

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 juin 2020

Par Pauline RIGODANZO

Née le 15 août 1995 à Montauban

« PREVISCAN® (fluindione) : Histoire d'un médicament franco-français : de sa mise sur le marché à sa fin programmée »

Thèse dirigée par Madame le Docteur Christelle Pouget, Maître de conférences à l'Université de Limoges et Madame le Docteur Hélène Géniaux, praticien hospitalier au Centre régional de Pharmacovigilance de Limoges

Examineurs :

Monsieur le Professeur Nicolas PICARD.....Président de thèse
Madame le Docteur Christelle POUGET.....Co-directrice de thèse et juge
Madame le Docteur Hélène GENIAUX.....Co-directrice de thèse et juge
Madame le Docteur Martine CHASTAGNER.....Juge
Monsieur le Docteur Vincent LEGARCON.....Membre invité
Monsieur le Docteur Laurent DURENGUE.....Membre invité



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 juin 2020

Par Pauline RIGODANZO

Née le 15 août 1995 à Montauban

« PREVISCAN® (fluindione) : Histoire d'un médicament franco-français : de sa mise sur le marché à sa fin programmée »

Thèse dirigée par Madame le Docteur Christelle Pouget, Maître de conférences à l'Université de Limoges et Madame le Docteur Hélène Géniaux, praticien hospitalier au Centre régional de Pharmacovigilance de Limoges

Examineurs :

Monsieur le Professeur Nicolas PICARD.....Président de thèse
Madame le Docteur Christelle POUGET.....Co-directrice de thèse et juge
Madame le Docteur Hélène GENIAUX.....Co-directrice de thèse et juge
Madame le Docteur Martine CHASTAGNER.....Juge
Monsieur le Docteur Vincent LEGARCON.....Membre invité
Monsieur le Docteur Laurent DURENGUE.....Membre invité



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2019

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01/09/2018 au 31/08/2020)

MARCHAND Guillaume

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01/09/2019 au 31/08/2020)

PROFESSEURS EMERITES :

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 31/03/2020)

Remerciements

A mon Président de Thèse, **Monsieur le Professeur Nicolas PICARD**,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de présider ma thèse et d'y apporter votre expertise. Merci pour les enseignements que vous m'avez transmis durant mes années universitaires. Recevez mes très sincères remerciements.

A ma co-Directrice de Thèse, **Madame le Docteur Christelle POUGET**,

Je vous remercie d'avoir accepté le rôle de co-directrice de thèse. Merci pour l'aide que vous m'avez apportée tout au long de la réalisation de ce travail, pour votre gentillesse et vos conseils. Je vous remercie pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes années universitaires. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements et mon plus grand respect.

A ma co-Directrice de Thèse, **Madame le Docteur Hélène GENIAUX**,

Je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger ma thèse. Merci pour vos précieux conseils, votre savoir hors-pair, votre immense gentillesse, vos idées pertinentes, votre disponibilité et pour tout le temps que vous m'avez accordé. Soyez assurée de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Jury, **Madame le Docteur Martine CHASTAGNER**,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury, et d'y apporter votre expertise. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

A mon Jury, **Monsieur le Docteur Vincent LEGARCON**,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et de faire partie du jury. Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

A mon Jury, **Monsieur le Docteur Laurent DURENGUE**,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans le jury de ma thèse. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée en m'acceptant au sein de votre pharmacie, pour tout le savoir que vous m'avez transmis au cours de mon stage de 6^{ème} année

de pharmacie et pour le plaisir d'avoir travaillé avec vous ainsi qu'avec toute votre équipe : Romain, Cécile, Noémie et Jessica. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

Mes remerciements s'adressent également à :

Ma famille,

Merci de m'avoir permis de faire des études et de m'avoir soutenue, pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de mes études, pour avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui et sans vous rien n'aurait été possible. Vous avez toujours su m'épauler et veiller à ma réussite. Merci pour tout votre amour. Je ne vous remercierai jamais assez.

Mes amis,

Léon, Caroline, merci pour tous ces moments magiques passés avec vous depuis tant d'années, pour être des personnes exceptionnelles et de partager ma vie.

Melissa, merci pour la complicité et la joie des moments passés avec toi. Merci pour l'amitié qui a grandi entre nous pendant ces 6 années d'études et qui va perdurer.

Samir, merci pour tous les bons moments passés ensemble pendant ces 6 années d'études.

Jean,

Merci pour ton entrée dans ma vie, ton soutien au quotidien, ta présence et pour ton débordement d'amour.

Merci à ta famille : Marie-Hélène, François, Alix et Louis, pour leur immense gentillesse, leur grande générosité, ainsi que le soutien qu'ils ont su m'apporter.

Et merci, à toutes les personnes qui m'ont soutenue et qui ont contribué à ma réussite et que je n'ai pas citées.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des enseignants	4
Remerciements.....	7
Droits d'auteurs.....	9
Table des matières	10
Liste des abréviations	12
Table des illustrations	13
Table des tableaux.....	14
Introduction	15
I. Partie 1 : PREVISCAN®	16
I.1. Pharmacologie du PREVISCAN®	16
I.1.1. Présentation	16
I.1.2. Classe pharmacologique	16
I.1.3. Structure chimique.....	16
I.1.4. Pharmacodynamie : mécanisme d'action	17
I.1.5. Pharmacocinétique.....	20
I.1.6. Indications/posologies	22
I.1.7. Surveillance biologique.....	24
I.1.8. Effets indésirables	26
I.1.9. Interactions médicamenteuses.....	28
I.1.10. Les situations particulières	31
I.2. L'histoire du PREVISCAN®	35
I.2.1. De sa découverte à sa mise sur le marché (10).....	35
I.2.2. Données actuelles : état des lieux de la consommation et de la iatrogénie liée aux AVK	36
I.2.3. Nouvelle recommandation du 1 ^{er} décembre 2018.....	37
I.2.4. Remboursement (6).....	38
II. Partie 2 : Étude auprès des pharmaciens d'officine de la Nouvelle-Aquitaine à la suite de la mesure de l'ANSM de 2018	40
II.1. Contexte et objectif.....	40
II.1.1. Contexte : recommandation du 1 ^{er} décembre 2018 (38).....	40
II.1.2. Objectif de l'étude	40
II.2. Matériel et Méthode.....	40
II.2.1. Type d'étude	40
II.2.2. La diffusion des mails	40
II.2.3. Collecte et traitement des données	41
II.2.4. Critère d'inclusion	41
II.2.5. Description du questionnaire	42
II.3. Résultats	42
II.3.1. Taux de participation	42
II.3.2. Réponses aux différentes questions	43
II.4. Discussion	51
II.4.1. Limites de l'étude.....	51
II.4.2. Bilan de l'étude	52

III. Partie 3 : Données récoltées auprès de l'Assurance Maladie	55
III.1. Contexte et objectif de l'étude	55
III.2. Matériel et méthode.....	55
III.2.1. Type d'étude	55
III.2.2. Méthodologie	55
III.2.3. Critère d'inclusion	56
III.3. Données de remboursement de la fluindione de l'assurance maladie sur l'année 2018	56
III.3.1. Consommation de fluindione par région en 2018	56
III.3.2. Consommation de fluindione par prescripteur en 2018.....	57
III.3.3. Consommation de fluindione par âge et par sexe en 2018	58
III.3.4. Consommation des AOD et des AVK en 2018.....	59
III.4. Données de remboursement de la fluindione de l'assurance maladie sur l'année 2019	60
III.4.1. Consommation de fluindione par région en 2019	60
III.4.2. Consommation de fluindione par prescripteur en 2019.....	60
III.4.3. Consommation de fluindione par âge et par sexe en 2019	61
III.4.4. Consommation des anticoagulants oraux en 2019	62
III.5. Discussion	63
III.5.1. Limite de l'étude	63
III.5.2. Bilan de l'étude	63
Conclusion	66
Références bibliographiques	68
Annexes	72
Serment De Galien	79

Liste des abréviations

AVK : Antagoniste de la Vitamine K

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

INR : International Normalized Ratio

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CESPHARM : Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie française

ECG : Electrocardiogramme

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

COX : Cyclo-oxygénase

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

HAS : Haute Autorité de Santé

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

EMIR (étude) : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque

ENEIS (étude) : Étude Nationale sur les Évènements Indésirables graves liés au Soins

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

EP : Embolie Pulmonaire

URPS : Unions Régionales des Professionnels de Santé

USPO : Union de Syndicats de Pharmaciens d'Officine

ARS : Agence Régionale de Santé

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

UTIP : Union Technique Inter Pharmaceutique

AOD : Anticoagulant Oral Direct

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique commune des vitamines K (10)	17
Figure 2 : Structure chimique de la fluindione (10)	17
Figure 3 : Cycle de la vitamine K (10).....	19
Figure 4 : Cascade de la coagulation	20
Figure 5 : Illustration de l'impact des interactions par déplacement de la liaison aux protéines (11).....	21
Figure 6 : Formule de l'INR (18)	25
Figure 7 : Pictogramme du PREVISCAN®	32
Figure 8 : Répartition démographique des étudiants de 6 ^{ème} année de pharmacie et des pharmaciens d'officine ayant répondu au questionnaire	43
Figure 9 : Connaissance de la mesure prise par l'ANSM au 1 ^{er} décembre 2018	44
Figure 10 : Connaissance de la mesure prise par l'ANSM au 1 ^{er} décembre 2018 (suite)	45
Figure 11 : Connaissance de la mesure prise par l'ANSM au 1 ^{er} décembre 2018 (suite)	46
Figure 12 : Connaissance de la mesure prise par l'ANSM au 1 ^{er} décembre 2018 (suite)	46
Figure 13 : Diffusion d'informations à l'équipe officinale au sujet de la recommandation du 1 ^{er} décembre 2018	47
Figure 14 : Mise en situation 1 sur une primo-prescription de PREVISCAN®	48
Figure 15 : Mise en situation 1 sur une primo-prescription de PREVISCAN® (suite)	49
Figure 16 : Mise en situation 2 au sujet d'un patient mal équilibré sous PREVISCAN®	49
Figure 17 : Mise en situation 3 sur la compatibilité des AVK avec la grossesse	50
Figure 18 : Mise en situation 4 effets indésirables rapportés au comptoir.....	51
Figure 19 : Nombre de consommateurs par molécules (AOD-AVK), 2018	59
Figure 20 : Nombre de consommateurs par molécules (AOD-AVK), 2019	62
Figure 21 : Évolution du nombre de consommateurs fluindione / autres AVK (warfarine-acénocoumarol)/AOD, 2014-2019	64

Table des tableaux

Tableau 1 : Indications, INR et durée de traitement du PREVISCAN® (9)	23
Tableau 2 : Association nécessitant une précaution d'emploi avec le PREVISCAN® (9).....	29
Tableau 3 : Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés pouvant être réalisés sans interrompre les AVK (34)	33
Tableau 4 : Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (34)	34
Tableau 5 : Mesure correctrices recommandées en fonction de l'INR mesurée et de l'INR cible (34)	35
Tableau 6 : Nombre de consommateurs de fluindione par région, 2018	57
Tableau 7 : Nombre de consommateurs de fluindione par prescripteur, 2018	58
Tableau 8 : Nombre de consommateurs de fluindione par région, 2019	60
Tableau 9 : Nombre de consommateurs de fluindione par prescripteur, 2019	61
Tableau 10 : Nombres de consommateurs d'anticoagulants oraux en 2018 et 2019	64

Introduction

Le PREVISCAN® (fluidione) est un anticoagulant oral fabriqué par le laboratoire Merck Serono. Il appartient à la classe des anti-vitamines K. Il est commercialisé en France depuis les années 70 et il n'a cessé d'être prescrit depuis sa mise sur le marché. (1)

Il a montré son efficacité dans les fibrillations auriculaires, les thromboses veineuses et également dans l'embolie pulmonaire. (2)

En 2016, il restait l'AVK le plus prescrit en France, paradoxe français, puisque la warfarine est l'AVK le plus utilisé dans le reste du monde et présente une meilleure balance bénéfice/risque. (1) De plus, la population âgée correspondant à une tranche d'âge de 60 ans et plus, représente la plus grande part des consommateurs de cet AVK, conséquence de l'important vieillissement de la population française. (3)

Cette molécule vedette de son succès sur le marché français, est associée à un haut risque hémorragique, commun aux AVK. En 1999, des recommandations de l'AFSSAPS ont vu le jour, notamment sur un programme de sensibilisation aux accidents hémorragiques des patients traités sous AVK. (4)

Par ailleurs, en plus du risque hémorragique s'ajoute pour la fluidione le risque immuno-allergique. Il s'agit d'un effet rare mais grave lorsqu'il survient. Le 30 mai 2017, l'ANSM, dans une lettre aux professionnels de santé, mettait en garde sur le risque immuno-allergique et incitait à la vigilance particulièrement lors des 6 premiers mois du traitement. (3)

De ce fait, et en raison de l'importance des effets indésirables, les indications du PREVISCAN® ont été modifiées dès le 1^{er} décembre 2018. (5)

- D'une part, sa prescription est réservée au renouvellement du traitement des patients équilibrés par fluidione.
- D'autre part, l'utilisation des anti-vitamines K est désormais contre-indiquée au cours de la grossesse, sauf chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique qui présentent un risque thromboembolique élevé et pour lesquelles les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques.

A travers ce travail, nous reprendrons l'histoire du PREVISCAN®, de sa mise sur le marché jusqu'à la mesure prise par l'ANSM en 2018 et les conséquences attendues en termes de prescription. La première partie traitera la pharmacologie et l'histoire du PREVISCAN®. La deuxième partie présentera les résultats d'une enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine de la Nouvelle-Aquitaine. Cette enquête visait à apprécier la connaissance de la mesure prise par l'ANSM, la perception des risques et la gestion des prescriptions/délivrances de ce médicament par les pharmaciens de la Nouvelle-Aquitaine. Enfin, dans la troisième partie, nous présenterons l'évolution des données de remboursement des consommateurs du PREVISCAN® ; nous tenterons d'évaluer l'impact de cette mesure en termes de délivrance, de prescription et d'éventuels reports.

I. Partie 1 : PREVISCAN®

I.1. Pharmacologie du PREVISCAN®

I.1.1. Présentation

La fluindione (dénomination commune internationale) est commercialisée en France sous le nom de PREVISCAN® (nom commercial). Elle ne présente pas de générique probablement en raison de sa marge thérapeutique étroite (*i.e.* une faible variation de dose pourrait avoir un impact clinique important). On peut aussi supposer une rentabilité insuffisante pour le laboratoire génériqueur, du fait du faible coût du médicament princeps et de son utilisation principalement sur le marché français.

Le PREVISCAN® a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 1988. (6)

Il est présenté dans une boîte bleue et blanche, de 30 comprimés quadrisécables avec un dosage à 20 mg. Ces comprimés sont de couleur rose depuis le 13 avril 2015. Le passage d'une couleur blanche à rose a été décidé afin d'éviter les confusions des comprimés de PREVISCAN® avec d'autres médicaments. (7)

Il est listé (liste I), remboursable à 30% et vendu au prix de 2,94 euros.

Le comprimé est composé : (8)

- D'une substance active : fluindione
- D'excipients : amidon de blé, amidon de pomme de terre, lactose, fer rouge oxyde, talc, acide stéarique, acide alginique.

I.1.2. Classe pharmacologique

Le PREVISCAN® fait partie de la classe pharmacothérapeutique des antithrombotiques.

Ce sont des anticoagulants oraux qui appartiennent à la classe chimique des AVK, antagonistes de la vitamine K. (9)

De plus ils font partie de la famille pharmacologique : dérivés de l'indanedione.

I.1.3. Structure chimique

La fluindione a une structure proche de la vitamine K (figure 1) et est un dérivé de l'indanedione ou indane-1,3-dione.

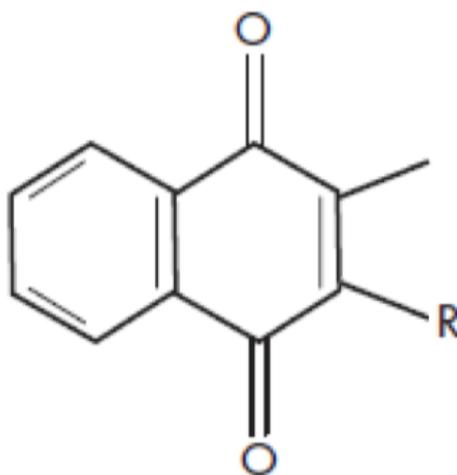


Figure 1 : Structure chimique commune des vitamines K (10)

La structure de la fluindione se compose d'un motif 4-fluorophényl rattaché à la position 2 de l'indanedione. (10)

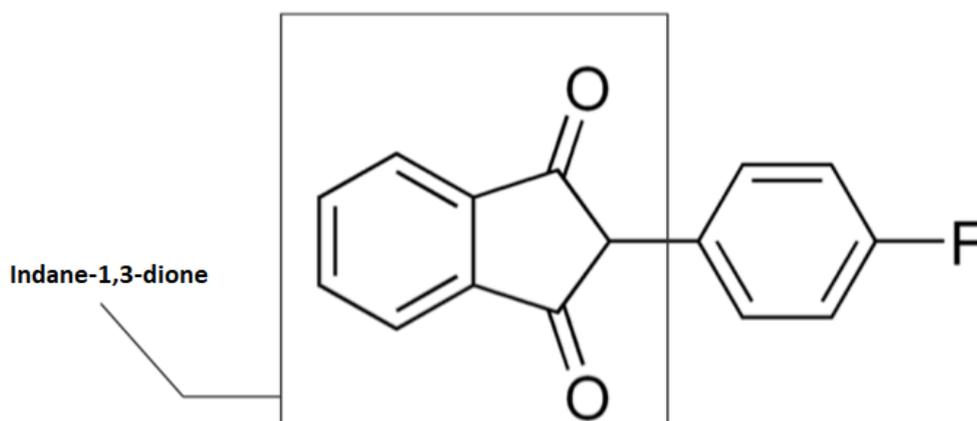


Figure 2 : Structure chimique de la fluindione (10)

I.1.4. Pharmacodynamie : mécanisme d'action

L'hémostase permet de prévenir et d'arrêter les hémorragies et de limiter la formation d'un caillot. Elle se compose de 3 phases :

- Hémostase primaire : adhésion plaquettaire, activation des plaquettes et agrégation plaquettaire, qui aboutit à la formation d'un thrombus blanc.
- Coagulation : formation d'un caillot de fibrine sur le thrombus blanc, à l'aide des facteurs de la coagulation et de la vitamine K.
- Fibrinolyse : perméabilisation du vaisseau en détruisant le caillot de fibrine.

La fluindione intervient au niveau de la deuxième phase : la coagulation.

La phase de coagulation fait intervenir des facteurs de coagulation qui sont synthétisés au niveau du foie : I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, KHPM (kininogène de haut poids moléculaire), PK (prékallikréine).

On s'intéresse ici à quatre facteurs de la coagulation : II, VII, IX, X, qui ont besoin de la vitamine K pour être synthétisés.

La vitamine K est liposoluble et existe sous 3 formes :

- K1 (phylloquinone) : provient des végétaux
- K2 (ménaquinone) : provient des bactéries de la flore intestinale mais aussi du lait et du soja
- K3 (ménadione) : absente de notre alimentation

Elle provient de 2 sources : endogène (flore intestinale) et exogène (alimentation).

Cycle de la vitamine K

Les vitamines K exogènes doivent subir une phase de réduction afin d'être actives. Elles apparaissent alors sous la forme d'hydroquinone.

Il existe deux formes de la vitamine K : active (hydroquinone) et inactive (époxyde). Le passage de la forme active à inactive se fait par une réaction de γ -carboxylation, et à l'inverse, celui de la forme inactive à active se fait par des étapes de réduction.

La coenzyme γ -glutamyl-carboxylase, va permettre de transformer la vitamine K active en vitamine K inactive, ainsi que de transformer les facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants en forme active. La vitamine K active joue un rôle de cofacteur dans l'activation des facteurs vitamine K-dépendants, en transformant les résidus glutamiques en résidus γ -carboxyglutamiques.

A la suite de l'activation des facteurs de la coagulation, la vitamine K passe sous forme époxyde, donc inactive. Par la suite, elle peut subir des réactions de réduction afin de redevenir active.

