

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> juin 2017  
Par Mademoiselle Floriane LEGRAIN**

---

**Education thérapeutique à l'officine des patients sous anticoagulants oraux.  
Place du pharmacien et intérêts des entretiens pharmaceutiques.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mr Gressier Bernard, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie Lille.

**Assesseur :** Mr Dine Thierry, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie Lille.

**Membre(s) extérieur(s) :** Mr Touzet Ludovic, Pharmacien d'officine, Pharmacie Touzet Watten.



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents :  
Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Murielle GARCIN  
Professeur Annabelle DERAM  
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD  
Monsieur Ghislain CORNILLON  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Madame Nathalie ETHUIN  
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN  
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT  
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK  
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU  
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE  
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Béregère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

A Monsieur Dine,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer dans la rédaction de ce travail. Merci pour ces cours passionnants tout au long de mes études, qui m'ont fait aimer la pharmacologie. Soyez assuré de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

A Monsieur Gressier,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le président de ce jury de thèse. Merci également pour tous ces cours très intéressants que vous avez donnés tout au long de mes études.

A Monsieur Touzet,

Je vous remercie de faire partie de ce jury. Merci également pour la confiance que vous m'avez accordée durant mes études et mes stages au sein de votre officine. Merci pour votre écoute et pour la confiance que vous m'accordez désormais en tant que pharmacien.

A mes parents,

Merci pour tout votre soutien au cours de mes études, à tous les niveaux. Merci de m'avoir empêchée d'abandonner dans les moments difficiles de la première année! Merci aussi pour l'aide à la relecture de cette thèse.

A ma soeur Marie,

Merci pour ton soutien et ton aide tout au long de mes études, sans oublier Sylvain pour sa présence en particulier la première année!

A mes amis de la fac,

Merci pour toutes ces années passées ensemble à la fac et pour toutes les futures années qui nous attendent!

A toute l'équipe de la pharmacie du Moulin,

Merci pour votre aide et votre écoute pendant mes stages. Merci pour la bonne ambiance qui règne à la pharmacie pendant nos journées de travail.

## Table des matières

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE 1 : LES ANTICOAGULANTS ORAUX ET LEUR UTILISATION EN FRANCE .....</b>	<b>16</b>
<b>A. LES ANTICOAGULANTS ORAUX EN FRANCE : MÉDICAMENTS DISPONIBLES ET MÉCANISMES D’ACTION .....</b>	<b>16</b>
<b>1. BREFS RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION SANGUINE.....</b>	<b>16</b>
<b>a) Hémostase primaire : La formation du clou plaquettaire.....</b>	<b>16</b>
<b>b) Hémostase secondaire : La cascade de coagulation .....</b>	<b>17</b>
(1) La voie extrinsèque.....	17
(2) La voie intrinsèque.....	17
(3) La voie commune.....	17
<b>c) Régulation de la coagulation .....</b>	<b>18</b>
<b>2. ANTI-VITAMINES K ET ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : DES PROFILS PHARMACOLOGIQUES DIFFÉRENTS .....</b>	<b>19</b>
<b>a) Médicaments disponibles sur le marché .....</b>	<b>19</b>
(1) Anti-Vitamines K (AVK).....	19
(2) Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ou Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO).....	20
<b>b) Mécanismes d’action des anticoagulants oraux.....</b>	<b>21</b>
(1) AVK.....	21
(2) AOD .....	21
<b>3. AVK ET AOD : DES PROFILS PHARMACOCINÉTIQUES DIFFÉRENTS .....</b>	<b>23</b>
<b>a) AVK.....</b>	<b>23</b>
<b>b) AOD .....</b>	<b>24</b>
(1) Pradaxa®.....	24
(2) Xarelto® et Eliquis®.....	24
<b>B. LES MÉDICAMENTS ANTI-VITAMINES K .....</b>	<b>26</b>
<b>1. INDICATIONS DES AVK .....</b>	<b>26</b>
<b>a) Traitement et prévention des récurrences de thromboses veineuses .....</b>	<b>26</b>
<b>b) Prévention du risque embolique chez les patients présentant une FA (Fibrillation Auriculaire) .....</b>	<b>27</b>
<b>c) Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués.....</b>	<b>28</b>
<b>d) Autres indications.....</b>	<b>29</b>
<b>2. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION DES AVK .....</b>	<b>29</b>
<b>a) Une posologie strictement individuelle .....</b>	<b>29</b>
<b>b) Mode d’administration et moment de prise des AVK .....</b>	<b>29</b>
<b>c) Carnet de suivi et carte patient.....</b>	<b>30</b>
<b>3. L’INR, OUTIL BIOLOGIQUE INDISPENSABLE À LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT .....</b>	<b>31</b>
<b>a) Définition et rôle de l’INR.....</b>	<b>31</b>
<b>b) Valeur d’INR cible.....</b>	<b>31</b>
<b>c) Rythme et fréquence des contrôles d’INR .....</b>	<b>32</b>
(1) A l’instauration du traitement.....	32
(2) Ensuite .....	32
(3) Evaluation de la qualité du traitement chez les patients sous AVK .....	33
<b>d) Autres paramètres biologiques à évaluer.....</b>	<b>33</b>
<b>e) Dispositifs d’automesure d’INR disponibles sur le marché.....</b>	<b>33</b>
<b>4. CONDUITE À TENIR EN CAS DE SURDOSAGE EN AVK .....</b>	<b>34</b>
<b>a) Signes cliniques à surveiller lors du traitement.....</b>	<b>34</b>

