information semble prédominer chez les patients sous AOD, bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les deux groupes. Ce résultat s'explique probablement par la simplicité d'utilisation des AOD pour le patient et le prescripteur. A l'inverse des AVK, l'absence de monitoring biologique de l'efficacité peut potentiellement réduire le contact médical, les occasions de sensibilisation et d'information sur l'anticoagulation. Le risque encouru est le manque d'implication du patient vis à vis de sa pathologie et la banalisation du traitement anticoagulant. Ainsi, la place de l'éducation thérapeutique est majeure, tout particulièrement pour les sujets sous AOD.

Les patients sous AVK trouvaient leur traitement significativement plus contraignant que les patients du groupe AOD. La nécessité d'un régime alimentaire, d'une surveillance biologique régulière avec parfois une labilité de l'INR et des adaptations posologiques fréquentes ou complexes peuvent expliquer le ressenti des patients sous AVK.

## **CONCLUSION**

Notre étude souligne que les patients ont une connaissance insuffisante de leur thérapeutique anticoagulante quelque soit la classe pharmacologique prescrite.

Si l'objectif du traitement et l'attitude en cas d'oubli semblent être des notions maîtrisées dans les deux groupes, les risques en cas de surdosage et d'oubli du traitement ainsi que les interactions médicamenteuses sont encore méconnus d'une majorité de patients.

Les patients sous AVK ne semblent pas sensibilisés au régime alimentaire que leur traitement implique. Ceux sous AOD ignorent trop souvent que l'efficacité de leur traitement ne se mesure pas biologiquement.

Ces lacunes informatives touchent des notions essentielles pouvant avoir un impact direct à la fois sur l'efficacité des anticoagulants (régime alimentaire, surveillance biologique) et sur les complications iatrogènes (interaction médicamenteuse, signes d'alerte). Le suivi médical des patients sous AOD est intrinsèquement moins soutenu, il est donc primordial de les sensibiliser rapidement au traitement afin d'éviter sa banalisation.

Au delà de la responsabilité du prescripteur, les patients doivent être acteurs de leur santé. Au vu du risque iatrogène clairement identifié, des programmes spécifiques d'éducation thérapeutique multidisciplinaires doivent être développés et proposés régulièrement à ces patients souvent



traités au long terme. L'arrivée de centres spécialisés des maladies thrombo-emboliques dans l'offre de soins pourrait être propice à leur mise en place.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146 : 857-867
2. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126 : 429-456
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : 419S-494S
4. Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. Novembre 2013. <http://ansm.sante.fr>
5. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux, synthèse et surveillance, Avril 2014. <http://ansm.sante.fr>
6. ANSM. Bon usage des médicaments des antivitaminés K (AVK). Actualisation- Juillet 2012.
7. AFSSAPS. Schéma commun antivitaminés K (AVK), 2011. <http://ansm.sante.fr>
8. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. Juillet 2012. <http://ansm.sante.fr>
9. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007 ; 5 11 :2178-85.

10. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH et al, RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007 ; 370 : 949-56.
11. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al, RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 ; 358 : 2765-75.
12. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al, RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 ; 358 : 2776-86
13. Lassen MR, Roskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010 ; 375 : 807-15.
14. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl Med*. 2010 ; 363 : 2487-98.
15. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldfren J, Parekh A et al, RE-LY Investigators. Dabigatran versus warfarin in patient with atrial fibrillation. *NEJM* 2009 ; 361 :1139-1151
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al, ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM* 2011 ; 365 : 883-91
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al, ARISTOTLE Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011 ; 365 : 981-92

18. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les nouveaux anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto). Septembre 2015. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
19. Afssaps. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. Avril 2012. <http://ansm.sante.fr>
20. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012 ; 33: 2719-47.
21. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al, RECOVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009 ; 361 : 2342-52.
22. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. NEJM 2010 ; 363 : 2499-510
23. EINSTEIN PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. NEJM 2012 ; 366 : 1287-97
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al, AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. NEJM 2013 ; 369 : 799-808
25. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al, AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. NEJM 2013 ; 368 : 699-708

26. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 ; 35: 3033-69.
27. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 ; 141 : 89-119.
28. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007.
29. ENEIS 2 : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins. DREES. Etudes et Résultats n°398, mai 2005 et Série Etude et Recherche n°110, septembre 2011.
30. CNAMTS, ANSM. Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés). <http://ansm.sante.fr>
31. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012 ; 110 : 453-60
32. Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S, et al. New Oral Anticoagulants Are Not Superior to Warfarin in Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attacks, but Lower the Risk of Intracranial Bleeding: Insights from a Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparisons. *PLoS One* 2013 ; 8 :e77694.

33. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012 ; 43 : 3298-304
34. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
35. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase péri opératoire (GIHP)-mars 2013, *AnnFr Anesth Reanim* 2014 ; 32 : 691-700
36. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 ; 373 :511-2.
37. AVIS N° 2015.0089/AC/SEM du 4 novembre 2015 du collège de la Haute Autorité de Santé portant sur l'identification d'alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale des spécialités PRAXBIND / Idarucizumab (article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale). [www.has.fr](http://www.has.fr)
38. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2413-24
39. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K). Carnet d'information et de suivi du traitement. Février 2013. <http://ansm.sante.fr>
40. Bouvenot G, Bounhoure JP, Monstastruc JL, Vacheron A. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD). Juin 2014. <http://www.academie-medecine.fr>

41. Mahé I, Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann JF, Drouet L. Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante. Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. *Presse Med* 2006 ; 35 :1797-1803.
42. Saligari E, Belle L, Berry C, Gonod M, Poiré V, Picard A, Vialle E, Desjoyaux E. Évaluation d'un programme d'éducation des patients sous antivitamine K. *Ann Cardiol Angeiol* 2003 ; 52 : 297-301.
43. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. JORF n°0167 du 22 juillet 2009, page 12184, texte n° 1. [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
44. HAS. Protocoles pluriprofessionnels des soins de premier recours. Exemple gestion quotidienne des AVK. Novembre 2011. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
45. Lane DA, Ponsford J, Shelley A, Sirpal A, Lip GY. Patient knowledge and perceptions of atrial fibrillation and anticoagulant therapy: effects of an educational intervention programme. The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol.* 2006 ; 110 : 354-8.
46. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational Intervention Improves Anticoagulation Control in Atrial Fibrillation Patients: The TREAT Randomised Trial. *PLoS One.* 2013 ; 8(9) : e74037
47. Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med.* 2008 ; 23 : 1441-6.

48. Su C, Pochmaliki G. Les patients sous nouveaux anticoagulants oraux (NACO) connaissent-ils mieux ou moins les risques de leur traitement que sous anti-vitamine K (AVK) ? Ann Card Ange. 2014 ; 63 : 398-407.
49. Vous et votre nouveau traitement anticoagulant. Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto®. <http://www.gita-thrombose.org>
50. HAS, ANSM et Assurance Maladie. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban). Novembre 2013. [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)
51. Ferry-Hmidouch H, Pichot Du Mezeray A. Quels sont les critères d'admission dans un service d'urgence d'une personne âgée de plus de 75 ans ? JEUR 2004 ; 17 : 299-302.
52. Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 54 : 550-2.
53. Rey A, Deppenweiler M, Berroneau A, Martin-Latry K, Breilh D. Compétences des patients vis à vis de leur traitement anticoagulant oral par antivitamines K et anticoagulants oraux directs. Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2015 ; 50 : 219-224.
54. Amara W, Larsen TB, Sciaraffia E, Hernandez Madrid A, Chen J, Estner H et al. Patients' attitude and knowledge about oral anticoagulation therapy: results of a self-assessment survey in patients with atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. Eurospace 2016 ; 18 : 151-5.
55. Accident vasculaire cérébral. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1583.pdf>
56. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. N Engl J Med 2005 ; 353 : 487-97.



57. Desbrus-Qochih A, CathébrasP. Obéir ou adhérer ? L'observance thérapeutique en question. MedLong 2012 ; 4 : 111-112

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Répartition des indications thérapeutiques dans le groupe AVK.

Figure 2 : Répartition des indications thérapeutiques dans le groupe AOD.

Figure 3 : Répartition des professionnels de santé délivrant l'information d'usage du traitement anticoagulant oral.

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Synthèse des indications des anticoagulants oraux

Tableau II : Caractéristiques épidémiologiques des patients inclus selon la classe de traitement anticoagulant oral.