Les AVK vont bloquer les phases de réduction pour éviter la formation de vitamine K active qui activerait les facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants. (10)

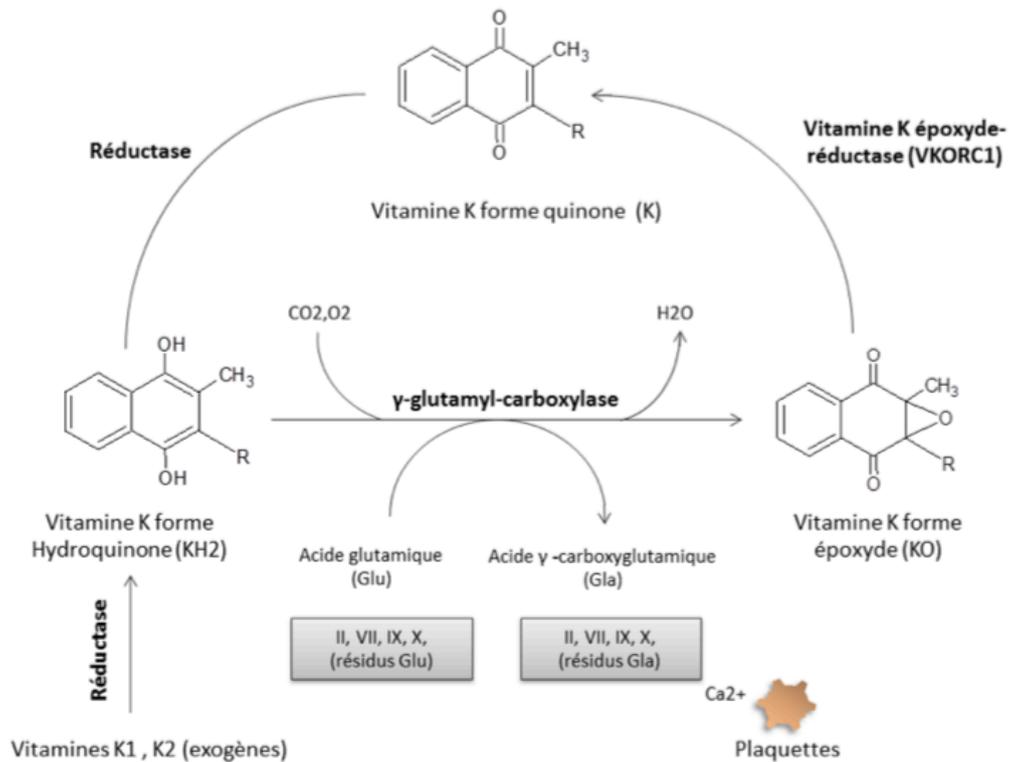


Figure 3 : Cycle de la vitamine K (10)

Cascade de la coagulation

On distingue 2 voies :

- Voie extrinsèque : c'est la première à être activée. Elle est peu efficace.
- Voie intrinsèque : elle est très efficace. Elle permet d'amplifier le phénomène.

Ces deux voies de la coagulation (intrinsèque et extrinsèque) permettront grâce à la thrombine (facteur II), de transformer le fibrinogène en fibrine et ainsi de former le caillot de fibrine sur le thrombus.

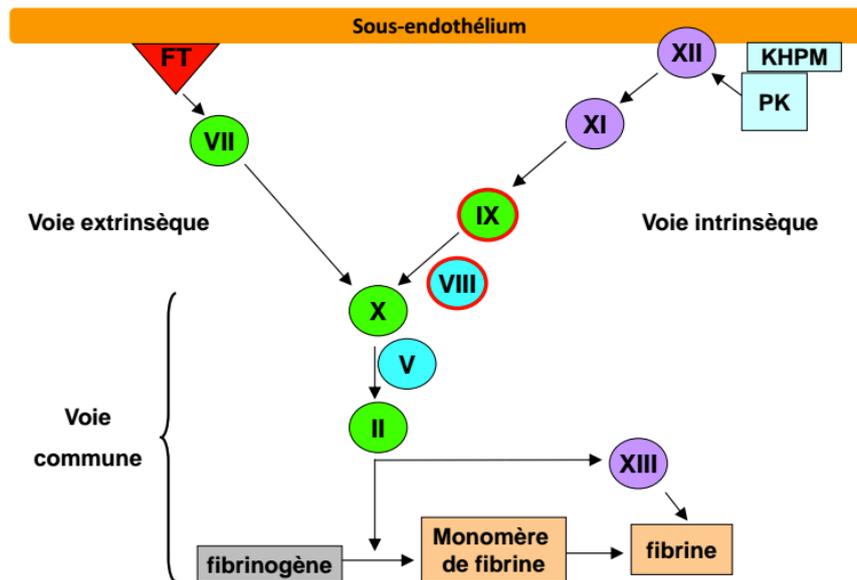


Figure 4 : Cascade de la coagulation

Source : Cours 4^{ème} année de Pharmacie du Docteur Chauseix, Université de Limoges

Comme vu précédemment, les AVK vont inhiber le cycle de la vitamine K, ce qui implique une inhibition de la cascade de la coagulation des voies intrinsèque et extrinsèque, ainsi que l'inhibition indirecte de l'activation des facteurs vitamine K-dépendants.

I.1.5. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique tout comme la pharmacodynamie, est soumise à des variations inter et intra-individuelles. La pharmacocinétique permet notamment de comprendre les nombreuses interactions médicamenteuses susceptibles d'apparaître avec la fluindione. Néanmoins, très peu de données sur la pharmacocinétique de la fluindione sont, à ce jour, disponibles.

I.1.5.1. Absorption

La fluindione est administrée par voie orale. Elle est absorbée au niveau intestinal. Son absorption est importante et rapide. Elle n'a pas de prodrogue. (9)

I.1.5.2. Distribution

Dans le plasma, cette molécule se lie très fortement, de l'ordre de 97 %, aux protéines plasmatiques (albumine), cette liaison est réversible. Les 3 % restants sont sous forme libre.

Cette forme libre correspond à la forme active de cette molécule et donc responsable de l'action anticoagulante. Seule cette fraction pourra être métabolisée.

En théorie, la forte liaison aux protéines plasmatiques associée à la faible marge thérapeutique de la fluindione, pourraient être à l'origine d'interactions médicamenteuses. En cas d'administration avec un médicament ayant une affinité plus importante que la fluindione pour les protéines plasmatiques (par exemple l'aspirine), le pourcentage de liaison de la fluindione aux protéines plasmatiques sera réduit. On aurait donc une forme libre plus importante de la fluindione, ce qui pourrait engendrer un surdosage voire une hémorragie du fait de sa marge thérapeutique étroite. Toutefois, en pratique, cette variation de la fraction libre est compensée par un métabolisme accru de cette même fraction libre.

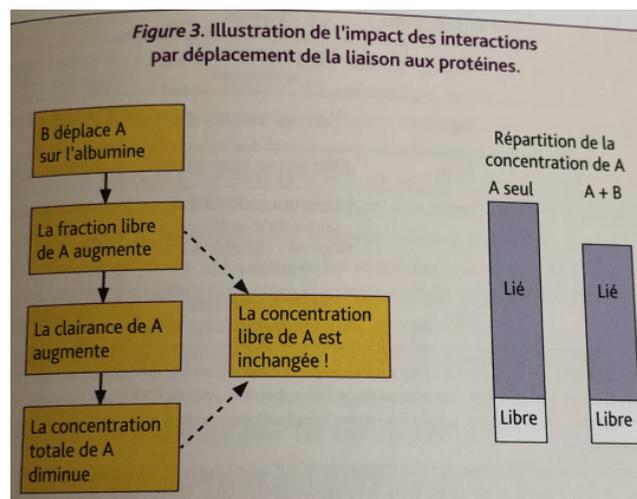


Figure 5 : Illustration de l'impact des interactions par déplacement de la liaison aux protéines (11)

Sa lipophilie explique sa diffusion à travers de nombreux organes comme : la rate, le rein et le foie. La fluindione traverse la barrière foeto-placentaire et passe dans le lait maternel. (9)

La fluindione est caractérisée par : (9)

- Un délai d'action de 36 à 72 heures
- Une durée d'action d'environ 3-4 jours

Le long délai d'action de la fluindione est lié à la demi-vie de certains facteurs vitamine K-dépendants qui peut atteindre 72 heures, d'où une diminution lente de leur concentration plasmatique. (12) Par conséquent, la fluindione n'est pas un traitement d'urgence. (8)

De même, pour obtenir l'arrêt de l'effet anticoagulant, il faudra attendre la synthèse de nouveaux facteurs vitamine K-dépendants.

I.1.5.3. Métabolisme

Le métabolisme de la fluindione est très peu connu. Il se produit au niveau hépatique.

Si pour les AVK coumariniques, le cytochrome P450 2C9 constitue la principale voie de métabolisme, son implication pour le métabolisme de la fluindione est en revanche moins bien démontrée. Une étude récente de pharmacogénétique retrouve l'implication du cytochrome P450 2C9 au niveau de son métabolisme hépatique, mais le cytochrome P450 1A2 semble aussi influencer son élimination. (13)

Le cytochrome P450 2C9 possède plusieurs polymorphismes génétiques fonctionnels. L'influence de ce polymorphisme génétique sur la fluindione est invariablement retrouvée selon les études. Ainsi, en 2012, Verstuyft C, *et al.* ont montré une influence de l'allèle CYP2C9*3 sur l'INR au début du traitement (14) alors que dans une autre publication 2012, les génotypes du cytochrome P450 2C9 n'ont pas influencé de manière significative la réponse à la fluindione. (15)

Ce métabolisme hépatique peut être à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

I.1.5.4. Élimination

L'élimination est urinaire. La fluindione peut être éliminée sous forme inchangée ou métabolisée. La demi-vie d'élimination de la fluindione est intermédiaire : 31h. (9)

I.1.6. Indications/posologies

Les indications du PREVISCAN® sont les suivantes :

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives. (9)

Selon les indications, la durée de traitement et l'INR cible seront différents.

Tableau 1 : Indications, INR et durée de traitement du PREVISCAN® (9)

<u>INDICATIONS</u>		<u>INR CIBLE</u>	<u>DUREE DE TRAITEMENT</u>
Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses de cardiopathies emboligènes	Troubles du rythme supra-ventriculaire (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires)	Cible → 2,5 INR 2 à 3	Durée : long terme
	Valvulopathies mitrales	Cible → 2,5 INR 2 à 3	Durée : long terme
	Prothèses valvulaires : mécaniques ou biologiques	<u>Mécaniques</u> : INR cible en fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient (INR cible varie entre 2,5 et 4) <u>Biologique</u> : Cible → 2,5 INR 2 à 3	Durée : long terme Durée : 3 mois
Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène		Cible → 2,5 INR 2 à 3	Durée d'au moins 3 mois (poursuite au cas par cas)
Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives		Cible → 2,5 NR 2 à 3	Durée minimale de 3 mois, à moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulation

Depuis le 1er décembre 2018, le PREVISCAN® est indiqué uniquement pour le renouvellement des patients équilibrés. La primo-prescription ou « initiation de traitement » n'est plus autorisée. (5)

Les posologies du PREVISCAN® sont propres à chaque individu. Il est nécessaire pour chaque patient de trouver la dose qui correspond à un état d'équilibre. Cette dose sera recherchée, adaptée et poursuivie en fonction des résultats de l'INR. L'INR est un indicateur

de la coagulation. Il permet par l'intermédiaire d'une prise de sang d'évaluer et de mesurer l'efficacité thérapeutique de la fluindione.

La fluindione doit être administrée par voie orale, le soir, toujours à la même heure avec un grand verre d'eau. La prise se fait de préférence le soir, car la mesure de l'INR est faite le matin et permet une adaptation posologique selon les besoins le soir même.

L'adaptation de posologie se fait par palier de 5 mg, ce qui correspond à $\frac{1}{4}$ du comprimé.

En cas d'oubli, la dose oubliée doit être prise dans les 8 heures qui suivent l'heure habituelle. Au-delà de ce délai, le patient ne doit pas prendre la dose de PREVISCAN® oubliée et ne doit pas doubler la dose. Il le signalera lors de son prochain contrôle de l'INR et le notera dans son carnet de suivi. (9)

I.1.7. Surveillance biologique

I.1.7.1. Pourquoi surveiller ?

Le PREVISCAN® est un médicament à marge thérapeutique étroite et à risque thrombotique et hémorragique. Il est à l'origine de nombreuses hospitalisations et son potentiel iatrogène est souvent retrouvé dans la littérature. (16) Il nécessite une surveillance particulière faite par la mesure de l'INR.

Des entretiens pharmaceutiques ont été mis en place pour les AVK afin de réduire les risques iatrogènes. Ces entretiens permettent d'accompagner le patient afin d'observer l'appropriation du traitement, son observance, lui expliquer les effets du traitement, la surveillance biologique et lui donner des conseils sur son alimentation.

I.1.7.2. Quels paramètres surveiller ?

L'INR ou International Normalized Ratio, permet le suivi des patients sous PREVISCAN® en déterminant la dose efficace. Ce ratio n'a pas d'unité car son calcul repose sur le rapport de deux temps.

Le principe de mesure de l'INR repose sur la mise en contact du plasma d'un patient avec la thromboplastine (facteur de la coagulation, III). Le plasma va coaguler en un temps qui est nommé temps de Quick (TQ). Ce temps va augmenter lorsque les facteurs de la coagulation sont inactivés par la fluindione. (17)

La fluindione diminue de manière indirecte les facteurs de la coagulation, ce qui perturbe les voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation. Ces deux voies sont explorées par le TP ou taux de prothombine pour la voie extrinsèque et le TCA ou temps de céphaline activée pour la voie intrinsèque.

Le temps de Quick est exprimé soit en TP soit en INR (figure 6). Une anomalie de la voie extrinsèque, donc anomalie de la coagulation entraîne une augmentation du TQ mais aussi de l'INR. (10)

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right) \text{ISI}$$

↑ Temps de Quick

← Indice de sensibilité international, spécifique du réactif thromboplastine utilisé

Figure 6 : Formule de l'INR (18)

Les valeurs cibles de l'INR dépendent des indications qui sont portées dans le tableau 1. Le plus souvent les valeurs cibles vont se situer entre 2 et 3, mais peuvent être bien plus importantes par exemple pour les prothèses valvulaires mécaniques (INR cible peut atteindre 4).

Il est important de connaître le risque thrombotique qui correspond à un INR inférieur à 2 et le seuil hémorragique qui correspond à un INR supérieur à 5, ainsi que les conduites à tenir face à ce résultat. (9)

Il est conseillé de réaliser les dosages d'INR dans le même laboratoire afin d'éviter des discordances entre les centres d'analyses, notamment sur la sensibilité de la thromboplastine utilisée, variable d'un laboratoire à l'autre. (19) (20)

Comment et quand surveiller ?

Un carnet de surveillance est remis au patient. Il permet de donner des informations au patient et d'effectuer le suivi de son traitement par AVK. Ce carnet doit être rempli par le patient ou le personnel soignant et doit mentionner les données suivantes : la date de l'INR, la dose journalière avant la prise de sang, les remarques, la valeur de l'INR, la valeur cible et la date du prochain INR. (21)

Le carnet en vigueur contient trois parties : (22)

- La première partie rassemble des informations sur le bon usage des AVK, le suivi à effectuer, recense les situations à risque, précise les 7 règles d'or sur son utilisation, indique ce que l'on n'a pas le droit de faire et contient une rubrique concernant les situations suivantes : en cas de grossesse et pour les femmes en âge de procréer.
- La deuxième partie contient les données propres à chaque individu. Ce sont les données citées ci-dessus. Elles sont à remplir par le patient.
- La troisième partie est une carte qui doit être découpée et conservée dans le portefeuille afin de signaler que la personne est sous AVK. Elle précise : le nom du patient, le médicament AVK prescrit, l'INR cible, le groupe sanguin et en cas d'urgence le nom et le numéro de téléphone du médecin traitant.

Ce carnet a été élaboré par l'ANSM, la Fédération Française de Cardiologie et le CESPHEM et en partenariat avec les laboratoires Bristol-Myers Squibb, Merck et Merus Labs, qui sont les détenteurs des AMM des AVK de France. La première version du carnet est apparue en 2004. (23) La dernière version a été mise à jour par l'ANSM et date de 2018. Cette nouvelle version contient notamment une information sur la grossesse. (24)

Rythme des contrôles biologiques :

- Le premier contrôle doit être effectué après la troisième prise de fluindione donc au matin du 4^{ème} jour
- Puis 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation
- Pour finir, un contrôle de l'INR minimum 1 fois par mois, même si le patient est équilibré

Les contrôles doivent s'effectuer à :

- L'initiation d'un nouveau médicament
- L'arrêt d'un médicament
- Un changement de posologie
- Lors de la première prise de la fluindione
- L'apparition de signes hémorragiques ou maladies

I.1.8. Effets indésirables

L'utilisation de PREVISCAN[®] nécessite une surveillance rigoureuse et régulière afin que la stratégie thérapeutique se déroule au mieux. Il est important de connaître les effets indésirables car ils peuvent être graves, d'où l'importance de l'accompagnement éducatif des patients. Les effets indésirables sont divers. Nous nous attarderons notamment sur deux types d'effets indésirables : vasculaires et non vasculaires.

I.1.8.1. Vasculaires

Ces effets indésirables caractérisés par des hémorragies ou à l'inverse par des thromboses, sont les plus fréquents et sont dose-dépendants.

Les thromboses correspondent à la présence d'un caillot obstruant les vaisseaux sanguins. Cet effet est engendré par un sous-dosage, pouvant être dû à un dosage inadapté du traitement ou à une interaction médicamenteuse. Les signes de thromboses sont les douleurs dans le mollet, la peau rouge et la chaleur au niveau des jambes. (25)

Quant aux hémorragies, elles se définissent par un écoulement de sang important en dehors du circuit vasculaire. Elles sont dues à un surdosage ou à une interaction médicamenteuse. Elles peuvent être classées en deux types : graves et non graves. (9) (25)

- Hémorragie non grave : épistaxis, hématome, gingivorragie
- Hémorragie grave : hématurie, douleurs abdominales, présence de sang dans les selles, crachats de sang.

D'après le rapport de l'ANSM de 2014, il a été recensé 5 000 cas par an d'accidents mortels par hémorragie de patients traités par AVK. (16)

La connaissance du risque de survenue de ces effets indésirables, doit permettre aux malades d'alerter leur médecin et d'être rapidement pris en charge.

I.1.8.2. Non vasculaires

Les effets non vasculaires correspondent à des manifestations immuno-allergiques. Ces dernières surviennent la plupart du temps lors des 6 premiers mois de traitement. L'apparition chez un patient de ces effets immuno-allergiques indésirables, impose alors un arrêt du traitement à vie. Le remplacement du PREVISCAN® par des dérivés coumariniques (ex : warfarine) est possible du fait de l'absence de réactions croisées. (3)

Ces effets ne sont pas dose-dépendants. Ils sont plus rares que les effets indésirables hémorragiques. La guérison est en général sans séquelle lors d'une prise en charge précoce, se traduisant par l'arrêt du PREVISCAN® et la mise en place d'une corticothérapie. (3)

D'après la base de données publique des médicaments, voici les signes cliniques trouvés : (9)

- Œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire,
- Cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopenie),
- Insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique, des cas d'aggravations d'insuffisance rénale pré-existante ont été rapportés,
- Augmentation des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique,
- Rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle,
- Rarement vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite,
- Eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésico-bulleuse, pustuleuse, pustulose exanthématique aiguë généralisée,
- Fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms »)

I.1.8.3. Autres effets indésirables

On peut trouver d'autres effets indésirables mais ils sont plus rares : (9)

- Atteintes gastro-intestinales : diarrhées
- Atteintes musculo-squelettiques et systémiques : arthralgies
- Affection de la peau et des tissus sous-cutanés : alopécie

- Malformations congénitales, hémorragies fœtales et/ou néonatales et un risque accru d'avortement spontané et de mortalité fœtale

I.1.9. Interactions médicamenteuses

Le PREVISCAN® est au cœur de nombreuses interactions médicamenteuses et non médicamenteuses (alimentation, compléments alimentaires), notamment du fait de sa marge thérapeutique étroite. Un simple ajout d'une molécule peut faire varier l'effet de cet anticoagulant. De plus, la nature des interactions varie d'un patient à un autre. Tout patient sous PREVISCAN® devra prendre des précautions à chaque prise de nouveau médicament et avoir l'avis d'un professionnel de santé, même pour soigner une pathologie banale. Il est par ailleurs recommandé d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification thérapeutique. (26)

I.1.9.1. Associations contre-indiqués (9)

La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée. (27)

On retrouve parmi les associations contre-indiquées avec le PREVISCAN® :

- Acide acétylsalicylique (forte dose) : risque hémorragique
 - Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (\geq à 1g par prise et/ou \geq à 3g par jour)
 - Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (\geq à 500 mg par prise et/ou $<$ à 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastrique duodéal

L'aspirine est un anti-inflammatoire non stéroïdien. A forte dose, elle possède un effet anti-inflammatoire. Cet effet s'explique par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines en agissant sur les cyclooxygénases, notamment COX 2. Au niveau des plaquettes, l'inhibition de COX 1 bloque la synthèse de thromboxane A2 ce qui entraîne une inhibition de l'agrégation plaquettaire. L'aspirine a une affinité plus importante que la fluidione pour les protéines plasmatiques, cela va réduire le pourcentage de liaison de la fluidione aux protéines plasmatiques. On aura une forme libre plus importante de la fluidione, notamment en situation de forte dose d'aspirine. Cette conséquence et la marge thérapeutique étroite de la fluidione, engendrent un surdosage et plus précisément une hémorragie.