<b>b) Recommandations officielles en cas de surdosage en AVK</b> .....	34
(1) Surdosage asymptomatique .....	35
(2) Surdosage symptomatique .....	36
<b>5. CONDUITE À TENIR EN CAS DE CHIRURGIE, ACTE INVASIF OU EN SITUATION D'URGENCE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR AVK</b> .....	36
<b>a) En cas d'actes invasifs responsables de faibles saignements</b> .....	37
<b>b) En cas d'actes programmés nécessitant l'arrêt du traitement AVK</b> .....	37
<b>c) En cas d'actes non programmés ou en situation d'urgence</b> .....	39
<b>6. SWITCH D'UN ANTICOAGULANT ORAL VERS UN AUTRE ANTICOAGULANT ORAL</b> .....	39
<b>a) Relais d'un AVK par un AOD</b> .....	39
<b>b) Relais d'un AOD par un AVK</b> .....	40
(1) Situations où l'AOD est Xarelto® ou Eliquis® .....	40
(2) Situations où l'AOD est Pradaxa® .....	40
<b>c) Situations justifiant le passage d'un anticoagulant oral vers un autre</b> .....	40
<b>7. EFFETS INDÉSIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS DES AVK</b> .....	41
<b>a) Risque hémorragique</b> .....	41
<b>b) Risque thrombotique</b> .....	41
<b>c) Autres effets indésirables possibles</b> .....	41
<b>d) Contre-indications des AVK</b> .....	42
<b>8. PRINCIPALES INTERACTIONS DES AVK</b> .....	43
<b>a) Interactions médicamenteuses</b> .....	43
(1) Contre-indications .....	43
(2) Autres interactions médicamenteuses .....	44
(3) Et l'automédication? .....	45
<b>b) Interactions avec l'alimentation</b> .....	46
<b>9. UTILISATION DES AVK DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES</b> .....	46
<b>a) Personnes âgées</b> .....	46
<b>b) Population pédiatrique</b> .....	47
<b>c) Femme enceinte et femme allaitante</b> .....	47
(1) Femme enceinte .....	47
(2) Femme allaitante .....	48
<b>C. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO) OU ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)</b> .....	49
<b>1. INDICATIONS ET POSOLOGIES</b> .....	49
<b>a) Schémas posologiques fonction des indications</b> .....	49
(1) Pradaxa® .....	49
(2) Xarelto® .....	51
(3) Eliquis® .....	52
<b>b) Adaptations posologiques : Dans quels cas?</b> .....	53
<b>2. ADMINISTRATION DES AOD</b> .....	53
<b>a) Moment et heure de prise</b> .....	53
(1) Pradaxa® .....	53
(2) Xarelto® .....	54
(3) Eliquis® .....	54
<b>b) Carte patient et carnet de suivi</b> .....	54
<b>3. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT SOUS AOD</b> .....	55
<b>a) Surveillance clinique</b> .....	55
<b>b) Surveillance biologique</b> .....	56
(1) Paramètres biologiques à contrôler .....	56
(2) Surveillance biologique de l'activité anticoagulante .....	56
<b>c) Conduite à tenir en cas de saignements/surdosage</b> .....	57
(1) Pradaxa® .....	57
(2) Xarelto® ou Eliquis® .....	57
<b>d) Les AOD : Vers l'existence d'un antidote?</b> .....	59
(1) Pradaxa® .....	59

(2) Xarelto® et Eliquis® .....	59
<b>4. CONDUITE À TENIR EN CAS DE CHIRURGIE, ACTE INVASIF OU EN SITUATION D'URGENCE .....</b>	<b>60</b>
<b>a) En cas de chirurgie .....</b>	<b>60</b>
(1) Pradaxa® (selon les recommandations de la HAS).....	61
(2) Xarelto® .....	61
(3) Eliquis®.....	62
<b>b) Relais d'anticoagulants oraux .....</b>	<b>64</b>
<b>5. EFFETS INDÉSIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS DES AOD .....</b>	<b>64</b>
<b>a) Risque hémorragique .....</b>	<b>64</b>
<b>b) Autres effets indésirables .....</b>	<b>64</b>
<b>c) Contre-Indications des AOD .....</b>	<b>65</b>
<b>d) Données de pharmacovigilance .....</b>	<b>65</b>
<b>6. PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES AOD .....</b>	<b>66</b>
<b>a) Interactions médicamenteuses communes à tous les AOD .....</b>	<b>66</b>
<b>b) Interactions propres à chaque AOD.....</b>	<b>67</b>
(1) Pradaxa® .....	67
(2) Xarelto® et Eliquis® .....	67
<b>7. UTILISATION DES AOD DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES .....</b>	<b>68</b>
<b>a) Personnes âgées.....</b>	<b>68</b>
<b>b) Population pédiatrique .....</b>	<b>68</b>
<b>c) Femme enceinte et allaitante .....</b>	<b>68</b>
(1) Femme enceinte .....	68
(2) Femme allaitante.....	68
<b>8. CHOIX AVK vs AOD?.....</b>	<b>68</b>
<b>D. EDUCATION THÉRAPEUTIQUE ET CONSEILS À L'OFFICINE POUR LES PATIENTS SOUS</b>	
<b>ANTICOAGULANTS ORAUX .....</b>	<b>70</b>
<b>1. CONSEILS COMMUNS AUX DEUX CATÉGORIES D'ANTICOAGULANTS ORAUX .....</b>	<b>70</b>
<b>2. CONSEILS PROPRES AUX AVK .....</b>	<b>71</b>
<b>3. CONSEILS PROPRES AUX AOD .....</b>	<b>71</b>

**PARTIE 2 : EDUCATION THERAPEUTIQUE A L'OFFICINE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX ET ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES.....72**

**REALISATION D'UNE ETUDE PRATIQUE AU SEIN D'UNE PHARMACIE D'OFFICINE. .72**

<b>A. EDUCATION THÉRAPEUTIQUE PATIENT (ETP).....</b>	<b>72</b>
<b>1. ASPECTS LÉGISLATIFS DE L'ETP : LA LOI HPST « HÔPITAL, PATIENTS, SANTÉ, TERRITOIRES » .....</b>	<b>72</b>
<b>a) Loi HPST et définition de l'ETP .....</b>	<b>72</b>
(1) La loi HPST .....	72
(2) Définition de l'ETP.....	73
<b>b) Les acteurs de l'ETP .....</b>	<b>73</b>
<b>c) Les bénéficiaires de l'ETP .....</b>	<b>73</b>
<b>2. LES ÉTAPES DE RÉALISATION DE L'ETP .....</b>	<b>74</b>
<b>a) L'élaboration du diagnostic éducatif.....</b>	<b>74</b>
<b>b) Définir un programme personnalisé d'ETP .....</b>	<b>74</b>
(1) Les compétences d'autosoins.....	74
(2) Les compétences d'adaptation .....	75
<b>c) Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP collective ou individuelle ou en alternance .....</b>	<b>75</b>
<b>d) Réaliser une évaluation individuelle de l'ETP .....</b>	<b>75</b>
<b>3. APPLICATION DE L'ETP AUX AVK .....</b>	<b>75</b>
<b>a) Mise en place de l'accompagnement des patients sous AVK à l'officine .....</b>	<b>75</b>
<b>b) Réalisation de l'entretien pharmaceutique avec le patient sous AVK.....</b>	<b>76</b>
(1) La préparation du pharmacien à l'entretien avec le patient .....	76

(a) Identifier les patients .....	76
(b) Faire savoir l'existence de ces entretiens dans l'officine .....	76
(c) Organiser les entretiens .....	76
(2) Le déroulement de l'entretien pharmaceutique.....	77
(a) Informations générales concernant le patient .....	77
(b) Notions générales sur le traitement AVK .....	78
(c) Conclusion et suivi du patient.....	79
<b>c) L'après entretien .....</b>	<b>79</b>
<b>d) Intérêts et avantages des entretiens AVK .....</b>	<b>80</b>
<b>e) Etat des lieux actuels.....</b>	<b>80</b>
<b>4. VERS UNE EXTENSION VERS LES AOD? .....</b>	<b>80</b>
<b>B. ETUDE DE TERRAIN RÉALISÉE EN PHARMACIE D'OFFICINE .....</b>	<b>84</b>
<b>1. ÉTABLISSEMENT DE DEUX QUESTIONNAIRES DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>84</b>
a) Le questionnaire AVK.....	84
b) Le questionnaire AOD .....	88
<b>2. DISTRIBUTION DES QUESTIONNAIRES EN OFFICINE .....</b>	<b>91</b>
<b>3. GÉNÉRATION DE DONNÉES STATISTIQUES ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS .....</b>	<b>91</b>
a) A partir du questionnaire AVK .....	91
b) A partir du questionnaire AOD .....	102
<b>4. ELABORATION D'UNE BROCHURE D'INFORMATIONS À L'AIDE DES QUESTIONNAIRES .....</b>	<b>110</b>
a) Brochure AVK.....	110
b) Brochure AOD .....	113
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>116</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>117</b>
<b>INDEX DES FIGURES .....</b>	<b>122</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX.....</b>	<b>123</b>
<b>INDEX DES ANNEXES.....</b>	<b>124</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>125</b>