Tableau III : Connaissance du traitement anticoagulant oral dans les groupes AVK et AOD

## **TABLES DES MATIERES**

LISTE DES ABREVIATIONS .....	8
INTRODUCTION .....	10
1. Contexte .....	10
2. Indications.....	10
3. Iatrogénie .....	14
4. Modalités de prescription et surveillance biologique .....	17
5. Education thérapeutique .....	18
6. Objectifs de l'étude .....	21
MATERIEL ET METHODES .....	22
1. Description de l'étude .....	22
2. Critères de jugement .....	22
3. Population .....	23
4. Recueil des données .....	23
5. Analyse statistique .....	27
RESULTATS .....	28
1. Caractéristiques de la population .....	28
a) Population totale .....	28
b) Comparaison AVK/AOD .....	28
2. Critère de jugement principal .....	32
a) Note moyenne de connaissance du traitement .....	32
b) Analyse comparative par question .....	32
3. Critères de jugement secondaires .....	35
a) Observance .....	35
b) Modalités d'information .....	35
c) Contrainte et satisfaction du traitement anticoagulant oral .	36
DISCUSSION .....	38
1. Intérêts de l'étude .....	38
2. Représentativité de l'échantillon .....	38
3. Limites et forces de l'étude .....	39
4. Interprétation des résultats .....	41
a) Critère de jugement principal .....	41
b) Critères de jugements secondaires .....	44
CONCLUSION .....	46
Bibliographie .....	48
Liste des figures .....	56
Liste des tableaux .....	57
Annexes .....	59

## **ANNEXES**

### Annexe I : Questionnaire « Connaissance du traitement anticoagulant oral : AVK et AOD »

#### **I ] Données épidémiologiques**

1) Identification du patient (nom, prénom, âge, sexe) ou étiquette du patient:

*Etiquette  
patient*

- *Nom, Prénom* : .....
- *Sexe* : .....
- *Âge* : .....

2) Identification du traitement anticoagulant oral

- Classe du traitement anticoagulant oral
  - ☐ AVK
  - ☐ AOD
- Nom de la molécule (DCI ou nom commercial) :.....

3) Indication du traitement anticoagulant (*à récupérer dans les antécédents ou appel du médecin généraliste*) :

.....

4) Date de début du traitement anticoagulant *Faire préciser en mois ou à défaut en année*

.....

## **II] Connaissance du traitement anticoagulant oral**

1) Quel est le nom du médicament anticoagulant qui vous est prescrit ?

- ☐ Sait
- ☐ Ne sait pas

2) Pour quelle maladie ce traitement vous est-il prescrit ?

- ☐ Sait
- ☐ Ne sait pas

3) Quel est l'objectif de votre traitement anticoagulant ?

- ☐ Sait
- ☐ Ne sait pas

4) Votre traitement nécessite-t-il de réaliser des prélèvements sanguins pour vérifier son efficacité ?

- ☐ Sait
- ☐ Ne sait pas

5) Connaissez-vous les risques de votre traitement en cas de surdosage / surconsommation de votre traitement anticoagulant ?

- ☐ Sait
- ☐ Ne sait pas

6) Connaissez-vous les risques en cas d'oubli de votre traitement anticoagulant ?

- ☐ Sait
- ☐ Ne sait pas

7) Quelle est votre attitude en cas d'oubli de votre traitement anticoagulant (*Préciser : supérieure à 8h pour les AVK supérieure à 6h pour les AOD*) ?

- ☐ Appel téléphonique du médecin traitant
- ☐ Doses doublées le lendemain de l'oubli
- ☐ Pas de modification de posologie
- ☐ Autre : .....

8) Pouvez-vous citer un médicament dont la prise est contre-indiquée ou déconseillée avec votre traitement anticoagulant ?

- ☐ Sait
- ☐ Ne sait pas

9) Votre traitement anticoagulant nécessite-t-il un régime particulier ?

- ☐ Sait
- ☐ Ne sait pas

### **III] Modalités d'information thérapeutique**

1) Avez vous reçu une information concernant votre traitement anticoagulant ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

2) Si oui, par qui ? .....

3) Êtes-vous satisfait de cette information ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

#### **IV1 Observance thérapeutique**

Au cours des 30 derniers jours, combien de fois avez-vous oublié de prendre votre traitement anticoagulant ?

#### **V1 Contrainte et satisfaction du traitement anticoagulant**

1) Êtes-vous satisfait de votre traitement anticoagulant ? (Précisez sur une échelle de 0 à 5, 0 : insatisfait et 5 : très satisfait).

- |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 |
| <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

2) Considérez-vous votre traitement contraignant ? (Précisez sur une échelle de 0 à 5 ; 0 : aucune contrainte ; 5 : très contraignant).