La contre-indication en cas d'ulcère gastrique duodéal est justifiée d'une part par le surdosage expliqué ci-dessus, mais aussi par la toxicité digestive engendrée par les AINS, qui inhibent la synthèse des prostaglandines (protecteurs gastriques par diminution de la sécrétion d'acide gastrique). (10)

- AINS pyrazolé : risque hémorragique (explication ci-dessus avec l'aspirine)
 - Pour toutes les formes phénylbutazone y compris locales
- Miconazole (voie générale et gel buccal) : risque d'hémorragie pouvant être grave

Le miconazole est une molécule antifongique qui possède des propriétés d'inhibiteur enzymatique du CYP3A4. Le miconazole entraîne une inhibition du métabolisme de la fluindione et par conséquent un surdosage. (10)

- Millepertuis : Le Millepertuis est une plante aux propriétés antidépressives. Elle entraîne de nombreuses interactions, notamment par son pouvoir inducteur enzymatique des cytochromes P450 ; la fluindione est donc métabolisée plus rapidement d'où une baisse des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant et un risque de thrombose. (10)

I.1.9.2. Associations déconseillées (9)

Les associations déconseillées doivent être le plus souvent évitées, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Cela impose une surveillance étroite du patient. (27)

On retrouve parmi les associations déconseillées avec le PREVISCAN® :

- Acide acétylsalicylique : risque hémorragique
 - Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (\geq à 500 mg par prise et/ou 3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
 - Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
- AINS (sauf AINS pyrazolés) : risque hémorragique
- Fluorouracile : risque hémorragique

I.1.9.3. Associations nécessitant des précautions d'emploi (9)

Les associations sont possibles dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc.). (27)

Dans le tableau ci-dessous, on retrouve les associations nécessitant des précautions d'emploi :

Tableau 2 : Association nécessitant une précaution d'emploi avec le PREVISCAN® (9)

MOLECULES	
Augmentant l'effet anticoagulant	Diminuant l'effet anticoagulant
<ul style="list-style-type: none"> – Allopurinol – Amiodarone – Androgènes (variation de l'effet anticoagulant avec tendance à l'augmentation) 	<ul style="list-style-type: none"> – Aminogluthétimide – Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénitoïne, primidone) – Aprépitant

<ul style="list-style-type: none"> - Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) - Benzbromarone - Céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone) - Cimétidine (à des doses > ou = à 800mg/j) - Cisapride - Colchicine - Cyclines - Danazol - Econazole - Fibrates - Fluconazole, itraconazole, voriconazole - Fluoroquinolones (ofloxacin, péfloxacin, énoxacin, loméfloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine) - Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutifs) - Héparines de bas poids moléculaires et apparentés et héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) - Hormone thyroïdienne (lévothyroxine, liothyronine sodique, thyrocin, tiratricol) - Inhibiteurs de l'HMG-COA réductase (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine) - Macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télichromycine, troléandomycine) - Nitro-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole) - Orlistat - Paracétamol (si prise aux doses maximales dont 4 g pendant au moins 4 jours) - Pentoxifylline - Proguanil - Propafénone - Sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol - Tamoxifène - Tibolone - Tramadol - Viloxazine - Vitamine E > ou = à 500 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> - Azathioprine - Bosentan - Colestyramine - Griséofulvine - Mercaptopurine - Névirapine, Efavirenz - Rifampicine - Ritonavir et autres antiviraux à action directe (variation de l'effet le plus souvent dans le sens d'une diminution de l'effet anticoagulant) - Sucralfate
---	---

Des recommandations au sujet de ces associations sont à respecter, notamment le contrôle fréquent de l'INR et si nécessaire une éventuelle adaptation de posologie.

I.1.9.4. Associations à prendre en compte (9)

Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association. (27)

On retrouve parmi les associations à prendre en compte avec le PREVISCAN® :

- Alcool : l'effet peut varier en fonction de deux situations. En cas d'intoxication aiguë, on peut avoir une augmentation de l'effet anticoagulant et en cas d'alcoolisme chronique, cela se traduit par une diminution de l'effet anticoagulant. L'alcool est un inducteur enzymatique des cytochromes CYP2C et 3A. De ce fait, en cas d'alcoolisme chronique, le métabolisme de la fluindione est augmenté ainsi que son élimination, d'où la diminution de l'effet anticoagulant. (28)
- Antiagrégants plaquettaires : risque hémorragique
- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal : risque hémorragique
- Thrombolytiques : risque hémorragique

I.1.10. Les situations particulières

I.1.10.1. La grossesse et l'allaitement (29)

Pendant la grossesse, la fluindione peut provoquer des effets néfastes de type tératogènes, foetotoxiques et néonataux. (29)

D'après le rapport sur « l'état de connaissances sur les AVK : warfarine, acénocoumarol, fluindione » du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), mis à jour le 12 novembre 2019, plusieurs effets ont été présentés. Notamment, on retrouve : (30)

- Les fausses couches spontanées et les morts fœtales *in utero*. Ces dernières sont en constante augmentation chez les femmes traitées par AVK durant la grossesse.
- Des malformations dont la nature varie en fonction de la période d'exposition (exprimée en semaines d'aménorrhée) et du dosage du traitement journalier.
 - D'une part, entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée, les AVK entraînent « une hypotrophie, effondrement de l'ensellure nasale avec hypoplasie des os propres du nez, avec quelques fois associé à une atrésie des choanes, un hypertélorisme, des ponctuations au niveau des épiphyses des os longs et du squelette axial, dans une moindre fréquence une hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds et plus rarement des anomalies de courbure du rachis (scoliose, cyphose, lordose) entraînant exceptionnellement une

instabilité du rachis avec apparition de troubles neurologiques progressifs en post natal ».

- D'autre part, après 9 semaines d'aménorrhée, les AVK peuvent atteindre le système nerveux central et provoquer le « syndrome de Dandy-Walker, des agénésies du corps calleux, des microcéphalies, des hydrocéphalies et des atrophies corticales, cérébelleuses ou optiques ».
- Des hémorragies fœtales et néonatales. En effet les AVK peuvent traverser la barrière foeto-placentaire.

Depuis le 1^{er} décembre 2018, la fluindione est contre-indiquée pendant la grossesse, sauf chez les femmes qui sont porteuses de valves cardiaques mécaniques et qui présentent un risque élevé de thrombose, pour lesquelles cela reste l'option la plus certaine.

Toute femme en âge de procréer, traitée par PREVISCAN[®], doit être informée de ces effets, afin qu'elle puisse utiliser une contraception efficace pendant toute la durée de traitement. De plus, s'il y a un désir de grossesse, elle doit en informer son médecin afin d'anticiper la stratégie thérapeutique.

Si toutefois elle est enceinte alors qu'elle suit un traitement sous PREVISCAN[®], elle doit être informée des effets que peut induire ce dernier sur son enfant ; de plus un diagnostic prénatal et un suivi de l'enfant à la naissance sont instaurés. Si la fluindione est maintenue pendant la grossesse, une héparine est introduite en relais à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.

L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement, du fait du passage de la fluindione dans le lait maternel.

Depuis le 17 octobre 2017, il est obligatoire pour les médicaments foetotoxiques ou tératogènes que leur conditionnement extérieur présente un pictogramme spécifique. Nous pouvons observer de façon très nette et compréhensible sur la figure 7 celui du PREVISCAN[®] : « PREVISCAN + GROSSESSE = INTERDIT ». (31)



Figure 7 : Pictogramme du PREVISCAN[®]

I.1.10.2. L'alimentation (32)

L'alimentation peut interférer avec le PREVISCAN® et engendrer des conséquences variables : saignements ou thromboses.

Il n'y a pas de régime particulier à suivre. Les patients peuvent manger ce qu'ils veulent, c'est l'AVK qui doit s'adapter au mode de vie. Cependant, il est nécessaire de connaître les aliments qui sont riches en vitamine K comme les épinards, brocolis, chou-fleur, persil. Ces aliments peuvent en effet induire un risque de thrombose par diminution de l'effet anti-vitamine K, mais leur utilisation n'est pas proscrite s'ils sont consommés avec modération et sans variation brutale. Il est important d'avoir une alimentation équilibrée, régulière et variée. La stabilité de l'INR est donc la seule caractéristique qui compte.

De plus, l'effet anticoagulant du PREVISCAN® est augmenté en cas de jeûne.

La consommation d'alcool influe aussi sur les effets de ce médicament, comme vu plus haut dans les interactions médicamenteuses. En cas d'intoxication aiguë, il y a un risque hémorragique, et à l'inverse, le risque de thrombose est présent en cas d'intoxication chronique.

Certaines plantes possèdent un risque hémorragique par augmentation de l'effet anti-vitamine K comme : l'ail, le Ginkgo, le ginseng, le saule blanc, la reine des prés. (33)

I.1.10.3. Les interventions chirurgicales ou actes médicaux invasifs (34)

En fonction des chirurgies, des actes médicaux invasifs, du risque de thrombose et d'hémorragie, plusieurs situations peuvent être adoptées. Selon le cas, le traitement par AVK peut être interrompu ou non.

I.1.10.3.1. Actes programmés

Tableau 3 : Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés pouvant être réalisés sans interrompre les AVK (34)

Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK
Conditions <ul style="list-style-type: none">– INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste– Absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant)
Actes <ul style="list-style-type: none">– Chirurgie cutanée– Chirurgie de la cataracte– Acte de rhumatologie à faible risque hémorragique– Certains actes de chirurgie bucco-dentaire– Certains actes d'endoscopie digestive

Tableau 4 : Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (34)

Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (Objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie)	
<p><u>Conditions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ACFA sans antécédent embolique - MTEV à risque modéré <p><u>Prise en charge</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt des AVK sans relais pré-opératoire par héparine - Reprise des AVK dans les 24-48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé. 	<p><u>Conditions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Valves mécaniques (tout type) - ACFA avec antécédent embolique - MTEV à haut risque <p><u>Prise en charge</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt des AVK sans relais pré-opératoire par héparine - Reprise des AVK dans les 24-48h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé.

I.1.10.3.2. Actes non programmés

Pour un acte non programmé, en cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent à risque hémorragique, il est tout d'abord nécessaire de mesurer l'INR du patient dès son entrée et d'administrer 5 mg de vitamine K. Si toutefois, le délai pour atteindre le seuil de l'INR (INR < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie) en présence de vitamine K ne peut pas être maintenu, il est nécessaire d'administrer alors des concentrés de complexes prothrombiniques. Après l'intervention, un contrôle de l'INR est réalisé dans les 6 à 8 h et la prise en charge postopératoire est identique à celle des actes programmés.

I.1.10.4. Relais de l'héparinothérapie (9)

Avant de procéder au relais par les AVK, un contrôle de l'INR est recommandé. Après introduction des AVK, il est nécessaire de maintenir les héparines au moins 5 jours jusqu'à ce que l'INR recherché soit dans la zone cible pendant 2 jours consécutifs car les AVK ont un long délai d'action.

Ensuite, il convient d'effectuer le contrôle de l'INR comme suit :

- Le premier contrôle doit être effectué dans les 3 jours
- Puis 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation
- Pour finir, un contrôle de l'INR minimum 1 fois par mois, même si le patient est équilibré

En cas de thrombopénie induite par l'héparine de type II, il est déconseillé d'introduire précocement les AVK dès l'arrêt de l'héparine en raison du risque d'hypercoagulabilité par diminution de la baisse précoce de la protéine S. Les AVK seront alors réintroduits qu'après le début de traitement par un anticoagulant d'action rapide non héparinique (danaparoïde ou hirudine) et lorsque le taux de plaquettes sera à nouveau supérieur à 100 Giga/L.

I.1.10.5. Situations de surdosage (34)

En fonction de l'INR cible et mesuré, la prise en charge ne sera pas identique.

Tableau 5 : Mesure correctrices recommandées en fonction de l'INR mesurée et de l'INR cible (34)

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible > ou = 3 (fenêtre 2,5 – 3,5 ou 3 – 4,5)
<u>INR < 4</u>	<ul style="list-style-type: none">- Pas de saut de prise- Pas d'apport de vitamine K	
<u>4 < INR < 6</u>	<ul style="list-style-type: none">- Saut d'une prise- Pas d'apport de vitamine K	<ul style="list-style-type: none">- Pas de saut de prise- Pas d'apport de vitamine K
<u>6 = ou < INR < 10</u>	<ul style="list-style-type: none">- Arrêt du traitement- 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	<ul style="list-style-type: none">- Saut d'une prise- Un avis spécialisé est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
<u>INR > ou = 10</u>	<ul style="list-style-type: none">- Arrêt du traitement- 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte)	<ul style="list-style-type: none">- Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Il est nécessaire d'effectuer une nouvelle mesure de l'INR le lendemain. Si toutefois ce dernier n'est pas corrigé avec les recommandations, il faut continuer à appliquer les mesures, en adaptant la valeur de l'INR en fonction des recommandations indiquées dans le tableau ci-dessus, afin d'atteindre l'INR cible.

I.2. L'histoire du PREVISCAN®

I.2.1. De sa découverte à sa mise sur le marché (10)

La découverte des AVK a commencé dans les années 1920 aux États-Unis et au Canada. Cette année-là, une épidémie se traduisant par des hémorragies mortelles a frappé les bovins. Des chercheurs et vétérinaires dont Schofield et Roderick, ont découvert que ces hémorragies étaient dues à une plante, le mélilot, utilisée pour nourrir les bovins. Cette maladie se produisait lors de l'ingestion de foin, lorsque ce dernier n'était pas sec. Ces chercheurs ont ensuite démontré que cette maladie était réversible à un stade précoce si les animaux étaient

transfusés et si l'apport de foin était supprimé. La maladie fut nommée « la maladie du mélilot moisi ».

Puis ce fut Karl Peter Link et son équipe, travaillant au pôle de recherche agricole, qui en 1939 décida d'aider un agriculteur, désespéré à la suite de la terrible maladie qui avait touché ses bêtes, la « maladie du mélilot ». Link avait essayé auparavant d'identifier la molécule à l'origine des hémorragies mais ce fut désastreux ; il poursuivit alors des recherches sur le mélilot sans rapport avec la molécule hémorragique. Lors de la venue de l'agriculteur, Link décida de se remettre aux recherches et parvint à isoler l'agent hémorragique : le dicoumarol.

Après quelques temps, la vitamine K fut révélée comme un antidote du surdosage avec le dicoumarol. Après son succès dans les essais cliniques entre 1941 et 1944, cette molécule devint un médicament. Il s'agissait du premier anticoagulant oral.

Dans les années 1945, Link s'intéressa à la lutte contre les rongeurs. Dans son laboratoire il testa tous les composants qui pouvaient servir de rodenticides. Il découvrit la warfarine. A partir des années 1948, elle fut utilisée et commercialisée et remporta un succès en tant que rodenticide. Cependant, le mécanisme pharmacologique ne fut véritablement expliqué qu'en 1978 ; Link démontra que cette molécule inhibait la régénération de la vitamine K. Depuis ce jour, ces anticoagulants sont nommés : « anti-vitamine K ».

En 1988, la fluindione fut mise sur le marché en France, par les laboratoires « Procter et Gamble Pharmaceuticals France ».

Différentes formes ont vu le jour (35) :

- Boîtes de 8 et de 100 comprimés dont la commercialisation fut arrêtée le 19/09/1995
- Boîtes de 30 comprimés, commercialisées depuis le 19/09/1995

Depuis le 17/02/2011, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est MERCK SANTE, et l'exploitant de l'autorisation de mise sur le marché est MERK SERONO.

I.2.2. Données actuelles : état des lieux de la consommation et de la iatrogénie liée aux AVK

D'après les données de la HAS, en 2016, 82 % des patients traités par AVK étaient sous PREVISCAN[®], contre 13 % pour la warfarine et 5 % pour l'acénocoumarol. La fluindione reste la molécule la plus utilisée en France parmi la famille pharmacologique des AVK. (2)

En 1998, une étude française réalisée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), a révélé que 13 % des hospitalisations étaient dues aux accidents hémorragiques par AVK. Avec un taux d'incidence de 0,41 %, ils représentaient les médicaments les plus impliqués dans les accidents iatrogéniques. D'après l'article, 500 000 patients étaient traités par AVK, pour 17 000 hospitalisations liées aux accidents hémorragiques sous AVK. (36)

En 2007, l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) a été menée par ces mêmes CRPV sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales (courts séjours) tirés au sort dans l'ensemble des CHU et CH ; 2 692 services ont participé à cette étude. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'incidence des hospitalisations pour effets indésirables et la proportion d'hospitalisations évitables. Elle a indiqué que les AVK étaient à l'origine de nombreuses hospitalisations avec un taux d'incidence de 0,45 %, ce qui représente 12,3 % des hospitalisations pour effets indésirables par AVK. L'étude EMIR confirme l'étude précédente, et indique que les AVK sont toujours au premier rang des accidents iatrogéniques. (37)

En 2009, l'enquête ENEIS (Étude Nationale sur les Évènements Indésirables graves liés au Soins), a complété ces études et a indiqué que plus de 30 % des accidents iatrogènes graves correspondaient à la prise d'anticoagulant, en particulier d'AVK. (37)

En 2014, d'après le rapport de l'ANSM, les hémorragies mortelles par AVK correspondraient à 5000 cas par an. (16)

I.2.3. Nouvelle recommandation du 1^{er} décembre 2018

Le PREVISCAN[®], au vu de son fort potentiel iatrogène, notamment retrouvé dans la littérature et dans de nombreuses études citées ci-dessus, fait depuis des années, l'objet de nombreuses recommandations de l'ANSM. (38)

En novembre 2018, l'ANSM a informé les patients sur les risques immuno-allergiques. Ce document permet aux patients sous PREVISCAN[®], de reconnaître les effets immuno-allergiques afin de pouvoir agir rapidement en cas d'apparition de ces symptômes. De plus, ce document leur permet de comprendre leur situation, en leur expliquant toute la prise en charge selon s'ils sont équilibrés ou non sous PREVISCAN[®]. (39)

Le 1^{er} décembre 2018, l'AMM du PREVISCAN[®] a été modifiée. Une lettre a alors été adressée aux professionnels de santé précisant ces nouvelles mesures. (Annexe 1)

Premièrement, la prescription de PREVISCAN[®] est restreinte au seul renouvellement des patients équilibrés par ce traitement. Cette première indication a été motivée par le risque immuno-allergique pouvant être mortel. Il intervient généralement au cours des 6 premiers mois de prise du médicament. Une mise en garde sur ce risque avait été faite par l'ANSM le 30 Mai 2017 *via* une lettre dirigée aux professionnels de santé. La balance bénéfice risque n'est plus en adéquation en initiation de traitement par le PREVISCAN[®], la primo-prescription de ce dernier n'est donc plus autorisée en initiation de traitement. Cependant, les patients qui sont équilibrés et utilisent cette molécule au long cours, c'est-à-dire depuis plus de 6 mois, peuvent quant à eux, continuer à l'utiliser ; il n'y a rien qui justifie ce changement.