## Liste des abréviations

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire  
ADN : Acide DésoxyriboNucléique  
ADP : Adénosine DiPhosphate  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
AIT : Accident Ischémique Transitoire  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
AOD : Anticoagulants Oraux Directs  
ARS : Agence Régionale de Santé  
AT : Antithrombine  
ATCD : Antécédents  
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
AVK : Antivitamine K  
BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance  
CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique  
CEPP : Commission d'Evaluation des Produits et Prestations  
CI : Contre Indication  
CI Cr : Clairance à la Créatinine  
CMUH : Comité des Médicaments à Usage Humain  
COX2 : CycloOxygénase 2  
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance  
CYP : Cytochrome P  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
DDJ : Doses Définies Journalières  
DRESS Syndrome : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome  
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes  
EI : Effet Indésirable  
EMA : Agence Européenne du Médicament  
EP : Embolie Pulmonaire  
ES : Embolie Systémique  
ETE : Evénement Thrombo-Embolique  
ETP : Education thérapeutique Patient  
FA : Fibrillation Auriculaire  
FANV : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire  
FDA : Food and Drug Administration  
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche  
FT : Facteur Tissulaire  
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire  
HNF : Héparine Non Fractionnée  
HTA : Hypertension Artérielle  
IC : Insuffisance Cardiaque  
IDM : Infarctus Du Myocarde  
INR : International Normalized Ratio  
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé  
ISI : Index International de Sensibilité  
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire  
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables  
MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse  
NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PC : Protéine C  
PE : Précaution d'Emploi  
P-gp : Glycoprotéine P  
PGR : Plan de Gestion de Risques  
PLA2 : Phospholipase A2  
PRAC : Comité de Pharmacovigilance et d'évaluation des risques  
PS : Protéine S  
PSUR : Periodic Safety Update Reports  
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique  
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien  
SAPL : Syndrome des Anti-Phospholipides  
TCA : Temps de Céphaline Activée  
TEV : Thrombo-Embolique Veineux  
TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor (Inhibiteur de la voie du Facteur Tissulaire)  
TP : Taux de Prothrombine  
TQ : Temps de Quick  
TTR : Time in Therapeutic Range  
TVP : Thrombose Veineuse Profonde  
TXA2 : Thromboxane A2  
UGD : Ulcère Gastro-Duodéal  
VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

## Introduction

(1)

Différentes familles d'anticoagulants sont disponibles sur le marché français et peuvent être utilisées dans différentes indications. Il peut s'agir d'anticoagulants administrés par voie orale ou injectable. Parmi les anticoagulants oraux, on distingue les médicaments antivitamines K dits AVK (Préviscan®, Sintrom®, Minisintrom® et Coumadine®) existant depuis de nombreuses années et étant les plus anciens pour lesquels nous avons donc un certain recul. Durant ces dix dernières années, d'autres anticoagulants par voie orale ont fait leur apparition en France : il s'agit des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) aussi appelés NACO (Nouveaux Anticoagulants Oraux). Ces nouveaux médicaments (Pradaxa®, Xarelto® et Eliquis®) agissent sur la coagulation de façon distincte en comparaison avec les AVK. Ces anticoagulants administrés par voie orale sont le plus souvent destinés à une utilisation au long cours. En parallèle des anticoagulants oraux, il existe des anticoagulants injectables, principalement destinés à une utilisation de courte durée et regroupant essentiellement les Héparines (que ce soient les Héparines Non Fractionnées ou les Héparines de Bas Poids Moléculaire) et le Fondaparinux (Arixtra®). Dans le cadre de cette thèse, nous nous focaliserons uniquement sur les anticoagulants oraux.

Selon l'ANSM, au cours de l'année 2013, on estime que 3.12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant en France. Par ailleurs, l'utilisation des anticoagulants augmente avec l'âge ; elle est en effet plus fréquente chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Selon l'ANSM, 13.7% des sujets de plus de 65 ans ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2013. Le principal problème lié à l'utilisation des anticoagulants reste lié au risque hémorragique associé à leur utilisation. A titre d'exemple, on considère que les AVK sont responsables de 17 000 hospitalisations par an et de 4 000 décès chaque année. Ils constituent la première cause d'iatrogénie médicamenteuse grave en France. Tout ceci explique l'importance de l'éducation thérapeutique et de l'accompagnement du patient dans la surveillance de son traitement, par tous les professionnels de santé impliqués. Dans le cadre de cette éducation thérapeutique, le pharmacien d'officine joue un rôle important puisqu'il constitue le dernier maillon de la chaîne et délivre tous les mois le traitement auprès de ses patients. Différents outils (carnet de suivi, entretiens pharmaceutiques...) ont été développés ces dernières années afin de limiter au maximum ce risque iatrogène associé, d'autant plus qu'il s'agit bien souvent d'une population âgée.

Comment lutter contre ce risque iatrogène? Quel est le rôle exact du pharmacien d'officine? Quels outils pourrait-on encore développer pour diminuer davantage ce risque?

Dans un premier temps, nous nous focaliserons sur les deux grandes classes d'anticoagulants oraux disponibles et nous rappellerons notamment leurs principales caractéristiques.

Ensuite dans une seconde partie, nous nous intéresserons à une étude pratique que j'ai réalisée en pharmacie d'officine. A l'aide de deux questionnaires que j'ai élaborés, nous verrons si les patients connaissent réellement leur médicament anticoagulant et s'ils pensent être suffisamment bien accompagnés. Enfin, nous verrons également leur opinion concernant les entretiens pharmaceutiques. Pour terminer, j'ai utilisé les informations principales ressortant de ces questionnaires afin d'élaborer deux brochures d'informations (une pour les AVK et une pour les AOD) reprenant les éléments essentiels à connaître lors d'un traitement par AVK/AOD.

## **PARTIE 1 : LES ANTICOAGULANTS ORAUX ET LEUR UTILISATION EN FRANCE**

### **A. Les anticoagulants oraux en France : Médicaments disponibles et mécanismes d'action**

Avant d'aborder à proprement parler la classe de médicaments que constituent les anticoagulants oraux, nous allons dans un premier temps évoquer rapidement le mécanisme physiologique de la coagulation.