- |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 |
| <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |



Annexe II : Réponses attendues du questionnaire « Connaissance du traitement anticoagulant oral » des patients sous AVK

**II] Connaissance du traitement anticoagulant oral**

2) Pour quelle maladie ce traitement vous est-il prescrit ?

- *Dans le cas d'une FA: « trouble du rythme cardiaque » / « cœur irrégulier » / « éviter les AVC ».*
- *Dans le cas d'une autre cardiopathie emboligène : « trouble du rythme cardiaque » / « cœur irrégulier » / « prévention des AVC » / « problème de valve cardiaque ».*
- *Dans le cas du traitement curatif de la MTEV et prévention des récurrences : « Traitement ou prévention de la phlébite » / « Traitement ou prévention de l'embolie pulmonaire » / « Traitement ou prévention de la formation des caillots de veine ».*
- *Dans le cas de la prévention des TVP post opératoires en chirurgie programmée de la hanche et du genou : « prévention de la phlébite » / « prévention de l'embolie pulmonaire » / « prévention de la formation des caillots de veine »*
- *Dans le cas de la prévention thromboembolique des IDM compliqués : « prévention des AVC »*

3) Quel est l'objectif de votre traitement anticoagulant ?

- *traitement qui « fluidifie le sang » / « inhibe la formation de caillots ».*

4) Votre traitement nécessite-t-il de réaliser des prélèvements sanguins pour vérifier son efficacité ?

- *Oui*

5) Connaissez-vous les risques de votre traitement en cas de surdosage / surconsommation de votre traitement anticoagulant ?

- *risque d'hémorragie / risque de saignement*

6) Connaissez-vous les risques en cas d'oubli de votre traitement anticoagulant ?

- *risque de « formation de caillot » / risque d'AVC*

7) Quelle est votre attitude en cas d'oubli de votre traitement anticoagulant (supérieure à 8h pour les AVK) ?

- *Appel téléphonique du médecin généraliste*
- *Pas de modification de posologie*

8) Pouvez-vous citer un médicament dont la prise est contre-indiquée ou déconseillée avec votre traitement anticoagulant ?

- *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*
- *Anti aggrégants plaquettaires (AAP)*
- *Millepertuis*
- *Sulfamethoxazole*
- *Fluorouracile,*
- *Glucocorticoïdes,*
- *Héparines de bas poids moléculaires (HBPM)*
- *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)*
- *Antifongiques (miconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole, éconazole)*
- *Proguanil*
- *Anti-arythmiques (amiodarone, dronédarone, propafénone),*
- *Hypolipémiants (fibrates, inhibiteurs de l'HMG-COA réductase).*

9) Votre traitement anticoagulant nécessite-t-il un régime particulier ?

- *Oui*

Annexe III : Réponses attendues du questionnaire « Connaissance du traitement anticoagulant oral » des patients sous AOD

**II] Connaissance du traitement anticoagulant oral**

2) Pour quelle maladie ce traitement vous est-il prescrit ?

- Dans le cas d'une FA: « trouble du rythme cardiaque » / « cœur irrégulier » / « éviter les AVC ».
- Dans le cas d'une autre cardiopathie emboligène : « trouble du rythme cardiaque » / « cœur irrégulier » / « prévention des AVC » / « problème de valve cardiaque ».
- Dans le cas du traitement curatif de la MTEV et prévention des récurrences : « Traitement ou prévention de la phlébite » / « Traitement ou prévention de l'embolie pulmonaire » / « Traitement ou prévention de la formation des caillots de veine ».
- Dans le cas de la prévention des TVP post opératoires en chirurgie programmée de la hanche et du genou : « prévention de la phlébite » / « prévention de l'embolie pulmonaire » / « prévention de la formation des caillots de veine »
- Dans le cas de la prévention thromboembolique des IDM compliqués : « prévention des AVC »

3) Quel est l'objectif de votre traitement anticoagulant ?

- traitement qui « fluidifie le sang » / « inhibe la formation de caillots ».

4) Votre traitement nécessite-t-il de réaliser des prélèvements sanguins pour vérifier son efficacité ?

- Non

5) Connaissez-vous les risques de votre traitement en cas de surdosage / surconsommation de votre traitement anticoagulant ?

- *risque d'hémorragie / risque de saignement*

6) Connaissez-vous les risques en cas d'oubli de votre traitement anticoagulant ?