Deuxièmement, la prescription de PREVISCAN[®] est contre-indiquée au cours de la grossesse, sauf chez les femmes enceintes porteuses de valve cardiaque mécanique qui présentent un risque thrombo-embolique important et pour lesquelles les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques. Il est indiqué dans cette lettre que l'exposition aux AVK pendant la grossesse entraîne :

- Un risque accru d'avortement spontané et de mortalité fœtale,

- Une augmentation du risque des hémorragies fœtales et/ou néonatales,
- Une augmentation du risque de malformations congénitales majeures :
 - Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée, les AVK entraînent dans 4 % à 7 % des cas, un syndrome malformatif appelé « embryopathie à la warfarine » ou « embryopathie aux anti-vitamine K » et caractérisé par une hypoplasie nasale, des ponctuations épiphysaires (chondrodysplasie ponctuée).
 - Au-delà de 9 semaines d'aménorrhée, les AVK entraînent dans 1 à 2 % des cas, des anomalies du système nerveux central et des yeux, notamment si le traitement est poursuivi au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre.

En conséquence de ces indications, un traitement par AVK pendant la grossesse est contre-indiqué. Cependant, il y a des exceptions. Un traitement par AVK au cours d'une grossesse peut être justifié si dans certaines situations, les héparines ne peuvent pas être utilisées et plus précisément si le risque thrombo-embolique reste important par rapport à la situation avec AVK. Pendant la grossesse, s'il y a poursuite d'un traitement par AVK, la femme enceinte doit être informée de tous les risques encourus et à la 36^{ème} semaine d'aménorrhée, la substitution par héparine doit être mise en place.

L'ANSM a également élaboré un document sous forme de « Questions/Réponses pour les professionnels de santé » informant sur la motivation de l'arrêt de l'initiation de PREVISCAN[®], les nouvelles indications, les changements dans leur pratique et inclus une partie spéciale concernant la grossesse pour tous les AVK. (29)

I.2.4. Remboursement (6)

Le taux de remboursement des médicaments par la sécurité sociale se fait selon le service médical rendu.

Jusqu'à présent, le PREVISCAN[®] était remboursé à 65 % et selon l'avis de la commission de transparence de 2011, il avait un service médical rendu important. A partir du 1^{er} juillet 2019, son remboursement a été revu à la baisse, il n'est pris en charge qu'à 30 %.

En janvier 2018, la commission de transparence a réévalué tous les anticoagulants oraux, notamment le PREVISCAN[®], seulement dans deux indications (indications communes avec les anticoagulants oraux directs) :

- Prévention des complications thrombo-emboliques dans la fibrillation atriale non valvulaire,
- Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, et la prévention de leurs récidives.

A la suite de cette réévaluation, le PREVISCAN[®] a désormais un service médical rendu modéré dans ces deux indications ; il représente un traitement de dernière intention lorsque la mise place d'un traitement anticoagulant est nécessaire, du fait du risque immuno-allergique pouvant être grave lors des 6 premiers mois.

Le service médical rendu du PREVISCAN® reste important dans les indications qui n'ont pas été réévaluées.

II. Partie 2 : Étude auprès des pharmaciens d'officine de la Nouvelle-Aquitaine à la suite de la mesure de l'ANSM de 2018

II.1. Contexte et objectif

II.1.1. Contexte : recommandation du 1^{er} décembre 2018 (38)

Le PREVISCAN[®] est un médicament vedette sur le marché français malgré une iatrogénie évidente. Au vu de ces effets indésirables graves, le 1^{er} décembre 2018, l'ANSM a publié une recommandation modifiant les indications et la délivrance de cette molécule.

A partir de cette date, le PREVISCAN[®] n'est plus recommandé en primo-prescription et est restreint au seul renouvellement des patients équilibrés par ce traitement. De plus, la prescription de ce dernier est contre-indiquée au cours de la grossesse, sauf chez les femmes enceintes porteuses de valve cardiaque mécanique qui présentent un risque thrombo-embolique important et pour lesquelles les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques.

Dans ce contexte, il nous paraissait important d'étudier la connaissance et l'impact de cette mesure auprès des pharmaciens de Nouvelle-Aquitaine.

II.1.2. Objectif de l'étude

Cette enquête avait pour objectif d'évaluer le degré de connaissance de la mesure prise par l'ANSM, la perception des risques et la gestion des prescriptions/délivrances de ce médicament par les pharmaciens d'officine et étudiants de 6^{ème} année en stage de la Nouvelle-Aquitaine.

II.2. Matériel et Méthode

II.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude quantitative descriptive réalisée du 27 mars au 27 mai 2019. Elle a été rendue possible grâce à un questionnaire anonyme élaboré sur le logiciel Sphinx®, fourni par la Faculté de Pharmacie de Limoges.

II.2.2. La diffusion des mails

La Nouvelle-Aquitaine compte aujourd'hui 2123 officines. (40)

Les organismes cités ci-après ont tous été sollicités pour envoyer le questionnaire aux officines de la région :

- L'Ordre des pharmaciens : Limousin, Poitou-Charentes, et Aquitaine
- L'URPS (Unions régionales des professionnels de santé)
- L'USPO (Union de syndicats de pharmaciens d'officine)
- L'ARS (Agence régionale de santé)
- Le Syndicat des pharmaciens : Haute-Vienne, Corrèze, Dordogne, Landes, Creuse, Charente-Maritime, Gironde, Vienne, Lot et Garonne, Pyrénées atlantique

Certains d'entre eux ont refusé de diffuser le questionnaire. Les organismes ayant accepté de le diffuser ont transmis le lien internet permettant d'accéder au questionnaire disponible en ligne : <https://sphinx.unilim.fr/v4/s/bnmbqr>

II.2.3. Collecte et traitement des données

Les données anonymes de réponse au questionnaire ont pu être collectées par le logiciel Sphinx®, du 27 mars au 27 mai 2019. Trois semaines après l'ouverture du questionnaire, une relance par mail aux différents organismes cités plus haut, a été faite afin d'augmenter le taux de réponses.

Les résultats ont été collectés, traités et analysés par le logiciel Sphinx®. Secondairement, une extraction des données a été faite pour la réalisation sur Excel® des figures.

II.2.4. Critère d'inclusion

Pour réaliser cette enquête, nous avons choisi d'adresser le questionnaire aux pharmacies de la région Nouvelle-Aquitaine (2123 pharmacies) via les organismes cités plus haut.

Ce questionnaire s'adressait aux :

- Pharmaciens titulaires
- Pharmaciens adjoints
- Pharmaciens remplaçants/saisonniers
- Étudiants en 6^{ème} année de pharmacie

II.2.5. Description du questionnaire

Le questionnaire a été conçu en collaboration avec le Dr Hélène Géniaux, praticien hospitalier au Centre régional de Pharmacovigilance de Limoges et le Dr Christelle Pouget, Maître de Conférences à l'Université de Limoges.

Le questionnaire se compose de trois parties : une première avec un recueil de données sur la population interrogée, une seconde sur la connaissance de la mesure prise par l'ANSM au 1^{er} décembre 2018 et pour finir une troisième avec une mise en situation.

Les différentes questions ont été conçues autour de la recommandation du 1^{er} décembre 2018 de l'ANSM pour étudier la connaissance de cette recommandation, la perception des risques et l'attitude face à une prescription.

Nous avons choisi la plupart du temps des questions fermées avec des propositions de réponse pour plus de fiabilité et pour faciliter l'interprétation des résultats. Certaines questions comportaient toutefois une réponse « autre, précisez ».

Ce questionnaire se compose de seize questions, il peut être retrouvé en annexe 2.

II.3. Résultats

II.3.1. Taux de participation

Le questionnaire a été envoyé, *via* les organismes suscités, aux pharmacies de la Nouvelle-Aquitaine. L'ensemble des 2 123 pharmacies a donc été ciblé sans qu'il soit possible de connaître le nombre exact d'officine réellement sollicitées.

Au 1^{er} janvier 2018, on comptait 2 881 pharmaciens titulaires (section A) et 2 461 pharmaciens adjoints d'officine (section D). Le nombre maximal de pharmaciens susceptibles de répondre est donc de 5 342 auquel il faut ajouter une centaine d'étudiants en 6^{ème} année. Avec 293 réponses, le taux de réponse peut donc être estimé à environ 5 %. (41)

D'après les données du logiciel Sphinx, le temps moyen de saisie est de 524 secondes soit environ 9 minutes. Les temps de saisie sont très variables en fonction des personnes avec un temps minimum de 37 secondes et un temps maximal de 14 268 secondes soit environ 4 heures.

Les premières réponses ont été enregistrées dès le 28 mars 2019 soit le lendemain de l'envoi (11 personnes) et la dernière enregistrée date du 18 mai 2019. On note deux périodes où le taux de réponses est important ; elles sont situées autour du 3 avril 2019 (180 personnes) et autour du 18 avril 2019 (58 personnes, soit 20 % des réponses), cette deuxième date correspondant à la relance effectuée par mail.

II.3.2. Réponses aux différentes questions

II.3.2.1. Données sociaux démographiques

La majorité des réponses obtenues proviennent de pharmaciens titulaires (84,2 %) suivis des pharmaciens adjoints (14,1 %), des étudiants en 6^{ème} année de pharmacie (1 %) et enfin les pharmaciens remplaçants/saisonniers (0,7 %).

La plupart des pharmaciens ont une expérience de plus de 5 ans (89,2 %) contre une minorité entre 1 et 5 ans (9,8 %) et inférieur à 1 an (1 %).

Des réponses provenant de tous les départements de la région Nouvelle-Aquitaine ont été collectées.

Les meilleurs taux de réponses proviennent des départements suivants : Charente-Maritime (15,8 %), Dordogne (13,4 %), Gironde (12,7 %), Vienne (10,6 %) et Haute-Vienne (10,3 %).

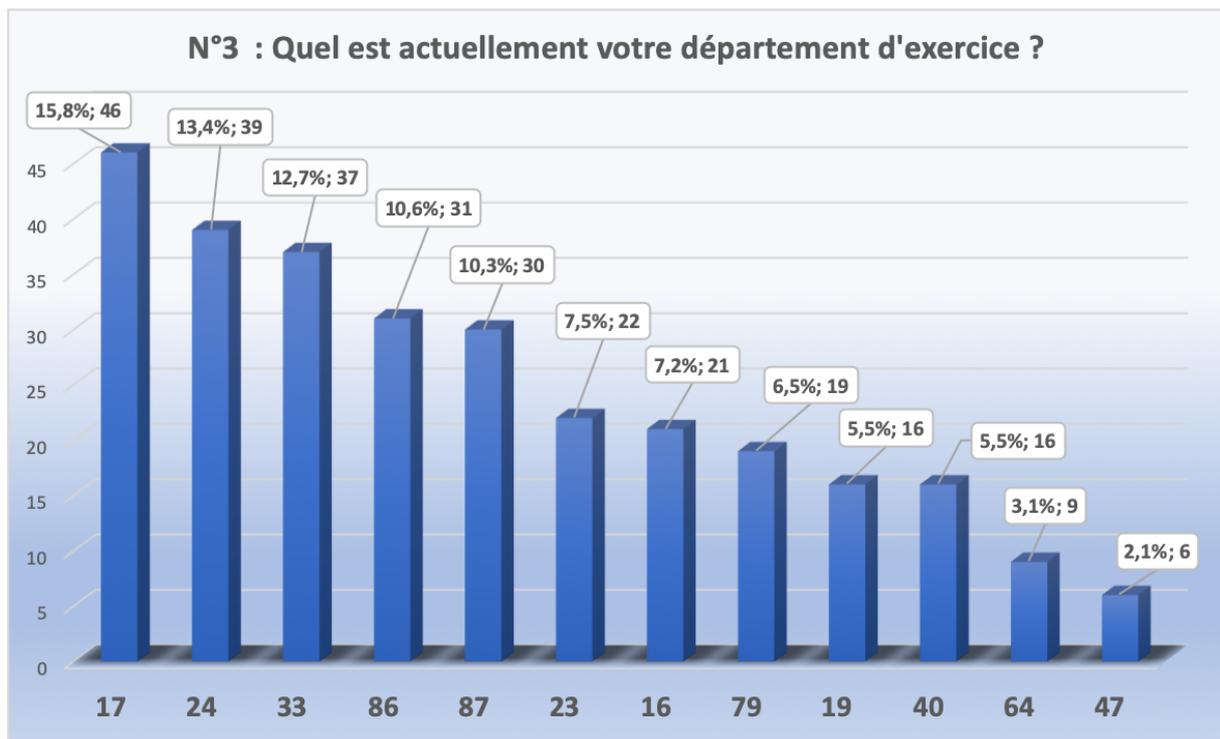


Figure 8 : Répartition démographique des étudiants de 6^{ème} année de pharmacie et des pharmaciens d'officine ayant répondu au questionnaire

II.3.2.2. Connaissance de la mesure prise par l'ANSM au 1^{er} décembre 2018

La recommandation du 1^{er} décembre 2018 concernant la spécialité PREVISCAN[®] n'est pas connue par l'ensemble des répondeurs mais près de 80 % affirment en avoir connaissance.

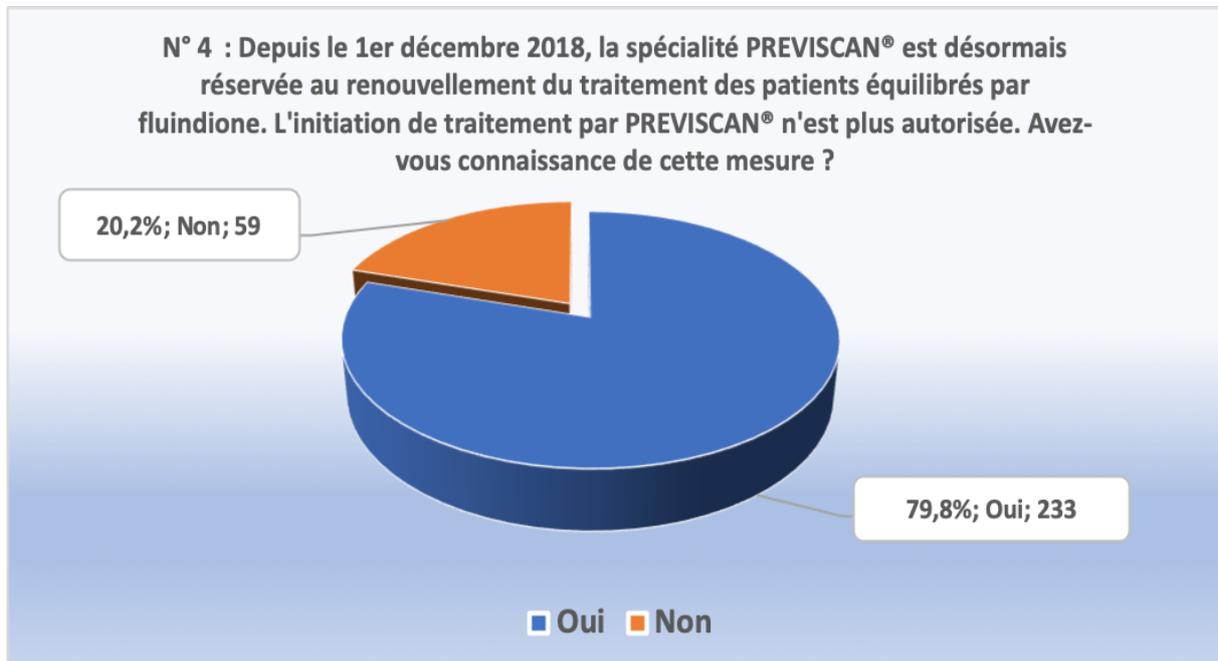


Figure 9 : Connaissance de la mesure prise par l'ANSM au 1^{er} décembre 2018

La majorité des personnes qui ont connaissance de cette recommandation, indiquent qu'elles ont été averties par l'information officielle de l'ANSM (76,3 %) et/ou les journaux professionnels tels que le Moniteur des Pharmacies, le Quotidien du Pharmacien et Prescrire (63,8 %).

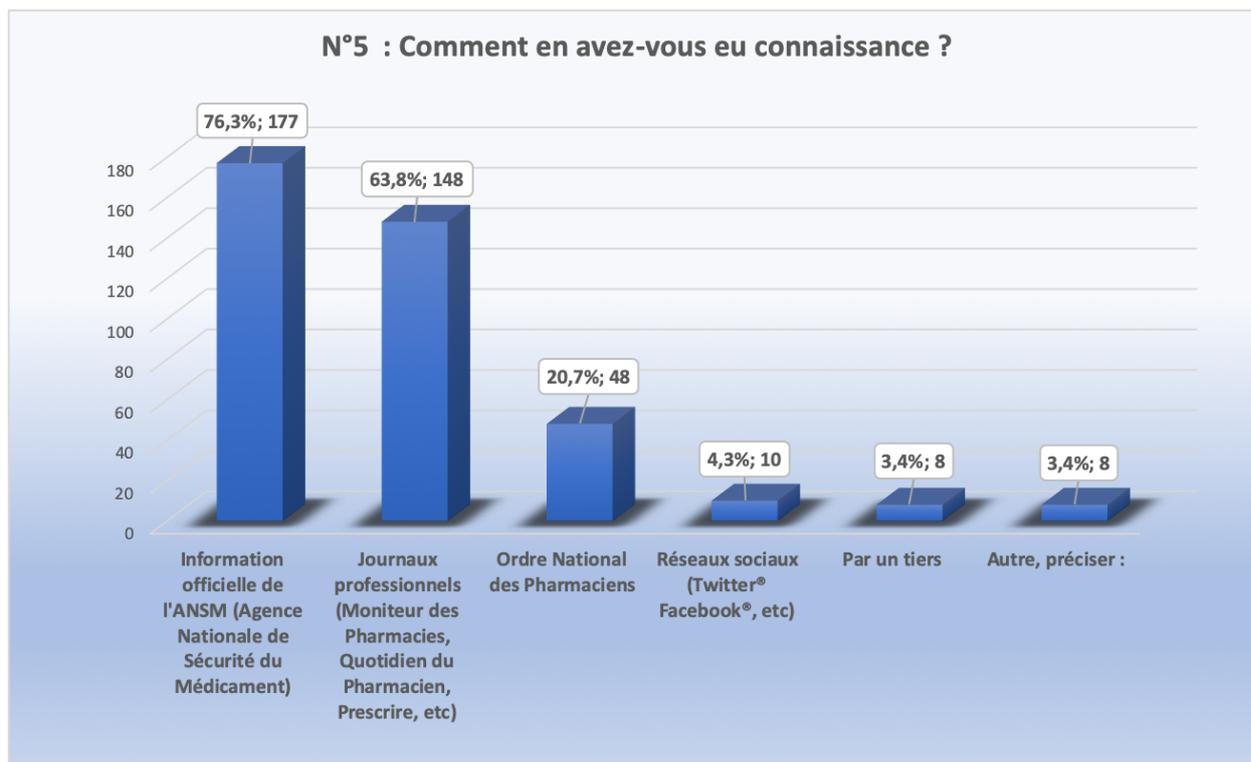


Figure 10 : Connaissance de la mesure prise par l'ANSM au 1^{er} décembre 2018 (suite)

Parmi les autres, préciser : Syndicat (3 réponses), lors d'une formation UTIP en décembre (1 réponse), USPO (1 réponse), formation continue (1 réponse), les grossistes répartiteurs (1 réponse), non réponse (1 réponse).

Parmi les pharmaciens ou les étudiants en 6^{ème} année de pharmacie qui reconnaissent avoir été mis au courant de la recommandation du 1^{er} décembre 2018, quasiment 71 % d'entre eux savent ce qui justifie la mesure de l'ANSM.

Parmi eux, 81 % affirment que cette mesure est liée au risque immuno-allergique et 37 % au risque hémorragique. Près de 10 % d'entre eux pensent que la mesure a été prise en raison de l'hépatotoxicité et d'une moindre efficacité.