#### **1. Brefs rappels sur la physiologie de la coagulation sanguine**

(2)(3)

L'hémostase regroupe l'ensemble des mécanismes conduisant à maintenir le sang fluide à l'intérieur des vaisseaux sanguins. Elle assure ainsi la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies lors d'une lésion de la paroi vasculaire.

Le mécanisme d'hémostase se déclenche lorsqu'une brèche se forme au niveau de la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins.

Elle se compose de trois phases :

- Dans un premier temps, l'hémostase primaire : Son but est de former un clou plaquettaire afin d'obturer la brèche vasculaire.
- Puis, l'hémostase secondaire, aussi appelée coagulation proprement dite : Son objectif principal est de former des fibres de fibrine venant renforcer le clou plaquettaire.
- Enfin, la fibrinolyse : Son but est de dissoudre le caillot formé après réparation tissulaire de la brèche vasculaire et permettre ainsi un phénomène de réparation.

#### **a) Hémostase primaire : La formation du clou plaquettaire**

(2)(3)(4)

La lésion du vaisseau sanguin entraîne immédiatement sa vasoconstriction réflexe localisée, conduisant à une baisse du diamètre du vaisseau lésé : c'est la phase vasculaire.

La phase plaquettaire intervient dans les secondes suivant la lésion vasculaire ; elle conduit notamment à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, ainsi qu'à la sécrétion de substances. Cette adhésion fait intervenir des récepteurs plaquettaires, le facteur von Willebrand et le collagène de la matrice sous endothéliale, ainsi que d'autres protéines d'adhésion. Le facteur von Willebrand, présent dans le plasma, les plaquettes et les cellules endothéliales, a pour rôle de créer des liens entre les fibres de collagène de l'endothélium et un des récepteurs plaquettaires. Ainsi, une première couche de plaquettes se forme et les plaquettes adhérentes s'activent ainsi, et recrutent d'autres plaquettes circulantes. Le contenu des granules des plaquettes est alors libéré dans le plasma (ADP, sérotonine, calcium...). L'augmentation de la concentration de calcium permet l'activation de la voie de l'acide arachidonique et de la phospholipase A2 (PLA2), et conduit alors à la formation de thromboxane A2 (TXA2) ayant un effet vasoconstricteur. L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène.

## **b) Hémostase secondaire : La cascade de coagulation**

(2)(3)(4)(5)

Des facteurs de coagulation sont synthétisés par le foie sous forme de pro-enzymes de sérine-protéase (pour les facteurs II, VII, IX, X, XI, XII), ou de cofacteurs (pour les facteurs V et VIII). La vitamine K est nécessaire à la synthèse de 4 facteurs de coagulation (les facteurs II, VII, IX et X), appelés facteurs de coagulation vitamine K dépendants. Elle est nécessaire à la gamma carboxylation des facteurs vitamine K dépendants ; le domaine gamma carboxylé permet ainsi la fixation de ces facteurs sur les phospholipides de la membrane des plaquettes par l'intermédiaire du calcium et la formation du complexe tenase (FIXaFXFVIIIaCa et phospholipides) et des prothrombines. Lorsque tous ces éléments sont réunis, les facteurs de coagulation peuvent être activés : on distingue alors un facteur de coagulation activé d'un facteur non activé par la présence de « a » à côté du chiffre du facteur. La cascade de réaction enzymatique peut alors commencer et permettre le déroulement de la coagulation. On distingue alors au sein de cette hémostase secondaire, la voie extrinsèque de la voie intrinsèque.

### (1) La voie extrinsèque

L'objectif principal de cette voie est de former rapidement une grande quantité de thrombine. Le facteur tissulaire (FT), présent notamment dans la paroi des vaisseaux sanguins et exprimé lors d'une brèche tissulaire, permet d'activer le facteur VII en facteur VIIa (FVIIa). Un complexe FVIIa-FT se forme alors : il constitue un élément clé dans l'activation de la coagulation et permet ensuite lui-même l'activation du facteur X en facteur Xa.

### (2) La voie intrinsèque

Lorsqu'une brèche se forme, le sang entre en contact avec les structures sous-endothéliales grâce à l'intervention du Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM), à la prékallicroïne et au facteur XII. Le FXII est activé en FXIIa. En présence de calcium, le FXIIa active le facteur XI en FXIa ; puis le FXIa active le facteur IX en FIXa. Ce dernier va venir se fixer aux phospholipides composant la membrane plaquettaire, et activer le facteur X en FXa. Le FXa peut alors s'associer avec le facteur Va par la thrombine et former ainsi un complexe nommé « prothrombinase ». Ce complexe permet l'activation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (FIIa). Cette thrombine va permettre une hydrolyse du fibrinogène, entraînant la formation de monomères de fibrine et la libération de fibrinopeptides A et B. Le facteur XIIIa (ayant été activé sous l'effet de la thrombine) permet de stabiliser les monomères de fibrine via la formation de liaisons covalentes stables. Il joue donc un rôle important dans la stabilisation du caillot de fibrine.

### (3) La voie commune

Le système contact se compose de 4 facteurs : le facteur XII, la prékallicroïne, le KHPM et le facteur XI. L'activation du système contact peut être déclenchée par le contact du facteur XII avec une surface endommagée. Le facteur XI, à la différence des 3 autres facteurs, joue un rôle absolument essentiel : il participe à la génération de thrombine grâce à une boucle de rétro-activation.

Les étapes suivantes consistent notamment en une fibrinolyse, c'est à dire à la dissolution du caillot de fibrine afin de limiter l'extension du caillot formé.

### c) Régulation de la coagulation

(2)(3)

Il existe trois principaux systèmes inhibiteurs de la coagulation :

- Le TFPI = Tissue Factor Pathway Inhibitor, autrement dit Inhibiteur de la voie du Facteur Tissulaire : Cet inhibiteur est capable de complexer le facteur tissulaire, ainsi que les facteurs X et VII activés. Il inhibe donc l'activation du facteur X par le complexe FVIIa/facteur tissulaire et agit principalement sur la voie extrinsèque de la coagulation.
- Le système PC/PS (PC = Protéine C et PS = Protéine S) : Il s'agit de facteurs vitamine K dépendants. Une fois activé, ce système inhibe les facteurs Va et VIIIa. La protéine S joue le rôle de cofacteur pour la protéine C, et est donc nécessaire à l'activité de cette dernière.
- L'AT = Antithrombine : Il s'agit d'un inhibiteur essentiellement de la thrombine (autrement dit du facteur IIa) et du facteur Xa. Toutefois, l'AT est également capable, mais à un moindre degré, d'inhiber les facteurs XIa, IXa et VIIa.