- *risque de « formation de caillot » / risque d'AVC*

7) Quelle est votre attitude en cas d'oubli de votre traitement anticoagulant (supérieure à 6h pour les AOD)

- *Appel téléphonique du médecin généraliste*
- *Pas de modification de posologie*

8) Pouvez-vous citer un médicament dont la prise est contre-indiquée ou déconseillée avec votre traitement anticoagulant ?

- *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*
- *Anti aggrégants plaquettaires (AAP)*
- *Antifongiques (ketaconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)*
- *Anticonvulsivants inducteurs (carbamazepine, phénytoïne, phénobarbital),*
- *Antibiotiques (rifampicine, clarythromycine)*
- *Inhibiteurs de la protéase*
- *Anti-arythmiques (dronédarone, amiodarone, verapamil)*
- *Immunosuppresseurs (ciclosporine, Tacrolimus)*

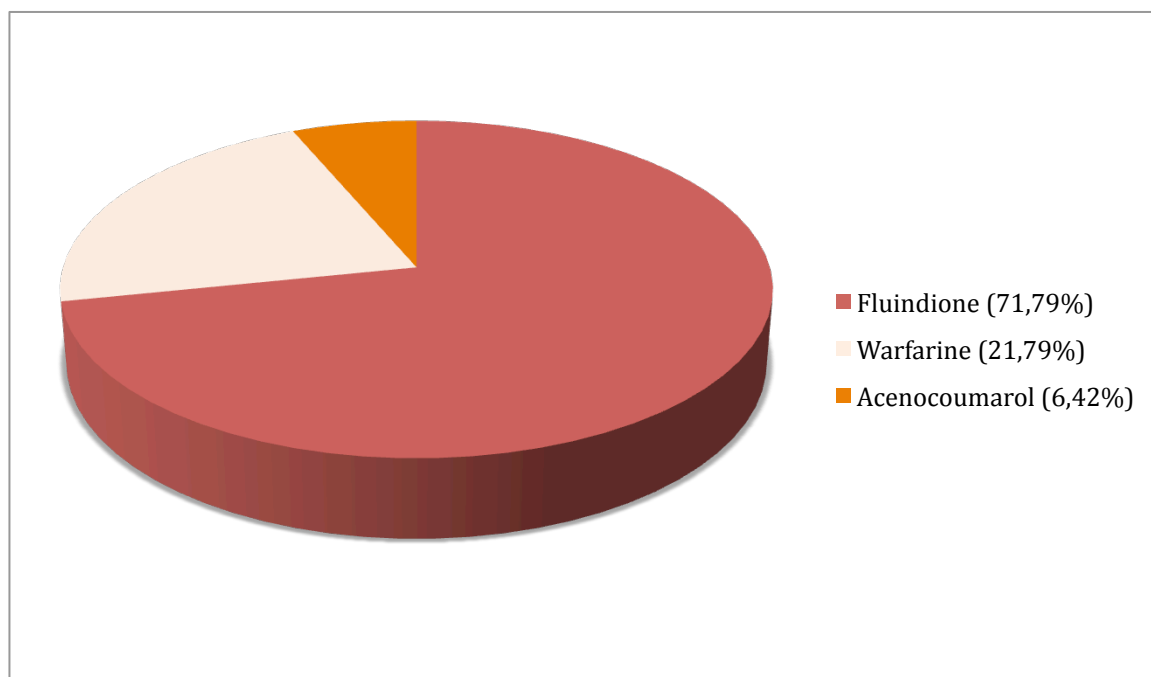
9) Votre traitement anticoagulant nécessite-t-il un régime particulier ?

- *Non*

Annexe IV : Répartition des indications du traitement anticoagulant oral dans la population totale.

	<b>AVK n=156</b>	<b>AOD n=48</b>	<b>Total n=204</b>
<b>FA n (%)</b>	117 (75)	34 (70,8)	151 (74)
<b>Flutter atrial n (%)</b>	5 (3,2)	3 (6,3)	8 (3,9)
<b>Prothèse valvulaire mécanique aortique n (%)</b>	3 (1,9)	0	3 (1,5)
<b>TVP n (%)</b>	12 (7,7)	5 (10,4)	17 (8,3)
<b>EP n (%)</b>	7 (4,5)	2 (4,2)	9 (4,4)
<b>Thrombose artérielle inexpliquée n (%)</b>	2 (1,3)	0	2 (1)
<b>Thrombus intracardiaque n (%)</b>	1 (0,6)	0	1 (0,5)

Annexe V : Répartition des molécules dans le groupe AVK.



Annexe VI : Répartition des molécules dans le groupe AVK.