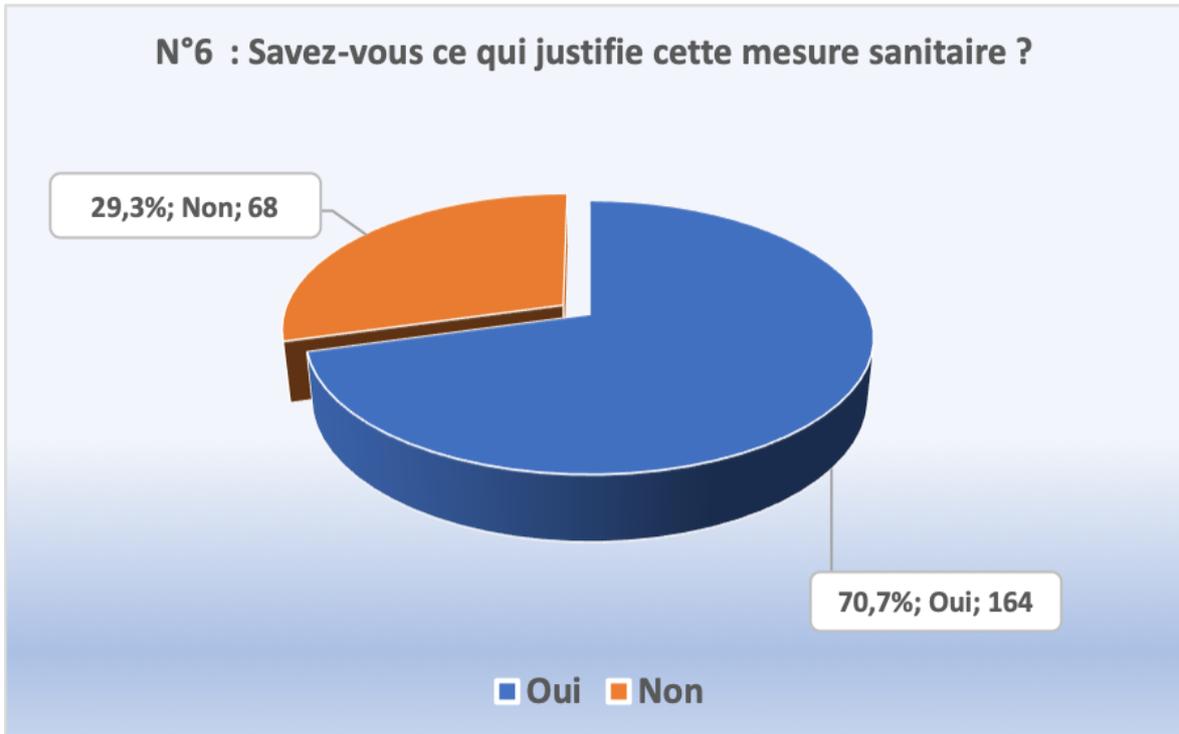


Figure 11 : Connaissance de la mesure prise par l'ANSM au 1^{er} décembre 2018 (suite)

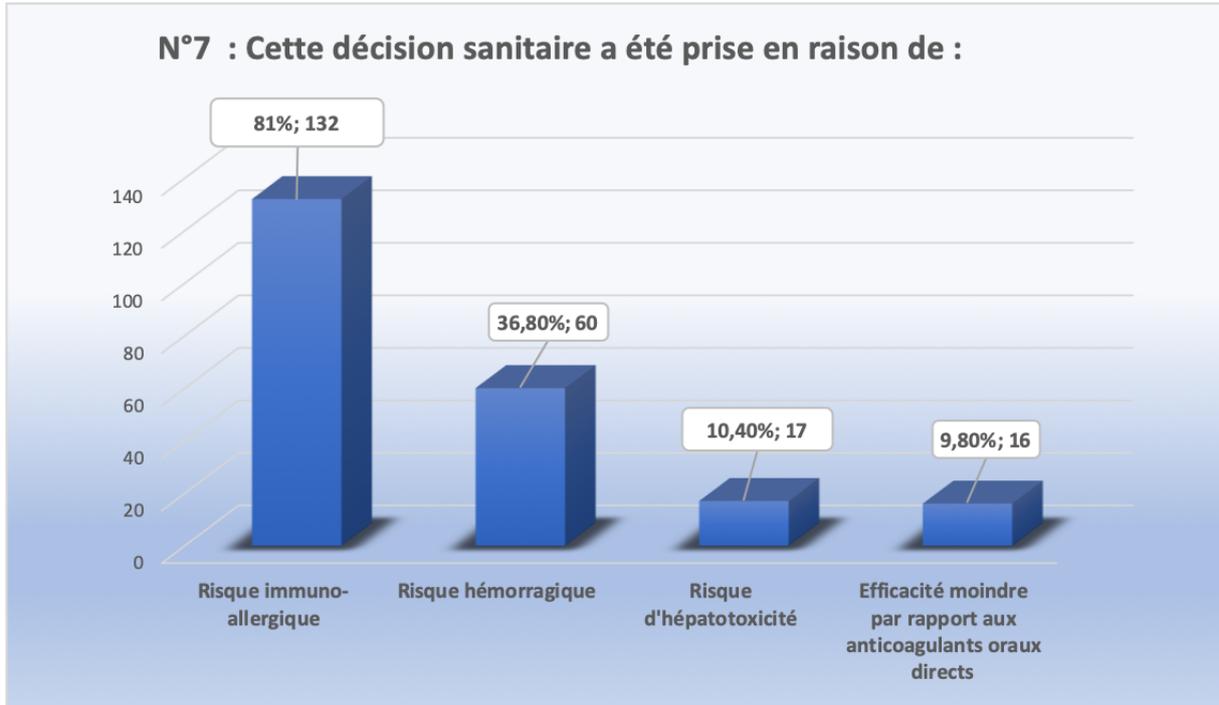


Figure 12 : Connaissance de la mesure prise par l'ANSM au 1^{er} décembre 2018 (suite)

Au sein de l'officine, la personne ayant eu connaissance de la recommandation, a dans la plupart des cas, informé l'équipe officinale. Pour être plus précis, l'information a été communiquée dans une grande majorité, de façon orale (80 %).

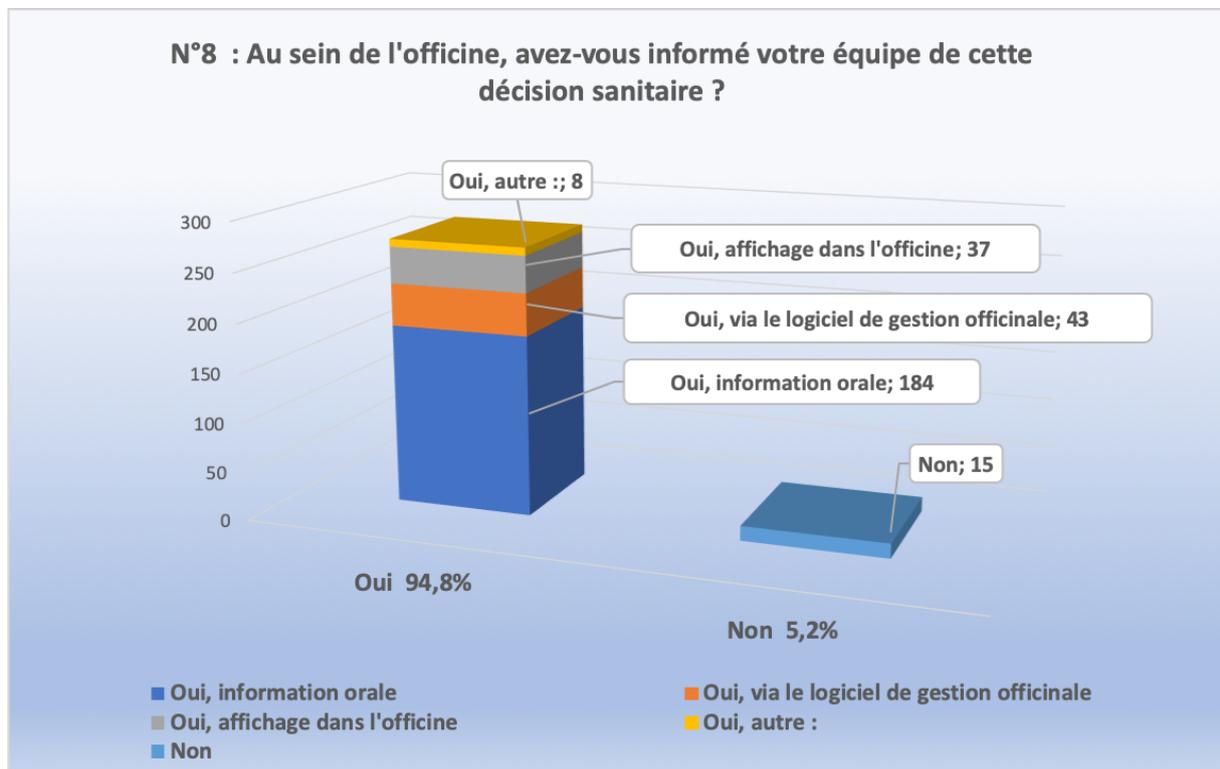


Figure 13 : Diffusion d'informations à l'équipe officinale au sujet de la recommandation du 1^{er} décembre 2018

Parmi les oui, autre : Cahier de liaison (2 réponses), classeur de communication (2 réponses), cahier de liaison et classeur "info produits et labo" (1 réponse), circulation interne des courriers reçus (1 réponse), je fais signer la lettre ansm (1 réponse), archivage du courrier ANSM (1 réponse)

II.3.2.3. Mises en situation

Dans la 3^e partie du questionnaire, un cas de comptoir permettait de mettre en application la recommandation du 1^{er} décembre 2018.

Face à une prescription de PREVISCAN[®], afin de juger s'il s'agissait d'une primo-prescription, les pharmaciens ou étudiants en 6^{ème} année de pharmacie, utilisaient de façon quasi équivalente, l'historique des ventes (33 %), le dossier pharmaceutique (31 %) et les questions au comptoir posées au porteur de l'ordonnance (31 %).

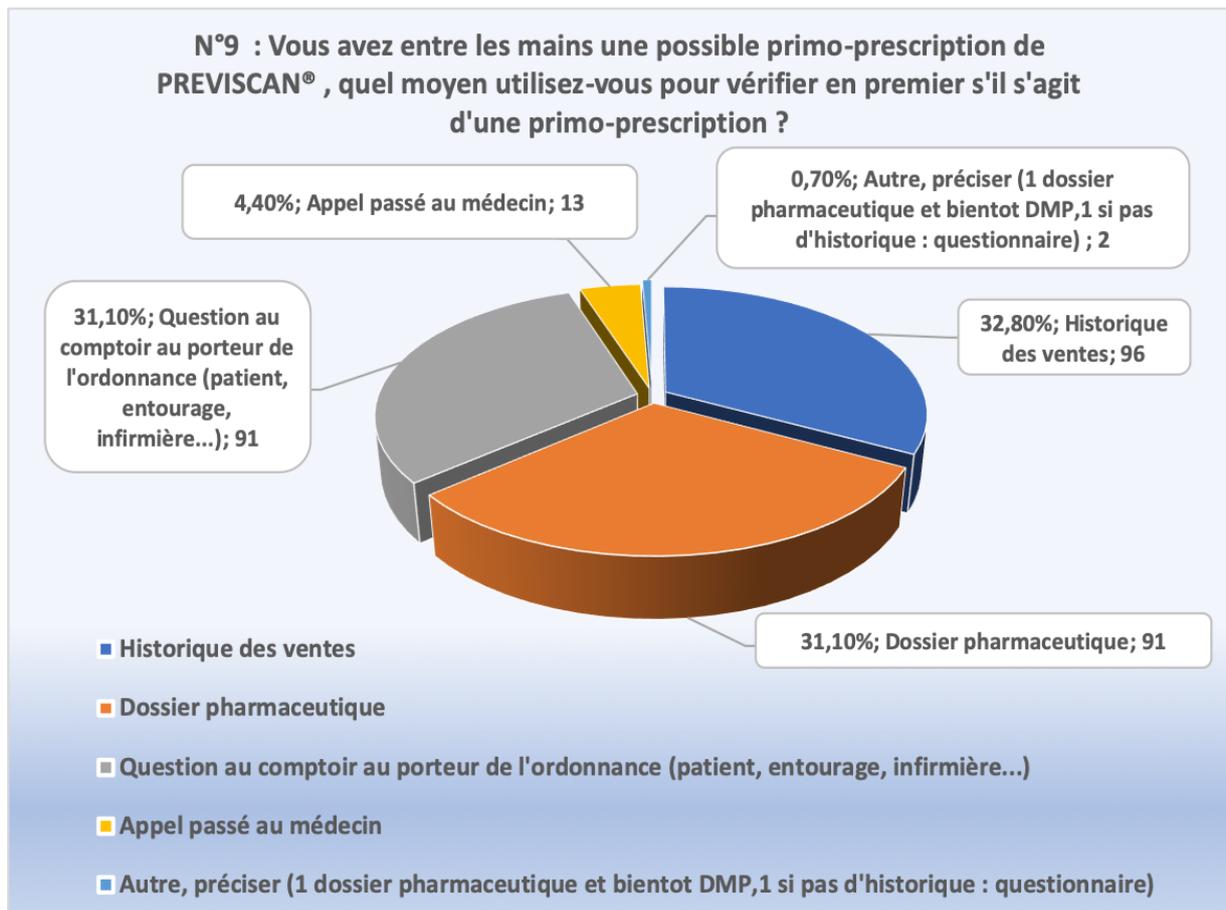


Figure 14 : Mise en situation 1 sur une primo-prescription de PREVISCAN®

Parmi les autres, préciser : Dossier pharmaceutique et bientôt DMP (1 réponse), Si pas d'historique : questionnaire (1 réponse)

Par la suite, dans ce même cas de comptoir, afin d'étudier les comportements face à une primo-prescription, il est indiqué que cette ordonnance de PREVISCAN® correspond à une primo-prescription et il est demandé si cette spécialité peut être délivrée. La plupart des répondants indiquent que ce médicament ne peut pas être délivré et qu'en conséquence, ils appellent le médecin afin de modifier le traitement (86 %). Toutefois, il est intéressant de noter que plus d'un pharmacien ou étudiant en 6^{ème} année sur 10 délivre malgré tout le traitement avec (12 %) ou non (1,7 %) un rappel du risque.

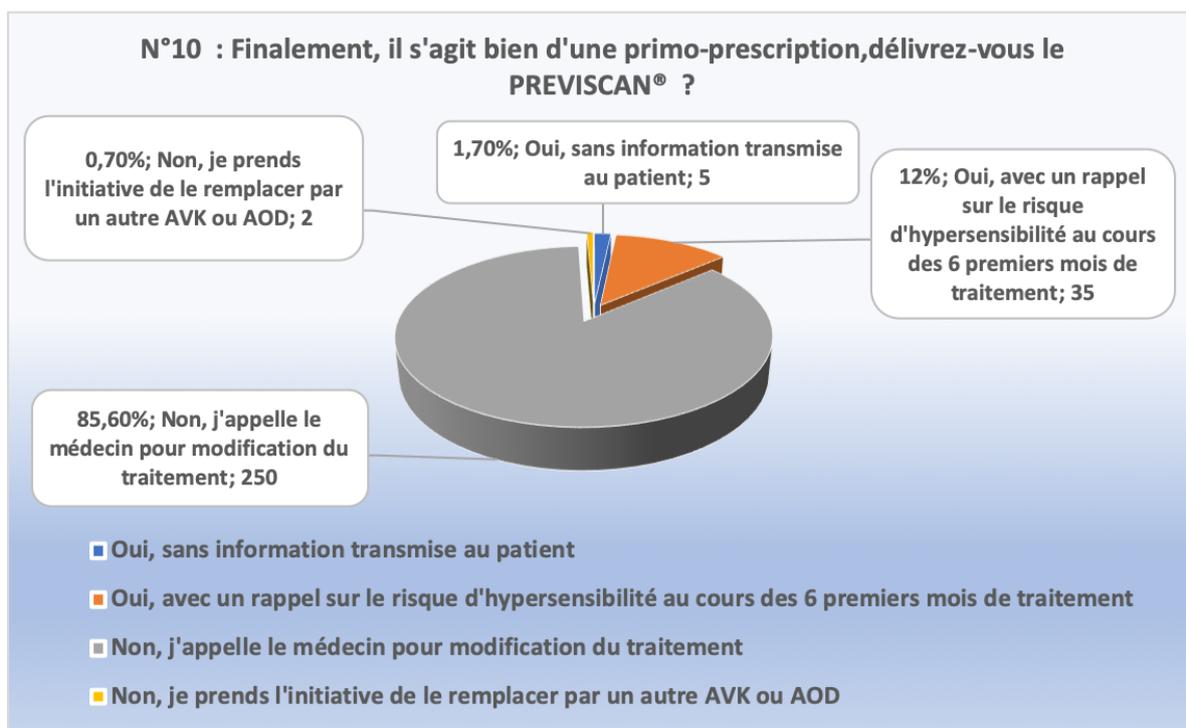


Figure 15 : Mise en situation 1 sur une primo-prescription de PREVISCAN® (suite)

Dans cette question, un deuxième cas de comptoir est présenté et indique qu'un patient est sous PREVISCAN® depuis moins de 6 mois et qu'il a des difficultés à équilibrer son traitement. En réponse à ce cas, 65 % pensent qu'il faut modifier le traitement contre 35 % qu'il n'y a pas lieu de faire un changement de molécule.

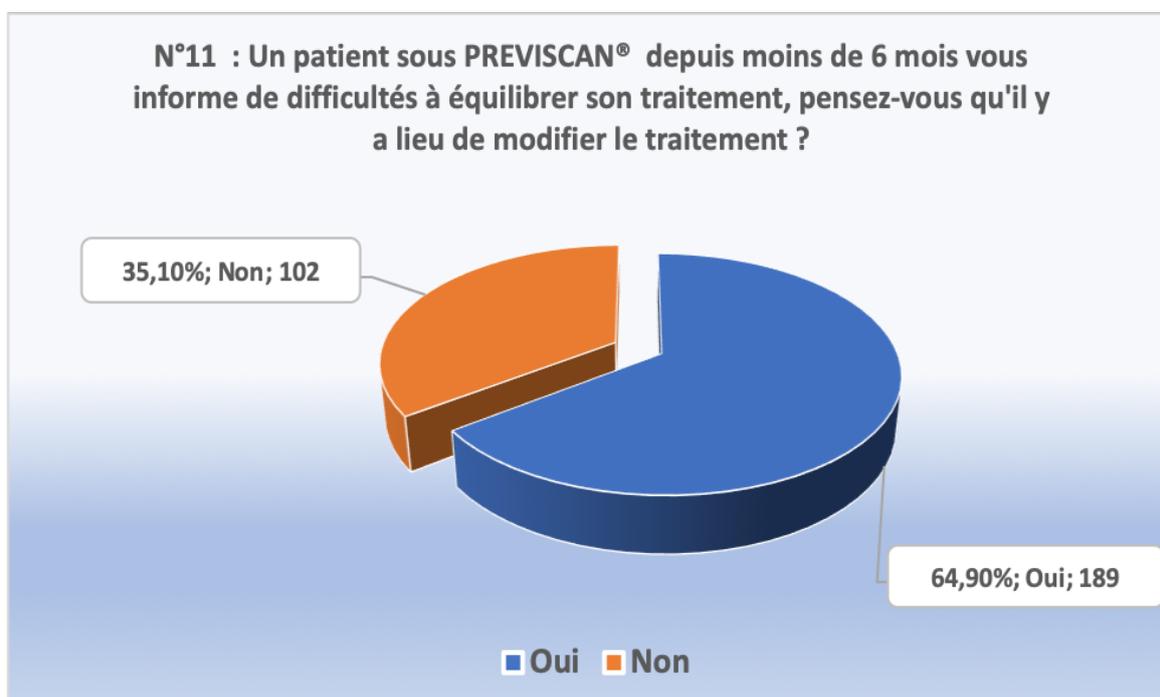


Figure 16 : Mise en situation 2 au sujet d'un patient mal équilibré sous PREVISCAN®

Dans la question suivante, les pharmaciens et les étudiants en 6^{ème} année de pharmacie sont interrogés sur la compatibilité des médicaments COUMADINE[®], PREVISCAN[®], SINTROM[®] avec la grossesse.

Ceci ne semble pas connu par tous les répondeurs comme le montre la figure 17.