#### Les protéines plasmatiques de la coagulation.

	Dénomination	Lieu de synthèse	Demi-vie (en heures)
<b>Facteurs</b>			
I	Fibrinogène	Foie	100-150
II	Prothrombine	Foie + vitamine K	50-120
V	Proaccélélerine	Foie	12-36
VII	Proconvertine	Foie + vitamine K	4-6
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-16
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie + vitamine K	24
X	Facteur Stuart	Foie + vitamine K	36-48
XI	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	40-80
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	150-300
PK	Prékallicréine = facteur Fletcher		35
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire		150
<b>Inhibiteurs</b>			
ATIII	Antithrombine III	Foie	50-70
PC	Protéine C	Foie + vitamine K	6-8
PS	Protéine S	Foie + vitamine K	ND
ND = non déterminé			

Figure 1 : Facteurs et inhibiteurs de la coagulation. (5)

## 2. Anti-Vitamines K et Anticoagulants Oraux Directs : Des profils pharmacologiques différents

### a) Médicaments disponibles sur le marché

(1) Anti-Vitamines K (AVK)

(1)(6)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)

Il existe aujourd'hui trois médicaments AVK disponibles sur le marché en France. Ces AVK sont séparés en deux familles : les dérivés de la coumarine et les dérivés de l'indanedione.

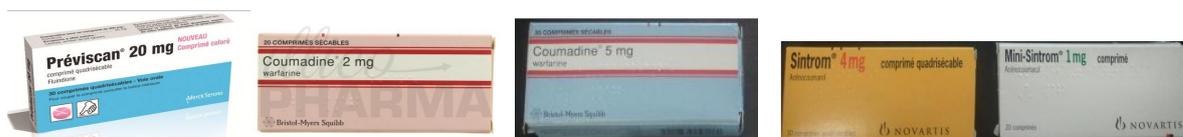


Figure 2 : AVK disponibles sur le marché en France.

Famille d'AVK	AVK	DCI	Dosage	Sécabilité des comprimés	Liste
Dérivés de la coumarine	Sintrom®	Acénocoumarol	4 mg	quadrisécables	Liste 1
	Minisintrom®	Acénocoumarol	1 mg	Non sécables	Liste 1
	Coumadine®	Warfarine	2 ou 5 mg	Bisécables	Liste 1
Dérives de l'indanedione	Préviscan®	Fluindione	20 mg	Quadrisécables	Liste 1

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des AVK disponibles en France.

Il faut noter que contrairement aux dérivés coumariniques, le Préviscan® n'est commercialisé qu'en France. Il s'agit de l'AVK très majoritairement prescrit en France avec 80% des patients traités.

D'après l'ANSM, les ventes d'AVK ont pratiquement doublé en dix ans entre 2000 et 2010 (7.6 millions de boîtes vendues en 2000 contre 13.8 millions en 2010), puis ont ensuite commencé à diminuer en même temps que l'apparition des AOD. L'évolution de l'utilisation des AVK suit la même tendance (en 2011, 1.1 millions de personnes étaient traitées par AVK), avec une hausse jusque 2012, puis une diminution depuis.

(2) Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ou Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO)

(1)(6)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)

A la différence des AVK, les AOD constituent une classe non homogène de médicaments anticoagulants, puisqu'ils possèdent deux cibles d'action différentes. De plus, le dosage et le nombre de prises quotidiennes varient pour un même anticoagulant selon l'indication et la population concernée. C'est une famille d'anticoagulants apparue récemment sur le marché (depuis 2008).

On distingue au sein des AOD, les médicaments anti-IIa appelés médicaments inhibiteurs directs de la thrombine (les « gatrans ») et les médicaments anti-Xa appelés médicaments inhibiteurs directs du facteur Xa (les « xabans »).



Figure 3 : AOD disponibles sur le marché en France.

Famille d'AOD	AOD	DCI	Dosage	Liste	Date de commercialisation
<b>Anti-IIa = Inhibiteurs directs de la thrombine</b>	<b>Pradaxa®</b> (gélules)	Dabigatran	75 mg	Liste 1	2008
			110 mg	Liste 1	2008
			150 mg	Liste 1	2008
<b>Anti-Xa = Inhibiteurs directs du facteur Xa</b>	<b>Xarelto®</b> (comprimés)	Rivaroxaban	10 mg	Liste 1	2009
			15 mg	Liste 1	2009
			20 mg	Liste 1	2009
	<b>Eliquis®</b> (comprimés)	Apixaban	2,5 mg	Liste 1	2012
			5 mg	Liste 1	2014
	<b>Lixiana®</b> (comprimés)	Edoxaban	10 mg	Pas encore commercialisé.	
30 mg					
60 mg					

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des AOD disponibles en France actuellement.

Depuis 2009 et leur mise sur le marché, les ventes de ces AOD ont largement augmenté : un million de DDJ (Doses Définies Journalières) en 2009 contre 117 millions de DDJ en 2013. Leur utilisation a parallèlement augmenté à partir de 2011, probablement grâce à l'extension de l'indication des AOD.

Par ailleurs, les AOD font actuellement l'objet d'une surveillance renforcée en France (liste EMA) et d'un Plan de Gestion de Risques (PGR) au niveau européen. Il s'agit principalement d'un suivi des accidents hémorragiques et des problèmes hépatiques.

On peut noter qu'en 2015, l'EMA (Agence Européenne du Médicament) a émis un avis positif en faveur d'un nouvel anticoagulant oral, l'Edoxaban (Lixiana®), un anti-Xa, dans le traitement de la TVP et de la FA. Précédemment, la FDA américaine avait déjà émis un avis positif. Il se pourrait donc que cet anticoagulant oral fasse un jour son apparition dans les officines en France.

## **b) Mécanismes d'action des anticoagulants oraux**

Les AVK et AOD se distinguent également du point de vue de leur mécanisme d'action. En effet, ils possèdent des cibles d'action différentes comme nous allons le voir.

### **(1) AVK**

(1)(6)(21)(22)(23)

Avant de revenir sur le mécanisme d'action des AVK, il est nécessaire de rappeler le rôle essentiel de la vitamine K dans la coagulation. Cette dernière intervient notamment dans la synthèse hépatique de quatre facteurs de coagulation (les facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs de la coagulation (les protéines C et S). La vitamine K est par ailleurs un cofacteur de la carboxylase, enzyme nécessaire à la gamma-carboxylation, autrement dit à la fixation des facteurs de coagulation sur les phospholipides des membranes cellulaires.

Les médicaments AVK vont agir de façon indirecte sur la coagulation en empêchant la réduction de la vitamine K (par inhibition d'une enzyme, l'époxyde réductase) et en la maintenant sous forme oxydée, c'est à dire sous sa forme inactive. La synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants est alors impossible, de même que la synthèse des protéines C et S inhibitrices de la coagulation. Les AVK diminuent donc le risque de formation de caillots sanguins, en rendant le sang plus fluide. Les trois AVK agissent selon ce même mécanisme d'action.