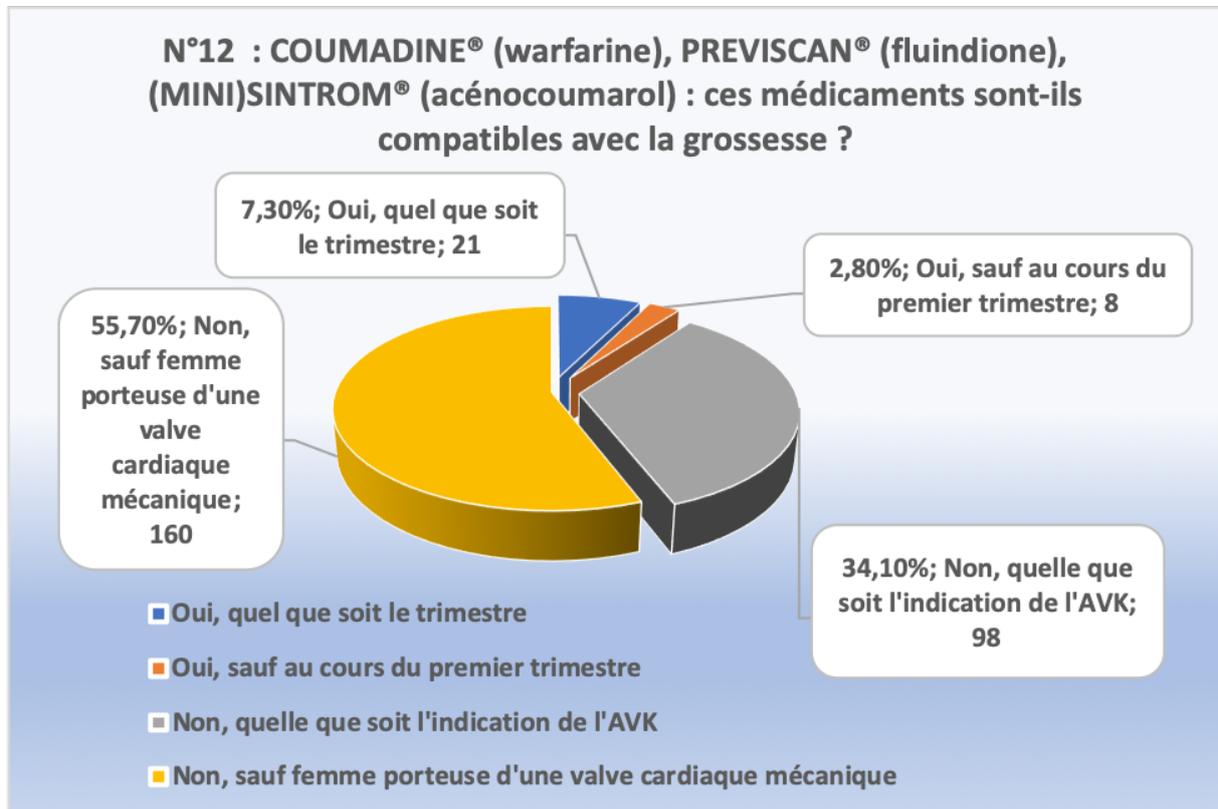


Figure 17 : Mise en situation 3 sur la compatibilité des AVK avec la grossesse

Enfin, les pharmaciens et les étudiants en 6^{ème} année de pharmacie ont été interrogés sur les possibles informations qu'ils ont pu recueillir au comptoir sur le PREVISCAN[®], notamment sur ses effets indésirables. Plus de la moitié des répondants (51,5 %) ont eu des échanges avec des patients qui ont rapporté des effets indésirables liés au PREVISCAN[®].

En très grande majorité, les effets indésirables au comptoir sont les hémorragies et la perturbation de l'INR (Figure 18). Sans grande surprise, la majorité des répondants (91,3 %) ne déclarent pas ces effets indésirables au CRPV dont ils dépendent.

Les raisons évoquées sont les suivantes :

- effets déjà connus (70,6 %) ;
- effets non graves (6,6 %),
- manque de temps (5,6 %),
- incertitude quant à l'implication du PREVISCAN[®] dans la survenue de l'effet (4,1 %)

- ne savent pas déclarer un effet indésirable (1,5 %)

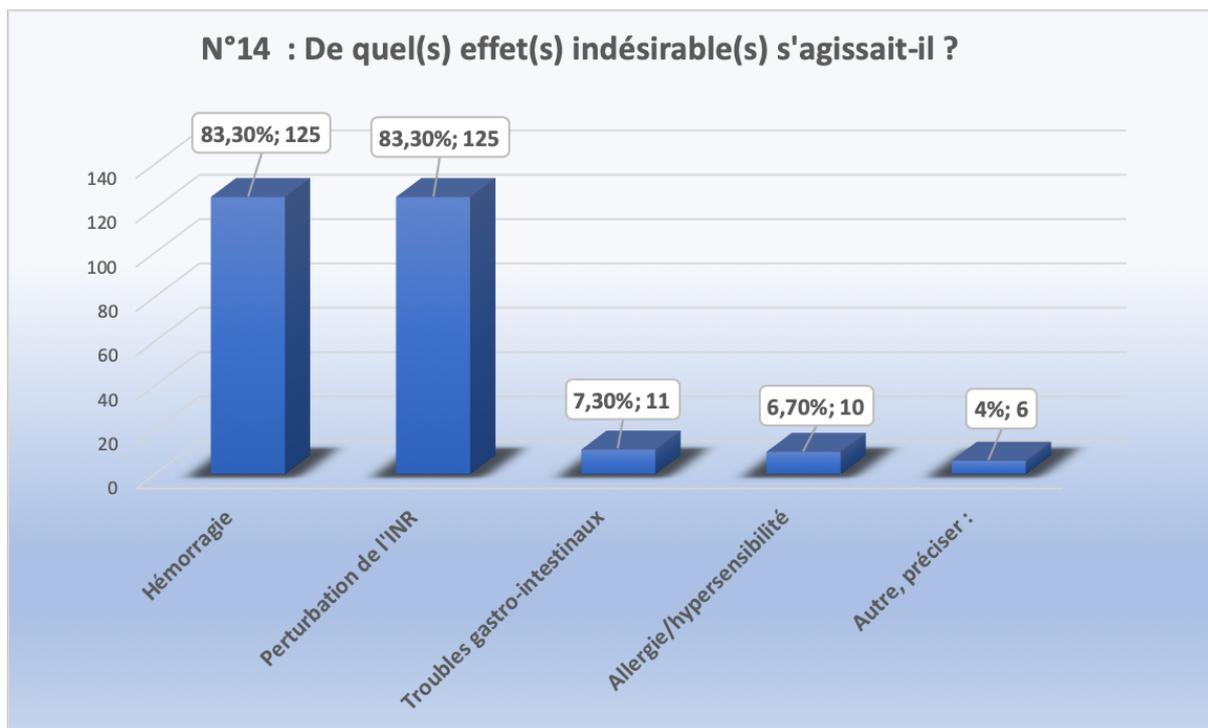


Figure 18 : Mise en situation 4 effets indésirables rapportés au comptoir

Parmi les autres, préciser : Hématomes (2 réponses), Problème cutané (1 réponse), Démangeaisons rapportées par une IDE, mais patient sous Previscan depuis 15 ans, et démangeaisons ont duré 3 jours puis ont cessé, aucun autre symptôme (1 réponse), Coloration très foncée des mains (1 réponse), Tous les signes de surdosage... (1 réponse)

II.4. Discussion

II.4.1. Limites de l'étude

II.4.1.1. Taux de réponse et représentativité

On compte 2 123 pharmacies en région Nouvelle-Aquitaine, avec au 1^{er} janvier 2018, 2 881 pharmaciens titulaires (section A) et 2 461 pharmaciens adjoints en officine (section D). (41)

Le nombre total de pharmaciens susceptibles de répondre est donc de 5 342 auquel il faut ajouter une centaine d'étudiants en 6^{ème} année. Avec 293 réponses, le taux de réponse peut donc être estimé à 5 % des pharmaciens et 14 % des officines. Ce taux de réponse peut paraître faible mais il est comparable à d'autres enquêtes sur le médicament réalisées auprès des officines. (42) Il pourrait s'expliquer par l'intérêt limité pour les pharmaciens pour ces

enquêtes (surtout si elles sont fréquentes), le peu de temps ou de disponibilité et la thématique (les AVK) « moins originale » que d'autres médicaments plus innovants ou récents.

Le pourcentage de réponders titulaires (84 %) questionne la représentativité de notre échantillon puisqu'en Nouvelle-Aquitaine ils ne représentent que 54 % des pharmaciens d'officine. La faible représentativité des pharmaciens adjoints (14,1 %) pourrait aussi laisser penser que le questionnaire a été peu diffusé au sein d'une même officine.

II.4.1.2. Biais de sélection et biais d'information

Dans cette étude, on ne peut pas écarter un biais de sélection : les réponders étant possiblement plus sensibilisés et concernés à la iatrogénie et aux problématiques de bon usage que les non réponders. Il est donc possible que nos résultats donnent une image plus favorable que la réalité.

En ce qui concerne le biais d'information, le biais de « désirabilité sociale » qui aurait pu favoriser des réponses pour se « faire bien voir » est limité par le caractère anonyme du questionnaire.

Par ailleurs, ce questionnaire assez court avec des questions fermées et des mises en situation a été testé au préalable auprès d'un petit échantillon d'étudiants en 6^{ème} année ce qui permet de garantir une bonne compréhension du questionnaire.

II.4.2. Bilan de l'étude

Le questionnaire a mis en évidence que la recommandation du 1^{er} décembre 2018 est globalement connue de l'ensemble des pharmaciens et étudiants en 6^{ème} année de pharmacie. Lors de la délivrance du PREVISCAN[®], ils ont dans l'ensemble montré une attitude responsable et consciencieuse.

Le questionnaire a été diffusé environ 3 mois après la parution de la recommandation du 1^{er} décembre 2018. Les pharmaciens qui ont répondu ont ainsi montré, *via* les réponses et les mises en situation que l'information de cette recommandation a été diffusée et connue avec une certaine rapidité.

De nos jours, l'information circule assez rapidement grâce au numérique. Plusieurs moyens permettent de faciliter l'accès à l'information : les réseaux sociaux, l'information *via* l'ANSM, les journaux professionnels, les confrères, l'Ordre National des Pharmaciens.

Toutefois une faible proportion de pharmaciens et d'étudiants en 6^{ème} année de pharmacie, n'a pas eu connaissance de cette mesure ou en a eu connaissance mais ignore la raison de la mise en place de cette mesure.

Le nombre et la diversité des informations (retrait de lot, rupture de stock, restriction d'indication, défaut qualité, *etc.*) reçues quotidiennement par les pharmaciens pourrait peut-être expliquer que certains soient passés à côté de la lecture de ces informations y compris celle concernant le PREVISCAN[®].

Le personnel manque parfois de temps pour pouvoir lire et comprendre toutes ces informations ou ne va pas jusqu'au bout de la lecture des documents. Les officines reçoivent beaucoup d'informations et il est parfois difficile de les hiérarchiser. Cette méconnaissance de l'information pour près de 20 % des répondants est peut-être liée à une surcharge de travail des pharmaciens. La lecture de ces alertes ou points d'information des autorités de santé ne seraient dans ce contexte pas forcément leur priorité.

De plus, la diffusion de ces informations au sein des officines est normalement assurée pour que toute l'équipe officinale soit mise au courant de l'actualité et puisse appliquer les recommandations, afin d'assurer au mieux la prise en charge des patients. A cet effet, plusieurs techniques existent comme par exemple : diffuser une information orale (ou organiser un point information régulier avec le personnel), afficher des recommandations dans l'officine ou mettre un message sur le poste de gestion de l'officine. Cependant, on a pu constater que certaines personnes, malgré la connaissance de cette mesure, n'ont pas informé leur équipe.

Concernant la primo-prescription de PREVISCAN[®], on observe que plus d'un pharmacien ou étudiant en 6^{ème} année de pharmacie sur 10, délivre cependant ce médicament. Cette délivrance peut s'expliquer par le fait qu'ils n'ont pas été mis au courant de la recommandation ou qu'ils ont mal lu ou interprété cette modification d'indication.

Par ailleurs, 3 répondants sur 10 avouent ne pas connaître la raison de la mesure. De plus, notons que parmi les 70,7 % des pharmaciens qui disent connaître les raisons de cette mesure, près de 36 % d'entre eux pensent, à tort au risque hémorragique. L'information semble donc arriver à eux mais pas forcément de façon précise.

Le 30 novembre 2018, l'ANSM a publié des aides destinées aux professionnels de santé sous forme de Questions/Réponses, leur permettant de comprendre au mieux les mesures prises pour le PREVISCAN[®] et les différentes situations pratiques comme :

- les patients qui sont équilibrés ou non sous cette spécialité,
- les femmes désirant avoir une grossesse et/ou allaiter sous ce médicament. (29)

Il est possible que la lecture de ces Questions/Réponses n'a pas été faite ou mal faite par manque de temps dû à la surcharge de travail.

Enfin, les pharmaciens titulaires représentent 84 % des répondants au questionnaire contre 14 % pour les pharmaciens adjoints. Ce fort taux de réponses concernant les pharmaciens titulaires s'explique par le fait qu'ils ont prioritairement accès aux mails des organismes (syndicat, ordre, etc.) et possiblement plus disponibles que leurs adjoints qui sont plus présents au comptoir. Les pharmaciens titulaires quant à eux s'occupent en général davantage de la gestion commerciale et administrative.

Les cas de comptoir ont permis de mettre en pratique la connaissance de la mesure et d'étudier les comportements, notamment sur la délivrance du PREVISCAN[®] en primo-prescription et sur la compatibilité de ce médicament avec la grossesse.

Cette dernière semble le point le plus mal connu pour le pharmacien d'officine. Seuls 55 % maîtrisent que l'utilisation des AVK est contre-indiquée pendant toute la grossesse en raison du risque tératogène, foetotoxique et néonatal, à l'exception de situations extrêmement limitées telles que les patientes porteuses d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique. Cette méconnaissance pourrait s'expliquer par la rareté de cette situation en pratique à l'officine.

Toutefois 7 % d'entre eux pensent que ce médicament peut être utilisé au cours de la grossesse, quel que soit le trimestre et ce, malgré la récente mesure d'apposition de pictogramme sur les boîtes des médicaments tératogènes et foetotoxiques, dont fait partie le PREVISCAN®.

Enfin sans surprise, la déclaration des effets indésirables à leur CRPV ne semble pas la priorité des pharmaciens notamment pour un médicament ancien et dont les effets sont connus. Plus de 90 % des réponders ne déclarent pas les effets indésirables du PREVISCAN®. Ceci est en accord avec la plupart des études sur la notification spontanée puisqu'on retient habituellement le chiffre de 95 % de sous-notification en pharmacovigilance. (43) Cette sous-notification est de plus probablement sous-estimée ici puisque les réponders au questionnaire sont *a priori* des professionnels de santé sensibles à la iatrogénie et au bon usage. Les raisons évoquées (manque de temps, effet connu, non grave) sont les motifs les plus souvent trouvés dans les études sur la notification en pharmacovigilance. (44) La formation sur l'importance de la notification en pharmacovigilance reste perfectible. L'accent pourrait être mis sur la multiplicité des méthodes de déclaration aux CRPV (portail du Ministère de la santé, mail à son CRPV, appel téléphonique, etc.).

III. Partie 3 : Données récoltées auprès de l'Assurance Maladie

III.1. Contexte et objectif de l'étude

L'initiation de traitement par PREVISCAN[®] n'est plus autorisée à partir du 1^{er} décembre 2018, à la suite de la déclaration de l'ANSM.

L'objectif de cette étude sur les données en accès libre de l'Assurance Maladie est de présenter l'évolution des données de remboursements de PREVISCAN[®] à la suite de cette mesure.

Cette étude permet de mesurer l'impact de la mesure de l'ANSM sur les prescriptions et les délivrances de PREVISCAN[®], ainsi que sur le report de prescription.

III.2. Matériel et méthode

III.2.1. Type d'étude

C'est une étude descriptive réalisée à partir de données anonymisées de l'Assurance Maladie. Elle englobe les données de France.

Deux périodes sont investiguées :

- La première : du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2018
- La seconde période : du 1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2019

Les remboursements du PREVISCAN[®], des AOD et AVK avant et après la recommandation du 1^{er} décembre 2018 ont été comparées.

Pour les années 2018 et 2019, le nombre de consommateurs de fluindione par région, par prescripteur, par âge, par sexe a été identifié. La somme du nombre total de consommateurs et du nombre total de boîtes pour chaque molécule AVK et AOD a été calculée pour chaque année.

III.2.2. Méthodologie

Avec l'aide d'une plateforme disponible sur internet : Open Médic, des extractions de données sur la fluindione (PREVISCAN[®]), les AOD et les AVK de 2018 et 2019, ont pu être effectuées.

« Open Médic » est une base complète sur les dépenses de médicaments inter régimes. Cette offre s'articule autour de deux types de jeux de données :

- Base complète sur les dépenses de médicaments inter régimes : les premiers jeux de données Open Médic permettent d'étudier les dépenses de médicaments (médicaments remboursés et remboursables) ainsi que le

nombre de boîtes délivrées, en fonction d'éléments descriptifs sur les bénéficiaires (tranche d'âge, sexe, région de résidence selon la nomenclature Insee) ou de l'information sur la spécialité du prescripteur, pour une année

- Bases complémentaires enrichies des dénombrements de consommateurs : Les seconds jeux de données Open Medic ont été constitués en complément des bases pour restituer le nombre de personnes ayant consommé des médicaments à différents niveaux de regroupements. » (45)

III.2.3. Critère d'inclusion

Les patients pris en compte pour cette étude sont les assurés sociaux et les ayants droit. Ces patients doivent être traités par : PREVISCAN[®], autre AVK ou AOD. De plus, ils doivent faire partie d'au moins une des 2 périodes d'études (2018 et/ou 2019)

III.3. Données de remboursement de la fluindione de l'assurance maladie sur l'année 2018

III.3.1. Consommation de fluindione par région en 2018

Le nombre de consommateurs par région correspond aux patients éligibles ou à leurs ayants droit, qui ont eu un remboursement de PREVISCAN[®] en 2018. Cependant, ce nombre prend en compte les personnes qui ont changé de région dans l'année, ils peuvent donc être comptés deux fois.

Dans le tableau 6, on observe qu'en 2018, 662 958 personnes ont eu un remboursement de PREVISCAN[®]. Cette consommation s'est faite particulièrement dans les régions suivantes : Auvergne-Rhône-Alpes (79 069 consommateurs), Nouvelle-Aquitaine (77 987), Grand Est (74 464), Ile-de-France (74 405) et le Hauts-de-France (65 119).

Tableau 6 : Nombre de consommateurs de fluidione par région, 2018

Régions	Effectifs
Auvergne-Rhône-Alpes	79069
Nouvelle-Aquitaine	77987
Grand Est	74464
Ile-de-France	74405
Hauts-de-France	65119
Occitanie	57660
Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse	55379
Normandie	39625
Pays de la Loire	36816
Bourgogne-Franche-Comté	34987
Centre-Val de Loire	31096
Bretagne	26579
Régions et Départements d'outre-mer	8538
Inconnu	1234
Total	662958

III.3.2. Consommation de fluidione par prescripteur en 2018

Le nombre de consommateurs de fluidione par prescripteur prend en compte tous les médecins qui prescrivent la même molécule pour une même personne.

Le nombre de consommateurs de fluidione par prescripteur est plus important que le nombre de consommateurs par région avec 801 438 contre 662 958 pour les régions. Cet écart important est dû aux patients qui ont par exemple deux médecins : un médecin spécialiste et un médecin généraliste. De plus, si ces personnes déménagent et changent de région ou de ville, elles auront d'autres médecins.

Les prescripteurs salariés sont principalement des médecins venant des hôpitaux (prescription hospitalière). (46)

Comme nous pouvons l'observer sur le tableau 7, en 2018 le PREVISCAN® est majoritairement prescrit par les médecins généralistes en libéral avec 609 159 consommateurs, suivis par les prescripteurs salariés (138 293 consommateurs) et les médecins de pathologies cardiovasculaires libéraux (42 875 consommateurs).

Tableau 7 : Nombre de consommateurs de fluindione par prescripteur, 2018

Prescripteurs	Nombre de consommateurs
Médecine générale libérale	609159
Prescripteurs salariés	138293
Pathologie cardio-vasculaire libérale	42875
Gastro-entérologie et hépatologie libérale, endocrinologie et métabolismes libéral, gynécologie obstétrique libérale, radiologie libérale, pneumologie libérale, médecine interne libérale	7019
Médecine physique et de réadaptation libérale, stomatologie libérale, pédiatrie libérale, neurologie libérale, oto-rhino-laryngologie libérale, rhumatologie libérale, anesthésiologie-réanimation libérale, dermatologie et vénéréologie libérale, psychiatrie libérale	4977
Prescripteurs de villes autres que médecins (dentistes, auxiliaires médicaux, laboratoires, sages-femmes)	4483
Ophthalmologie libérale	4099
Chirurgie libérale	3913
Néphrologie libérale	3099
Total	817916

III.3.3. Consommation de fluindione par âge et par sexe en 2018

Le nombre total de consommateurs de fluindione, par âge et par sexe en 2018, est de 659 014 patients. Cela correspond au nombre de consommateurs de PREVISCAN® en France en 2018.