En outre, les AVK sont considérés comme des médicaments à faible marge thérapeutique. Cela implique que toute variation de leur concentration dans l'organisme peut potentiellement entraîner de graves effets indésirables (notamment de graves hémorragies). L'administration de la dose optimale d'AVK est donc primordiale. C'est ce qui explique l'importance de la surveillance biologique lors du traitement ainsi que la surveillance clinique et tous les signes d'un surdosage éventuel, comme nous le reverrons par la suite.

### **(2) AOD**

(1)(6)(7)(24)

Même si ce sont des anticoagulants oraux comme le sont les AVK, leur mécanisme d'action est différent. Tout d'abord, ils possèdent un effet anticoagulant direct, en agissant chacun sur une cible d'action bien précise.

Toutefois, les AOD possèdent deux cibles d'action distinctes (ce qui les différencie des AVK) :

- La thrombine (autrement dit le facteur IIa) : Le Dabigatran etexilate (Pradaxa®) est une prodrogue administrée par voie orale, rapidement transformée par hydrolyse en Dabigatran après absorption. Le Dabigatran ainsi formé possède une activité inhibitrice compétitive, sélective, rapide et réversible vis à vis de la thrombine libre ou liée au caillot.

- Le facteur Xa : Le Rivaroxaban (Xarelto®) et l'Apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs directs, hautement sélectifs du facteur Xa, administrés par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies extrinsèque et intrinsèque de la cascade de coagulation, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus.

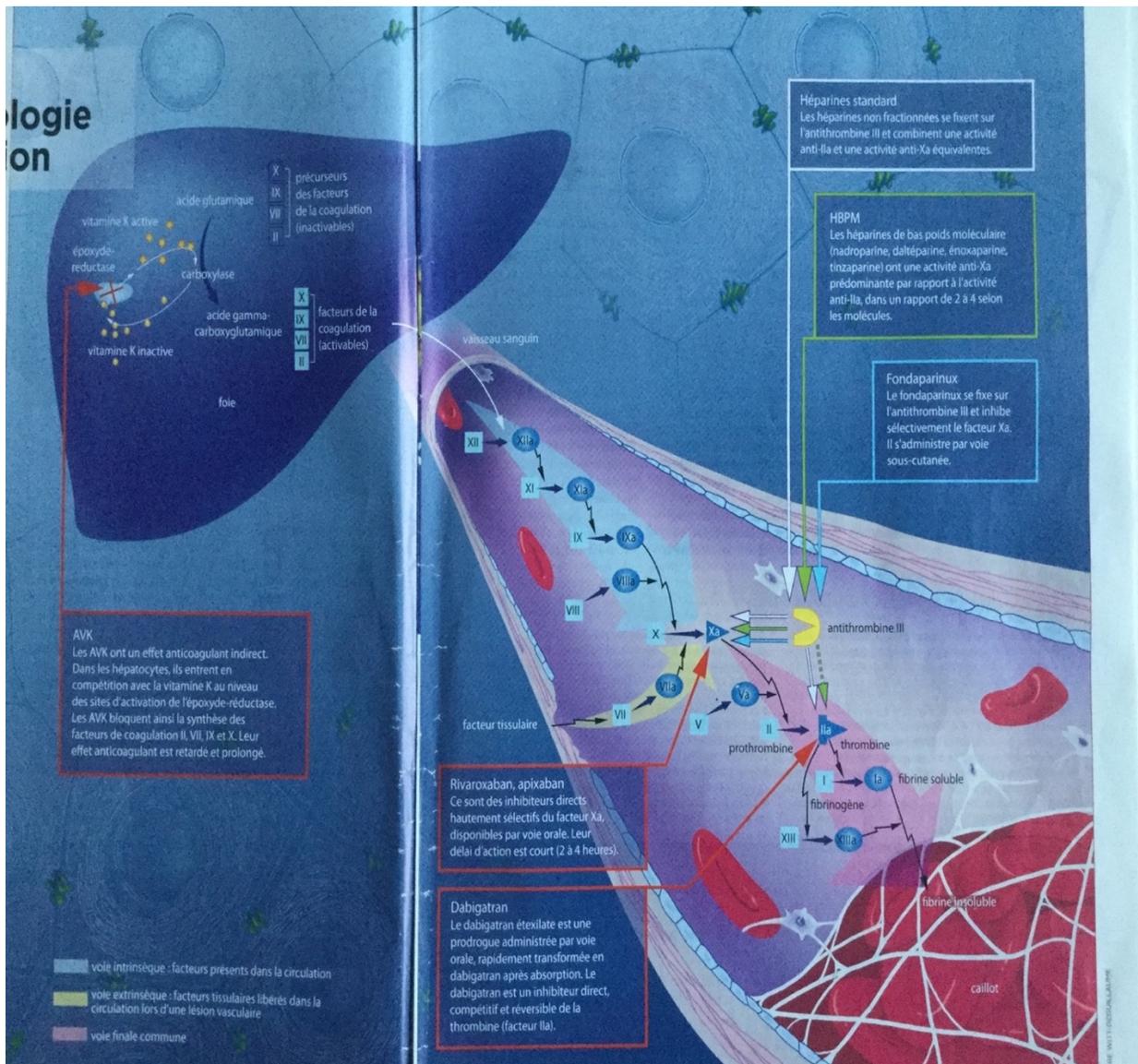


Figure 4 : Schéma récapitulatif du mécanisme de coagulation et des cibles d'action des anticoagulants oraux disponibles en France. (6)

### 3. AVK et AOD : Des profils pharmacocinétiques différents

(1)(6)(7)

#### a) AVK

(21)

On peut classer les AVK en plusieurs catégories selon leur nature, leur délai d'action ou leur demi-vie. Ainsi, on distingue les AVK à courte demi-vie, à savoir l'Acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®), des AVK à longue demi-vie, à savoir la Fluindione (Préviscan®) et la Warfarine (Coumadine®).

Les AVK sont tous caractérisés par un délai d'action relativement long pouvant varier entre 36 et 72 heures. Ils ne seront donc pas efficaces immédiatement, ce qui explique fréquemment l'utilisation temporaire d'un anticoagulant par voie parentérale en attendant l'efficacité de l'AVK instauré. Leur durée d'action est également longue (entre 2 et 4 jours selon l'AVK).

Par ailleurs, il existe une importante variabilité inter et intra individuelle, ce qui explique la nécessité d'une surveillance très étroite et d'adapter la posologie individuellement en fonction des résultats biologiques.

	Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol	
Paramètres PK	<b>Absorption</b> Biodisponibilité Tmax	Rapide	Rapide	Rapide Importante (60 %) 2-3h
	<b>Variabilité</b> Intra/interindividuelle	Importante	Importante	Importante
	<b>Distribution</b> Volume distribution (Vd) Liaison protéines plasmatiques Passage placenta/lait maternel	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Vd = 0,16 à 0,22 L/kg  Oui
	<b>Métabolisme</b>	Forme libre uniquement	Forme libre uniquement	
	Principales voies	Induction enzymatique	Induction enzymatique	CYP450 2C9 CYP1A2 CYP2C19
	Métabolites	Inactifs	Inactifs	Inactifs
	Interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Nombreuses	Nombreuses	Nombreuses
	<b>Élimination</b>	Rénale Directe ou après métabolisation	Rénale Directe ou après métabolisation	60 % rénale - 29 % fécale Surtout après métabolisation
	t <sub>1/2 vie</sub>	31h	35-45h	8-11h
	<b>Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition</b>	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale

Figure 5 : Caractéristiques pharmacocinétiques des AVK disponibles en France. (1)

## b) AOD

Comme nous l'avons déjà évoqué, les AOD constituent une classe non homogène de médicaments. Ceci est également valable en terme de caractéristiques pharmacocinétiques.

L'une des différences majeures avec les AVK est le fait que les AOD agissent beaucoup plus rapidement que les AVK et ne nécessitent pas d'instaurer une anticoagulation par voie parentérale dans l'attente de leur efficacité. Leur durée d'action est elle-aussi beaucoup plus courte que les AVK.

Nous évoquerons successivement Pradaxa®, puis Xarelto® et Eliquis®, les caractéristiques de chacun étant différentes.

### (1) Pradaxa®

(1)(7)(24)

Comme nous l'avons vu précédemment, l'éthéxilate de Dabigatran est une prodrogue sans activité pharmacologique, rapidement convertie en Dabigatran actif par hydrolyse sous l'action d'enzymes (estérases et carboxyl-estérases microsomales). L'administration par voie orale sous forme de pro-médicament s'explique par le fait que le Dabigatran possède une mauvaise absorption intestinale. L'éthéxilate de Dabigatran est donc administré dans des gélules en association avec de l'acide tartrique, permettant de former un environnement acide et rendant ainsi son absorption indépendante du pH gastrique. Cette prodrogue est un substrat des protéines de transport transmembranaire de type P-gp (glycoprotéines P) qui régulent sa concentration plasmatique. Cela explique des interactions médicamenteuses que nous verrons ultérieurement.

La demi-vie du Dabigatran est de 12 à 17 heures chez un sujet sain. Le métabolisme est hépatique, mais sans intervention du cytochrome P450. L'élimination du Dabigatran est essentiellement rénale sous forme active (80 à 85%), ce qui explique sa contre-indication selon le degré d'insuffisance rénale. En effet, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la demi-vie est augmentée et peut atteindre 27 heures.

### (2) Xarelto® et Eliquis®

(1)(7)(24)

Ce sont des médicaments administrés sous une forme directement active.

Le Xarelto® est le seul AOD dont la biodisponibilité est dépendante de l'alimentation : en effet, la prise au moment du repas permet une augmentation de la biodisponibilité. Xarelto® et Eliquis® sont eux aussi des substrats de P-gp, d'où l'existence d'interactions médicamenteuses.

La demi-vie du Xarelto® est de 5 à 9 heures chez un sujet jeune et de 11 à 13 heures chez un sujet âgé. Celle de Eliquis® est de 12 heures.

Le métabolisme de ces AOD est hépatique avec intervention du cytochrome P450 3A4. Leur élimination est rénale et fécale, avec des proportions différentes selon l'AOD.

	<b>Dabigatran Anti-IIa direct</b>	<b>Rivaroxaban Anti-Xa direct</b>	<b>Apixaban Anti-Xa direct</b>
<b>Prodrogue</b>	Oui Dabigatran etexilate	Non	Non
<b>Absorption</b>	<b>Faible</b>	<b>Importante</b>	<b>Modérée</b>
Biodisponibilité	6,5 %	<b>Alimentation/dose dépendante</b> < 15 mg : 80-100 % ≥ 15 mg : 66 % à jeun 100 % avec nourriture	50 %
Influence de la nourriture	Pas d'effet sur biodisponibilité T <sub>max</sub> retardé de 2 heures <b>Prise possible au cours ou en dehors des repas</b>	≥ 15 mg : Biodisponibilité + 39 % <b>Prise au cours des repas uniquement</b> < 15 mg : <b>Prise possible au cours ou en dehors des repas</b>	Pas d'effet sur biodisponibilité <b>Prise possible au cours ou en dehors des repas</b>
Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé	Si ouverture de la gélule : biodisponibilité + 75 % <b>Ne pas ouvrir/croquer les gélules</b>	Pas d'influence <b>Peut être écrasé/mêlé à repas liquide (compote, eau) et administré par sonde gastrique</b>	
<b>Variabilité</b> intra-individuelle			20 %
interindividuelle		30-40 % 70 % après une prise post-opératoire	30 %
<b>Distribution</b>			
Volume Distribution	60-70 litres	50 litres	21 litres
Liaison protéines plasmatiques	34-35 %	92-95 %	87 %
<b>Métabolisme</b>	<b>Très faible</b>	<b>Important</b>	<b>Important</b>
Métabolites	Actifs	Inactifs	Inactifs
Principales voies	Conjugaison Substrat de la P-gp	CYP3A4 Substrat de la P-gp	CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Principales interactions médicamenteuses d'origine métabolique	<b>Inhibiteurs/inducteurs/substrats P-gp</b>	<b>Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp</b>	<b>Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp</b>
<b>Élimination</b>	<b>85 % rénale directe</b> (sous forme inchangée)	<b>2/3 après métabolisation</b> <b>1/3 rénale directe</b>	<b>Surtout fécale</b> <b>Après métabolisation</b>
Élimination rénale	+++ 85 % de la dose absorbée, soit 4 % de la dose administrée	++ 33 % sous forme inchangée 33 % sous forme de métabolites	+ 14 % de la dose administrée, soit 27 % de la dose absorbée
Élimination fécale	- 6 % de la dose absorbée	+ 33 % sous forme de métabolites	++ 25 % de la dose administrée sous forme de métabolites, soit 50 % de la dose absorbée
<b>Principaux paramètres PK</b>			
t <sub>1/2 vie</sub>	12-14h Prolongée si insuffisance rénale	5-9h chez sujets jeunes 11-13h chez sujets âgés	12h
T <sub>max</sub>	0,5-2h après la prise 6h après une prise post-opératoire	2-4h après la prise	3-4h après la prise
T <sub>min</sub>	12-24h après la prise	16-24h après la prise	12-24h après la prise
Principaux facteurs d'augmentation de l'ASC*	Insuffisance rénale Age Petit poids Femmes	Insuffisance rénale Age Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Age Petit poids
<b>Hémodialyse</b>	<b>Possible</b> Diminution de l'ASC de 50-60 %	<b>Non dialysable</b>	<b>Peu efficace</b> Diminution de l'ASC de 50-60 %

Figure 6 : Caractéristiques pharmacocinétiques des AOD disponibles en France. (1)

## **B. Les médicaments anti-Vitamines K**

Ces médicaments sont très anciens : à titre indicatif, rappelons que le Préviscan® a obtenu l'AMM en 1988 ! Cette classe de médicaments a plus de 20 ans maintenant, ce qui explique que nous avons un certain recul vis à vis de leur utilisation et des risques.