La prescription de PREVISCAN® est très importante chez les individus ayant 60 ans et plus avec 590 392 consommateurs (89,1 %). On compte seulement 71 732 consommateurs (10,8 %) pour les 20 – 59 ans et 565 consommateurs (0,1 %) pour les 0-19 ans. Les patients âgés sont les plus susceptibles d'être sujet à des accidents thrombo-emboliques.

Le sexe masculin prédomine dans la consommation de PREVISCAN® avec 372 916 consommateurs (56,57 %) contre 286 098 consommateurs (43,43 %) pour le sexe féminin en 2018.

Le *sex-ratio* homme/femme est de 1,3.

III.3.4. Consommation des AOD et des AVK en 2018

Le nombre de consommateurs d'anticoagulants oraux en 2018 est de 2 228 892.

On observe que les AVK sont moins consommés que les AOD, avec 913 479 consommateurs pour les AVK contre 1 315 413 pour les AOD. De plus, le nombre de boîtes remboursées par l'Assurance Maladie évolue de la même façon que le nombre de consommateurs avec 10 303 011 pour les AVK contre 11 011 766 pour les AOD.

Trois molécules prédominent avec 659 014 consommateurs pour la fluindione, 597 830 consommateurs pour le rivaroxaban, 586 731 consommateurs pour l'apixaban.

On observe qu'il y a moins de consommateurs que de boîtes remboursées par l'Assurance Maladie. Cela s'explique par le fait que pour une même personne, il y a plusieurs remboursements de ce médicament dans l'année.

De plus, le diagramme montre que la fluindione prédomine autant en nombre de consommateurs (659 014) qu'en nombre de boîtes remboursées (5 655 895). Cette molécule est suivie de près par le rivaroxaban et l'apixaban qui sont des AOD. En 2018, la fluindione est la molécule la plus consommée parmi les anticoagulants oraux.

Parmi les AVK, la fluindione reste majoritairement consommée en 2018 contre 201 483 consommateurs pour la warfarine et 5 298 pour l'acénocoumarol.

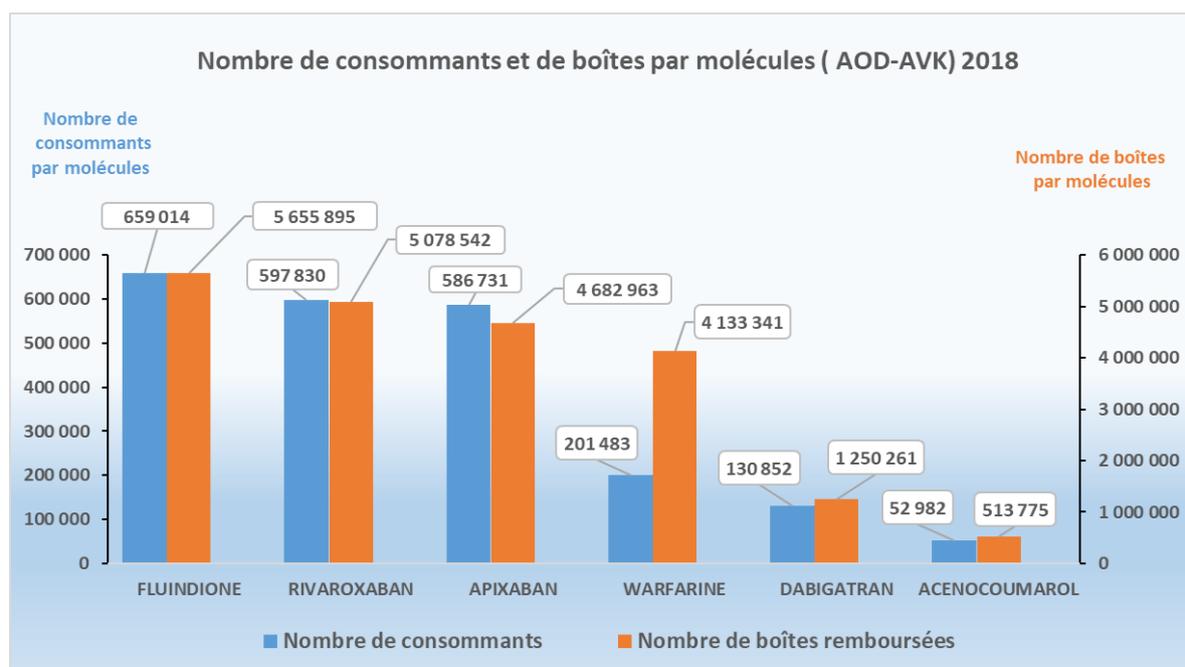


Figure 19 : Nombre de consommateurs par molécules (AOD-AVK), 2018

III.4. Données de remboursement de la fluindione de l'assurance maladie sur l'année 2019

III.4.1. Consommation de fluindione par région en 2019

Dans ce tableau, on observe qu'en 2019, 530 887 personnes ont consommé du PREVISCAN®. La répartition de la consommation par région est similaire à celle de 2018.

Tableau 8 : Nombre de consommateurs de fluindione par région, 2019

Régions	Effectifs
Auvergne-Rhône-Alpes	64019
Nouvelle-Aquitaine	62769
Grand Est	60543
Ile-de-France	58590
Hauts-de-France	51268
Occitanie	46002
Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse	43727
Normandie	32091
Pays de la Loire	29232
Bourgogne-Franche-Comté	27980
Centre-Val de Loire	25163
Bretagne	21346
Régions et Départements d'outre-mer	6979
Inconnu	1178
Total	530887

III.4.2. Consommation de fluindione par prescripteur en 2019

De façon similaire au nombre de consommateurs de fluindione par prescripteurs sur l'année 2018, le PREVISCAN®, en 2019 est majoritairement prescrit par les médecins généralistes en libéral avec 489 768 consommateurs suivi par les prescripteurs salariés (99 210 consommateurs) et les médecins de pathologies cardiovasculaires libéraux (31 646 consommateurs).

Tableau 9 : Nombre de consommateurs de fluindione par prescripteur, 2019

Prescripteurs	Nombre de consommateurs
Médecine générale libérale	489768
Prescripteurs salariés	99210
Pathologie cardio-vasculaire libérale	31646
Gastro-entérologie et hépatologie libérale, endocrinologie et métabolismes libéral, gynécologie obstétrique libérale, radiologie libérale, pneumologie libérale, médecine interne libérale	5009
Médecine physique et de réadaptation libérale, stomatologie libérale, pédiatrie libérale, neurologie libérale, oto-rhino-laryngologie libérale, rhumatologie libérale, anesthésiologie-réanimation libérale, dermatologie et vénéréologie libérale, psychiatrie libérale	3600
Prescripteurs de villes autres que médecins (dentistes, auxiliaires médicaux, laboratoires, sages-femmes)	4075
Ophthalmologie libérale	3355
Chirurgie libérale	2722
Néphrologie libérale	2618
Total	642003

III.4.3. Consommation de fluindione par âge et par sexe en 2019

En 2019, 527 261 patients, âge et sexe confondu ont consommé de la fluindione.

La répartition de la consommation selon les tranches d'âge est similaire à celle de 2018. La prescription de PREVISCAN® est toujours très importante chez les individus ayant 60 ans et plus avec 471 377 consommateurs (89,4 %) en 2019. Les autres tranches d'âge concernent toujours une petite part de la population : 55 286 consommateurs (10,5 %) pour les 20 – 59 ans et 385 consommateurs (0,1 %) pour les 0-19 ans.

Concernant la répartition de la consommation de fluindione par sexe, comme pour 2018, on retrouve une prédominance masculine en 2019 avec 302 561 consommateurs (57,4 %) contre 224 700 consommateurs (42,6 %) pour le sexe féminin.

Le *sex-ratio* homme/femme en 2019 reste inchangé par rapport à 2018. Il est de 1,3.

III.4.4. Consommation des anticoagulants oraux en 2019

Le nombre de consommateurs d'anticoagulants oraux en 2019 est de 2 351 247.

On observe que les AVK sont moins consommés que les AOD, avec 775 484 consommateurs pour les AVK contre 1 575 763 pour les AOD. De plus, le nombre de boîtes remboursées par l'assurance maladie évolue de la même façon que le nombre de consommateurs avec 9 129 121 pour les AVK et 13 515 826 pour les AOD. Ce diagramme montre que ce sont les AOD qui prédominent autant en nombre de consommateurs 1 575 763 qu'en nombre de boîtes remboursées 13 515 826 en 2019.

Trois molécules prédominent avec 779 883 consommateurs pour l'apixaban, 666 818 consommateurs pour le rivaroxaban et 527 261 consommateurs pour la fluindione.

En 2019, l'apixaban devient la molécule la plus consommée parmi les anticoagulants oraux.

Parmi les AVK, la fluindione reste majoritairement consommée en 2019 contre 202 748 consommateurs pour la warfarine et 45 475 pour l'acénocoumarol.

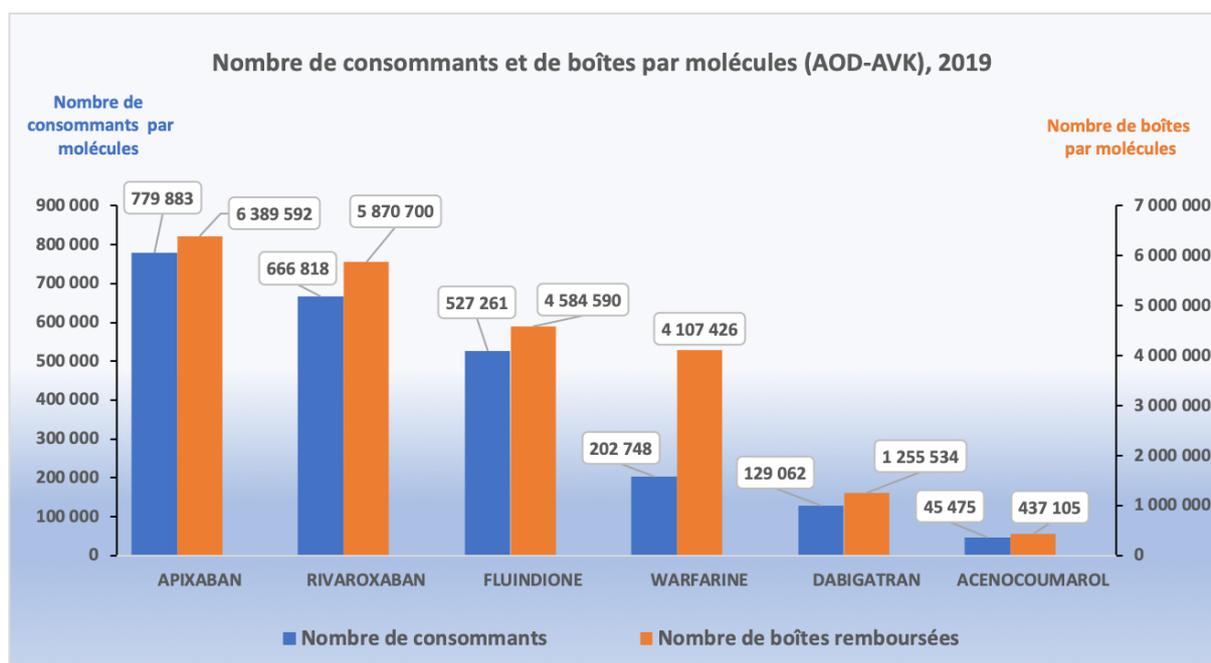


Figure 20 : Nombre de consommateurs par molécules (AOD-AVK), 2019

III.5. Discussion

III.5.1. Limite de l'étude

Cette enquête a été réalisée à partir des données « Open Médic » de l'Assurance Maladie. Cette base « Open Medic » présente des informations détaillées sur les médicaments remboursés par l'ensemble des régimes d'Assurance Maladie en France. En conséquence les médicaments anticoagulants qui n'ont pas donné lieu à un remboursement sont exclus de l'étude.

De plus, nous n'avons pas connaissance des patients qui sont décédés entre 2018 et 2019, on ne peut donc pas conclure sur une réelle diminution de la consommation de fluindione sur les délivrances de primo-prescriptions, suite à la recommandation du 1^{er} décembre 2018.

III.5.2. Bilan de l'étude

Entre 2018 et 2019, le nombre de consommateurs de fluindione a diminué de 20 %. Par conséquent, cette diminution s'est aussi reportée sur le nombre de consommateurs de fluindione par région, prescripteur, âge et sexe.

De plus, durant cette période la répartition de la consommation de fluindione par région est similaire. La région Auvergne-Rhône-Alpes possède le plus de consommateurs.

Concernant les prescripteurs, les médecins généralistes en libéral sont toujours en tête des prescriptions de PREVISCAN®.

Pour la tranche d'âge, ce sont les individus de 60 ans et plus, qui sont les plus consommateurs de PREVISCAN®.

Enfin, le sexe masculin prédomine toujours pour la consommation de PREVISCAN®, avec un *sex-ratio* homme/femme de 1,3 qui reste inchangé.

Le nombre de consommateurs d'anticoagulants oraux entre 2018 et 2019 a très légèrement augmenté (+ 5 %), passant de 2 228 893 en 2018 à 2 351 247 en 2019.

Entre 2018 et 2019, la part des AOD (1 315 413 en 2018 *versus* 1 575 763 en 2019, soit une augmentation de 20 %) a progressé par rapport à celle des AVK (913 479 en 2018 *versus* 775 484 en 2019, soit une diminution de 15 %).

En 2018, la fluindione était la molécule la plus consommée parmi les anticoagulants oraux, avec 659 014 consommateurs ; elle était suivie de très près par le rivaroxaban et l'apixaban. En 2019, la tendance s'est totalement inversée avec l'apixaban qui devient la molécule la plus consommée parmi les anticoagulants.

En 2019, la fluindione garde sa place de favorite parmi les AVK, toutefois sa consommation a chuté de 20 %. On note également une baisse de la consommation de l'acénocoumarol de 14 %, seule la consommation de warfarine reste constante.

L'évolution de la consommation de fluindione a donc diminué entre 2018 et 2019. Cependant, les prescriptions et les délivrances de PREVISCAN® restent importantes.

Tableau 10 : Nombres de consommateurs d'anticoagulants oraux en 2018 et 2019

Molécules	Nombre de consommateurs 2018	Nombre de consommateurs 2019	% évolution
Fluindione	659014	527261	-20 %
Warfarine	201483	202748	1 %
Acénocoumarol	52982	45475	-14 %
TOTAL AVK	913479	775484	-15 %
Dabigatran	130852	129062	-1 %
Rivaroxaban	597830	666818	12 %
Apixaban	586731	779883	33 %
TOTAL AOD	1315413	1575763	20 %
TOTAL GLOBAL	2228892	2351247	5 %

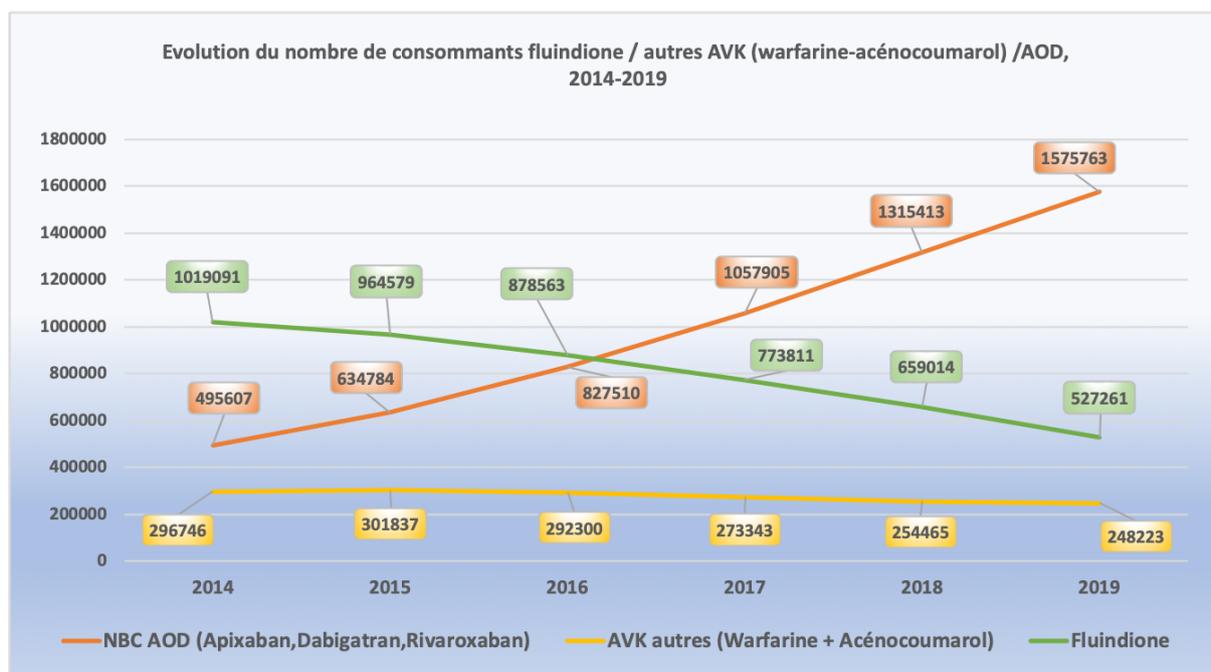


Figure 21 : Évolution du nombre de consommateurs fluindione / autres AVK (warfarine-acénocoumarol)/AOD, 2014-2019

Entre 2018 et 2019, on a observé que les AOD représentent la classe thérapeutique la plus consommée et que leur consommation n'a fait qu'augmenter alors que les AVK voient leur consommation diminuer.

On peut donc supposer :

- des reports de prescription de la fluindione vers les AOD (et non vers un autre AVK comme la warfarine)
- des primo-prescriptions d' AOD

Il faudrait également prendre en compte le nombre de décès de patients sous fluindione durant cette période pour expliquer la diminution de la consommation de fluindione. Les données à notre disposition ne permettent pas de conclure à une baisse significative de la délivrance des primo-prescriptions de PREVISCAN® ; cependant, au vu de la diminution de PREVISCAN® entre 2018 et 2019, on peut en déduire que ces primo-prescriptions restent minoritaires.

Pour finir, les délivrances de PREVISCAN® après la mesure restent importantes, ce qui s'explique par la forte proportion de patients bien équilibrés avec cet anticoagulant.

Conclusion

Le PREVISCAN[®] est un médicament commercialisé exclusivement en France. Il occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique des anticoagulants et les prescriptions de ce dernier sont importantes depuis plusieurs années.

A plusieurs reprises, le PREVISCAN[®] a fait l'objet de nombreuses recommandations dues à son fort potentiel iatrogène.

Le 1^{er} décembre 2018, une recommandation de l'ANSM a interdit la primo-prescription de PREVISCAN[®] et contre-indiqué la prescription de ce dernier au cours de la grossesse, sauf chez les femmes enceintes porteuses de valve cardiaque mécanique qui présentent un risque thromboembolique important et pour lesquelles les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques.

Une enquête *via* un questionnaire auprès des pharmacies de la région Nouvelle-Aquitaine, a permis d'apprécier et d'évaluer le degré de connaissance de la mesure prise par l'ANSM, la perception des risques et la gestion des prescriptions/délivrances de ce médicament par les pharmaciens d'officine et les étudiants de 6^{ème} année de pharmacie.

Globalement, la mesure prise le 1^{er} décembre 2018 par l'ANSM est connue des pharmaciens (79,8 %). Parmi eux, 70,7 % affirment connaître la justification de la mesure. Dans les faits, si 8 sur 10 évoquent le risque immuno-allergique, près de 4 sur 10 pensent que le risque hémorragique a aussi motivé cette mesure sanitaire. Ainsi si l'information leur est parvenue, elle semble parfois imprécise ou parcellaire. De plus, la contre-indication au cours de la grossesse semble l'information la plus mal maîtrisée des pharmaciens. Seuls 55 % savent précisément que l'utilisation des AVK est contre-indiquée pendant toute la grossesse sauf chez les patientes porteuses d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique et 7 % d'entre eux pensent que ce médicament peut être utilisé au cours de la grossesse, quel que soit le trimestre.

Par le biais de cas de comptoir simples, il a été montré que les pharmaciens ou étudiants en 6^{ème} année de pharmacie ont très majoritairement une attitude responsable et consciencieuse. Dans un premier temps, afin de juger s'il s'agissait d'une primo-prescription de PREVISCAN[®], ils utilisaient dans la majorité des cas : l'historique des ventes, le dossier pharmaceutique ou posaient des questions au comptoir au porteur de l'ordonnance. Puis dans un second temps, quand ils étaient face à une primo-prescription 86 % ont indiqué que ce médicament ne pouvait pas être délivré et qu'en conséquence, ils appelaient le médecin afin de modifier le traitement.

Enfin l'analyse des données « Open médic » de l'Assurance Maladie, nous a permis d'évaluer l'impact de la mesure de l'ANSM sur les prescriptions et les délivrances de PREVISCAN[®] ainsi que sur le report de prescription. Le nombre de consommateurs de PREVISCAN[®] a diminué entre 2018 et 2019, tout en gardant sa première place au sein de la famille des AVK. En 2018, le PREVISCAN[®] était la molécule la plus prescrite parmi les anticoagulants oraux mais il a laissé sa place en 2019, à l'apixaban et au rivaroxaban. Il semble donc probable qu'il y a eu des reports de prescriptions de la fluindione vers les AOD. Cependant, les prescriptions et les délivrances de PREVISCAN[®] restent encore importantes ce qui pourrait s'expliquer par la forte proportion de malades stabilisés avec ce traitement.

En l'absence de possibilité de primo-prescription, la tendance du report vers les AOD devrait se poursuivre et, si l'on tient compte du renouvellement de la population, nous devrions assister à une lente disparition du PREVISCAN®.

Références bibliographiques

1. Allain P. PREVISCAN[®], vers la fin d'une aberration française. [Internet]. Pharmacorama. 2017 [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/2017/06/previscan-aberration-francaise/>
2. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234_2018-02-09_15-38-37_999.pdf
3. ANSM. PREVISCAN[®] (fluindione) et risque immuno-allergique - Point d'Information. [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information>
4. ANSM. Le bon usage des traitements anticoagulants par antivitamines K (AVK). [Internet]. 2004 [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Le-bon-usage-des-traitements-anticoagulants-par-antivitamines-K-AVK>
5. ANSM. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé. [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-antivitamines-K-AVK-nouvelles-informations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
6. HAS. Avis 20 février 2019, fluindione. [Internet]. [cité 6 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15282_PREVISCAN_PIC_RI_Avis2_CT15282.pdf
7. ANSM. PREVISCAN[®] (fluindione) : changement de couleur des comprimés pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses - Point d'Information. [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-changement-de-couleur-des-comprimés-pour-limiter-le-risque-d-erreurs-medicamenteuses-Point-d-Information>
8. Vidal. PREVISCAN[®] - Anticoagulant oral. [Internet]. EurekaSanté. [cité 21 nov 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-mprevi01-PREVISCAN.html>
9. PREVISCAN[®] 20 mg, comprimé quadrisécable - Résumé des caractéristiques du produit. Base de données publique des médicaments. [Internet]. [cité 21 nov 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R#RcplIndicTherap>
10. Poujade J. Les antivitamines k : entretiens pharmaceutiques, conseils et prise en charge du patient à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01336797
11. Chatelut E et le groupe des enseignants de pharmacocinétique. Pharmacocinétique : les fondamentaux. Paris (France) : Edimark ; 2018. 408 p.
12. Doctissimo. PREVISCAN[®] - Fluindione - Posologie, Effets secondaires, Grossesse. [Internet]. Doctissimo. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/medicament-PREVISCAN.htm>
13. Verstuyft C. Pharmacogénétique des antivitamines K. La lettre du Pharmacologue 2013 ; 27 : 69-71
14. Verstuyft C, Delavenne X, Rousseau A, Robert A, Tod M, Diquet B, et al. A

- pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting the impact of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on fluindione and acenocoumarol during induction therapy. Clin Pharmacokinet. 2012 ; 51 : 41-53
15. Lacut K, Ayme-Dietrich E, Gourhant L, Poulhazan E, Andro M, Becquemont L, et al. Impact of genetic factors (VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 and EPHX1) on the anticoagulation response to fluindione. Br J Clin Pharmacol. 2012 ; 73: 428-36
 16. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. Avril 2014
 17. Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Item 175 : Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique. Université médicale virtuelle francophone. 2010-2011
 18. Terminologie médicale. [Internet]. [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: https://www.bio-top.net/Terminologie/l/index.php?page=abreviations_l
 19. Fischer A-M, Siguret V, Fiessinger J-N. Les traitements antithrombotiques – 2e édition. John Libbey Eurotext ; 2014. 172 p.
 20. ANSM. Questions/Réponses - Traitement anticoagulant oral par anti-vitamine K. 2015.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: https://www.medilys.fr/wp-content/uploads/2013/12/QR_-AVK_2015.pdf
 21. ANSM. Carnet d'information et de suivi du traitement (AVK), février 2013 [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf
 22. ANSM, Fédération française de cardiologie, CESPHEM. Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK, août 2018.
 23. CESPHEM. Anticoagulants oraux : quels outils de minimisation du risque ? (CESPHEM) [Internet]. [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: http://www.congres-jpip.com/_docs/2016/10_Chast.pdf
 24. CESPHEM. Antivitamines K : nouvelles données de l'ANSM, actualisation du carnet AVK. [Internet]. [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/2018/Antivitamines-K-nouvelles-donnees-de-l-ANSM-actualisation-du-carnet-AVK>
 25. Hôpitaux Universitaire de Genève. Votre traitement anticoagulant par AVK (Hopitaux Universitaire de Genève) [Internet]. [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/avk_08_13.pdf
 26. Les interactions médicamenteuses des AVK. [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.avkcontrol.com/recommandation/interaction.html>
 27. ANSM. Interactions médicamenteuses. [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
 28. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes. [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
 29. ANSM. Questions/Réponses pour les professionnels de santé. Quoi de neuf concernant les antivitamines K ? Novembre 2018.
 30. Centre de référence sur les agents tératogènes. Etat des connaissance sur les AVK : warfarine, acénocoumarol, fluindione. [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=695
 31. ANSM. Questions/Réponses - A l'attention des titulaires d'AMM, concernant

l'apposition du « pictogramme femme enceintes » [Internet]. [cité 31 mai 2020]. Disponible sur:

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e26decb2772044014fa81f5f6851a5a4.pdf

32. ANSM. Questions/Réponses, traitement anticoagulant oral par anti-vitamine K [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur:

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7edf0651d16096d8c38c0742778f84e9.pdf

33. Corjon G. Plantes et anticoagulants. [Internet]. Acteur-Nature.com. 2016 [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.acteur-nature.com/usages-proprietes-plantes-medicinales/plantes-et-anticoagulants.html>

34. HAS. Synthèse des recommandations professionnelles : 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 [Internet]. [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf

35. ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques (extrait) - PREVISCAN®. [Internet]. [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68133651>

36. De Pourville G. Coût direct des AVK en France. [Internet]. [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878648016303329#bib10>

37. AFSSAPS. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. Les matinées avec la presse. Septembre 2018

38. ANSM. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé. Novembre 2018.

39. ANSM. PREVISCAN® (fluidione) et risque immunoallergique : arrêt des initiations de traitement. Information pour les patients. Novembre 2018

40. Ordre national des pharmaciens. Cartes régionales - officine. [Internet]. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-regionales-Officine2/Nombre-d-officines#>

41. Démographie des pharmaciens en Nouvelle-Aquitaine, panorama au 1^{er} janvier 2018 [Internet]. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur:

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/399993/1888782/version/2/file/LA-DEMOGRAPHIE+2018-brochures+regionales-NOUVELLE-AQUITAINE.pdf>

42. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. PLoS One. 2013 ; 8 : e76499

43. Begaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in France. JAMA ; 288 : 1588

44. International Society of Drug Bulletins (ISDB). Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance - Prescrire. 2005 ; 25 : 276

45. Assurance maladie. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes. [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: [/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/](http://fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/)

46. Assurance maladie. Open Data de l'Assurance maladie. [Internet]. [cité 27 févr 2020].

Disponible sur: <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/index.php>

Annexes

Annexe 1 : Lettre aux professionnels de santé du 1 ^{er} décembre 2018.....	73
Annexe 2 : Questionnaire	75



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

1^{er} décembre 2018

Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations

- **PREVISCAN (fluidione) : Prescription restreinte au seul renouvellement de traitement**
- **COUMADINE, PREVISCAN, SINTROM et MINISINTROM (warfarine, fluidione, acénocoumarol) : Contre-indication au cours de la grossesse**

Information destinée aux cardiologues, médecins généralistes, urgentistes, internistes, gériatres, gynécologues, obstétriciens, sages-femmes, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers.

Résumé

- La spécialité PREVISCAN est à présent **réservée au renouvellement** du traitement des patients équilibrés par fluidione. **L'initiation de traitement par PREVISCAN n'est plus autorisée à partir du 1^{er} décembre 2018.**
- Par ailleurs, **l'utilisation des antivitamines K est désormais contre-indiquée au cours de la grossesse, sauf chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique qui présentent un risque thromboembolique élevé** et pour lesquelles les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques. En cas de poursuite d'un traitement par antivitamine K pendant la grossesse, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus.

Informations complémentaires

1/ Prescription de PREVISCAN restreinte au renouvellement des patients équilibrés par ce traitement

En raison du risque immuno-allergique¹, rare mais souvent sévère, présent le plus souvent au cours des 6 premiers mois d'un traitement par fluidione (cf. [lettre aux professionnels de santé du 30 mai 2017 et point d'information du 19 juin 2017](#)), les effets thérapeutiques de la fluidione ne permettent plus de contrebalancer les risques résultant de l'emploi de ce médicament chez les patients lors de l'initiation du traitement. **La prescription de PREVISCAN en initiation n'est donc plus autorisée.**

Pour les patients traités par fluidione au long cours (depuis plus de 6 mois) et bien équilibrés, les données de sécurité **ne justifient pas de modifier le traitement**. En effet, toute période de changement de traitement anticoagulant constitue une situation à risque d'événements hémorragiques et/ou thromboemboliques potentiellement graves.

Par conséquent, le traitement par fluidione est **restreint au renouvellement** chez **les patients équilibrés** par ce traitement.

Cette mesure prend effet à compter du 1^{er} décembre 2018. Le résumé des caractéristiques du produit est modifié en conséquence. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

¹ Principalement des néphropathies tubulo-interstitielles aiguës et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou DRESS syndrome

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

2/ Contre-indication des antivitamines K (warfarine, fluindione, acénocoumarol) au cours de la grossesse

L'exposition aux antivitamines K (AVK) pendant la grossesse entraîne :

- Un risque accru d'avortement spontané et de mortalité foetale,
- Une augmentation du risque des hémorragies fœtales et/ou néonatales,
- Une augmentation du risque des malformations congénitales majeures :
 - entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée, les AVK entraînent dans 4% à 7% des cas, un syndrome malformatif appelé « Embryopathie à la warfarine » ou « Embryopathie aux antivitamines K » caractérisé par une hypoplasie nasale, des ponctuations épiphysaires (chondrodysplasie ponctuée).
 - au-delà de 9 semaines d'aménorrhée, les AVK entraînent dans 1 à 2% des cas, des anomalies du système nerveux central et des yeux, notamment si le traitement est poursuivi au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre.

Par conséquent, l'utilisation des AVK est contre-indiquée pendant toute la grossesse en raison du risque tératogène, fœtotoxique et néonatal, à l'exception de situations extrêmement limitées.

Les situations justifiant un traitement par AVK au cours de la grossesse sont circonscrites aux situations exceptionnelles pour lesquelles l'héparine ne peut être utilisée, notamment si le risque thromboembolique reste majoré par rapport aux AVK (il s'agit des patientes porteuses d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique).

En cas de poursuite d'un traitement par antivitamine K pendant la grossesse, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus et orientée vers un Centre pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (<http://www.cpdpn.fr/>). La surveillance prénatale sera adaptée à la période d'exposition intra-utérine aux AVK.

En raison du risque hémorragique du per-partum, la substitution par l'héparine s'impose à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.

Pour les femmes en âge de procréer traitées par un AVK, une information doit être délivrée sur les risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, sur la mise en place d'une contraception efficace pendant le traitement et sur l'anticipation du projet de grossesse pour adapter le traitement avec la substitution par une alternative thérapeutique plus sûre.

Un document Questions/Réponses destiné aux professionnels de santé ainsi qu'un document d'information destiné aux patients (PREVISCAN (fluindione) et risque immuno-allergique : arrêt des initiations de traitement décembre 2018), sont disponibles sur le site de l'ANSM.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.



Pour plus d'information, consulter la rubrique " Déclarer un effet indésirable " sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale Pour toute question ou information complémentaire, vous pouvez contacter les laboratoires concernés mentionnés dans le tableau ci-dessous :

Dénomination	Exploitant de l'Autorisation de Mise sur le Marché
PREVISCAN	LABORATOIRE MERCK Information médicale et Pharmacovigilance 0800 888 024 (Service & Appels gratuits)
COUMADINE 2 mg, scored tablet COUMADINE 5 mg, scored tablet	BRISTOL-MYERS SQUIBB Département Information médicale et Pharmacovigilance Tel (+33) (0)1 58 83 84 96
SINTROM 4 mg, comprimé quadriséable MINISINTROM 1 mg, comprimé	LABORATOIRE SERB Département Information médicale et Pharmacovigilance Tel (+33) (0)1 73 03 20 00

Annexe 2 : Questionnaire

Bonjour,

Je m'appelle Pauline Rigodanzo, et je suis actuellement en 5e année de pharmacie à Limoges.

Dans le cadre de ma thèse "**PREVISCAN® (fluidione) : histoire d'un médicament franco-français : de sa mise sur le marché à sa fin programmée**", j'ai réalisé un questionnaire afin de mieux cerner la perception des risques, la connaissance de la mesure prise par l'ANSM et la gestion des prescriptions de ce médicament par les pharmaciens d'officine.

Ce questionnaire demande environ 5 minutes et peut être rempli par plusieurs pharmaciens ou étudiants en 6e année de pharmacie de la même officine.

En vous remerciant d'avance du temps accordé.



Qui êtes-vous ?

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Pharmacien remplaçant/saisonnier
- Etudiant en 6ème année de pharmacie

Depuis quand exercez-vous ?

- < 1 an
- 1 à 5 ans
- > 5 ans

Quel est actuellement votre département d'exercice ? (exemple : 87)

Depuis le 1er décembre 2018, la spécialité PREVISCAN® est désormais réservée au renouvellement du traitement des patients équilibrés par fluidione. L'initiation de traitement par PREVISCAN® n'est plus autorisée. Avez-vous connaissance de cette mesure ?

- Oui
- Non

Comment en avez-vous eu connaissance ? (plusieurs réponses possibles)

- Information officielle de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)
- Réseaux sociaux (Twitter® Facebook®, etc)
- Journaux professionnels (Moniteur des Pharmacies, Quotidien du Pharmacien, Prescrire, etc)
- Ordre National des Pharmaciens
- Par un tiers
- Autre, préciser :

Savez-vous ce qui justifie cette mesure sanitaire ?

- Oui
- Non

Cette décision sanitaire a été prise en raison de : (plusieurs réponses possibles)

- Risque hémorragique
- Risque d'hépatotoxicité
- Risque immuno-allergique
- Efficacité moindre par rapport aux anticoagulants oraux directs

Au sein de l'officine, avez-vous informé votre équipe de cette décision sanitaire ? (plusieurs réponses possibles)

- Non
- Oui, information orale
- Oui, affichage dans l'officine
- Oui, via le logiciel de gestion officinale
- Oui, autre :

Vous avez entre les mains une possible primo-prescription de PREVISCAN®, quel moyen utilisez-vous en premier pour vérifier s'il s'agit d'une primo-prescription ?

- Historique des ventes
- Dossier pharmaceutique
- Question au comptoir au porteur de l'ordonnance (patient, entourage, infirmière...)
- Appel passé au médecin
- Autre, préciser :

Finalement, il s'agit bien d'une primo-prescription, délivrez-vous le PREVISCAN® ?

- Oui, sans information transmise au patient
- Oui, avec un rappel sur le risque d'hypersensibilité au cours des 6 premiers mois de traitement
- Non, j'appelle le médecin pour modification du traitement
- Non, je prends l'initiative de le remplacer par un autre AVK ou AOD

Un patient sous PREVISCAN® depuis moins de 6 mois vous informe de difficultés à équilibrer son traitement, pensez-vous qu'il y a lieu de modifier le traitement ?

- Oui
- Non

Pour finir, COUMADINE® (warfarine), PREVISCAN® (fluindione), (MINI)SINTROM® (acénocoumarol) : ces médicaments sont-ils compatibles avec la grossesse ?

- Oui, quel que soit le trimestre
- Oui, sauf au cours du premier trimestre
- Non, quelle que soit l'indication de l'AVK
- Non, sauf femme porteuse d'une valve cardiaque mécanique

Avez-vous eu connaissance d'effet(s) indésirable(s) liés au PREVISCAN® rapporté(s) par les patients ?

- Oui
- Non

De quel(s) effet(s) indésirable(s) s'agissait-il ? (plusieurs réponses possibles)

- Hémorragie
- Allergie/hypersensibilité
- Troubles gastro-intestinaux
- Perturbation de l'INR
- Autre, préciser :

Avez-vous transmis ce(s) effet(s) indésirable(s) au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ?

- Non
- Oui, moi-même
- J'ai conseillé au patient de faire lui même la déclaration
- J'ai conseillé au patient de voir avec son médecin pour que celui-ci fasse la déclaration

Pourquoi n'avez-vous pas transmis cet/ces effet(s) au CRPV ?

- Manque de temps
- Effet déjà connu
- Effet non grave
- Implication du médicament incertaine
- Je ne sais pas comment déclarer un effet indésirable
- Autre, préciser :

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

« PREVISCAN® (fluindione) : Histoire d'un médicament franco-français : de sa mise sur le marché à sa fin programmée »

La fluindione (PREVISCAN®) est un anticoagulant oral à fort potentiel iatrogénique. Depuis plusieurs années, il a fait l'objet de nombreuses recommandations et a vu ses conditions de prescription modifiées le 1^{er} décembre 2018 (ANSM). Cette thèse retrace l'histoire globale du PREVISCAN®, de sa mise sur le marché jusqu'à la mesure de l'ANSM dont elle vise à évaluer la connaissance par les pharmaciens d'officine de Nouvelle-Aquitaine et les premiers impacts en termes de prescription. La mesure est connue d'une majorité des pharmaciens (79,8 %) et leur attitude face à une primo-prescription au comptoir se révèle globalement adaptée. La contre-indication au cours de la grossesse semble l'élément le moins maîtrisé des pharmaciens puisque seuls 55 % d'entre eux la connaissent précisément. La comparaison des données de remboursements du PREVISCAN® entre 2018 et 2019 a montré un nombre toujours important de consommateurs mais en diminution depuis la mesure du 1^{er} décembre 2018. Un report de prescriptions vers les anticoagulants oraux directs semble se dessiner.

Mots-clés : fluindione – anticoagulant oral – potentiel iatrogénique – recommandations – indications – connaissance – prescriptions – pharmaciens – attitude – contre-indication – grossesse – remboursement – consommateurs – reports

« PREVISCAN® (fluindione) : History of a french medicine : from the marketing authorization to its anticipated end »

Fluindione (PREVISCAN®) is an oral anticoagulant treatment with high iatrogenic potential. For several years, it has often been prescribed and its indications have been modified the 1st December 2018 by the French ANSM. The purpose of this thesis is to depict PREVISCAN®'s global history, from the marketing authorization to the ANSM's measure that aims at evaluate the knowledge of the pharmacists from Nouvelle-Aquitaine and the first prescription impact. The recommendation is known by a large majority of the pharmacists (79,8 %) thus their first prescription is generally appropriate. Contraindication during pregnancy is on the contrary less known by the praticians, as only 55 % of them know it precisely. By studying the refund data, we shall notice a decrease in consumption of PREVISCAN® between 2018 and 2019 since the 2018 measure, although the number of patients consuming PREVISCAN® is still high. We may notice a consumption shift toward direct oral anticoagulants.

Keywords : fluindione – oral anticoagulant – iatrogenic potential – recommandations – indications – knowledge – prescriptions – pharmacist – attitude – contraindication – pregnancy – refund – consumers – consumption shift