### **1. Indications des AVK**

(6)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(21)(23)(25)(26)

Contrairement aux AOD, les indications des AVK sont les mêmes quelque soit l'AVK utilisé et la posologie journalière.

On distingue quatre grandes indications en pratique :

- Prévention des complications thromboemboliques en cas de cardiopathies emboligènes, notamment de certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), de certaines valvulopathies mitrales et de prothèses valvulaires surtout mécaniques.
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués, en relais de l'héparine.
- Traitement et prévention des récurrences, en relais de l'héparine, des TVP (Thromboses Veineuses Profondes) et de l'EP (Embolie Pulmonaire).
- On peut noter que l'utilisation des AVK est possible dans la prévention des thromboses sur cathéter afin d'éviter que le cathéter ne se bouche, mais cette utilisation n'est pas recommandée officiellement.

#### **a) Traitement et prévention des récurrences de thromboses veineuses**

(6)(7)

Dans le cadre de la prise en charge de la MTEV (Maladie ThromboEmbolique Veineuse), un traitement anticoagulant doit rapidement être mis en place.

Deux cas de figure peuvent se présenter :

- Dans un premier temps, un traitement par héparine (HBPM ou HNF) ou éventuellement par Arixtra® est mis en place rapidement à une posologie curative. Cela permettra une action immédiate. Dans un second temps, un relai précoce par AVK est instauré. En général, l'AVK est administré pour la première fois à J0 ou J1, l'objectif étant d'obtenir une anticoagulation efficace par l'AVK dès le cinquième jour (délai pouvant dans certains cas être augmenté à 10 jours). L'arrêt de l'héparine est décidé lorsque deux INR consécutifs réalisés à 24 heures d'intervalle se situent dans la zone thérapeutique cible. Dans le cas de la MTEV, cette zone thérapeutique cible correspond à un INR compris entre 2 et 3.

Par ailleurs, la durée de traitement dépend des facteurs de risques présents chez le patient, en distinguant notamment s'ils sont transitoires (chirurgie, immobilisation prolongée, voyage prolongé...) ou permanents (anomalie de la coagulation, syndrome des antiphospholipides appelé SAPL...). En fonction des facteurs de risques présents, la durée de traitement est alors déterminée.

- **Contexte clinique déterminant la durée de traitement anticoagulant**

Facteurs		Risque annuel de récurrence après arrêt d'un traitement de 3 mois	Durée de traitement recommandée	Grade de recommandation
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire	- chirurgie, - immobilisation prolongée ≥ 3 jours, - fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois	Faible (3%)	3 mois	Grade A
MTEV avec facteur de risque persistant majeur	- cancer en cours de traitement, - syndrome des anti-phospholipides	Elevé (9%)	≥ 6 mois, prolongé tant que le facteur persiste	Accord professionnel
MTEV idiopathique	- absence de facteur déclenchant majeur - absence de facteur de risque persistant majeur	Elevé (9%)	≥ 6 mois	Grade B

Figure 7 : Facteurs de risques déterminant la durée de traitement anticoagulant dans le cadre d'une MTEV (selon l'ANSM).

- Depuis quelques années, en l'absence de contre-indication, une prise en charge par AOD peut être mise en place tout de suite lors d'une MTEV, permettant d'éviter le recours temporaire à un anticoagulant injectable. Jusqu'à récemment, un seul AOD possédait l'AMM en France pour le traitement d'une TVP aiguë sans EP et pour la prévention au long cours de la MTEV : le Xarelto®. Nous reverrons ultérieurement la posologie à respecter dans ces circonstances. L'Eliquis® a désormais également l'AMM dans la prise en charge des TVP et EP et la prévention de leur récurrence, selon un schéma posologique bien précis que nous verrons également. Par contre, le Pradaxa® ne possède pas l'AMM pour cette indication.

Les études ont montré une efficacité aussi importante dans cette indication du Xarelto® par rapport aux AVK (nous reviendrons ultérieurement sur les critères de choix de l'utilisation de l'une ou l'autre des deux classes thérapeutiques).

**b) Prévention du risque embolique chez les patients présentant une FA (Fibrillation Auriculaire)**

(6)(7)(27)

La Fibrillation Auriculaire ou Atriale est un trouble du rythme cardiaque, caractérisé par une tachycardie irrégulière née dans l'oreillette. Cela touche 2% de la population adulte, et plus de 8% des patients de plus de 80 ans. L'une des conséquences de ce trouble est un risque de thrombose et d'embolie, notamment un risque d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral). La FA serait responsable de plus d'un AVC sur cinq. Différents facteurs pré-disposants existent tels qu'une HTA (Hypertension Artérielle), une hypertrophie ventriculaire gauche, une insuffisance cardiaque, des valvulopathies mitrales ou encore un diabète. Des facteurs transitoires peuvent également intervenir, comme par exemple une hyperthyroïdie ou une hypokaliémie.

Dans le cadre de la prévention du risque d'AVC, un score prédictif appelé CHA2DS2-VASc, est utilisé. Il permet d'évaluer le risque embolique individuel du patient :

- C = Dysfonction du ventricule gauche ou insuffisance cardiaque = Score 1 (soit 1 point).
- H = HTA = Score 1 (soit 1 point).
- A2 = Age supérieur ou égal à 75 ans = Score 2 (soit 2 points).
- D = Diabète = Score 1 (soit 1 point).
- S2 = AVC/AIT/Embolie = Score 2 (soit 2 points).
- V = Maladie Vasculaire = Score 1 (soit 1 point).
- A = Age entre 65 et 74 ans = Score 1 (soit 1 point).
- Sc = Sexe féminin = Score 1 (soit 1 point).

Le score maximum de CHA2DS2-VASc est de 9.

Le traitement antithrombotique proposé est fonction du score obtenu :

- Score de 0 : Aucun traitement antithrombotique. Il s'agit d'un patient homme ou femme de moins de 65 ans avec FA idiopathique et sans facteur de risque.
- Score de 1 : Un traitement anticoagulant oral par AVK ou un inhibiteur direct de la thrombine (Dabigatran) ou inhibiteur direct du FXA (Rivaroxaban ou Apixaban) doit être envisagé, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient.
- Score supérieur ou égal à 2 : Un traitement anticoagulant par AVK (avec un INR cible entre 2 et 3) est mis en place ou par Dabigatran ou Rivaroxaban ou Apixaban sauf CI.

Avant toute instauration de traitement antithrombotique, le risque hémorragique doit être discuté selon une balance bénéfices/risques, à l'aide du score HAS BLED :

- H = Hypertension = score 1.
- A = Fonction rénale ou hépatique anormale (1 point pour chaque) = score 1 ou 2.
- S = AVC = score 1.
- B = Hémorragie = score 1.
- L = INR labile = score 1.
- E = Age supérieur à 65 ans = score 1.
- D = Drogue ou alcool (1 point pour chaque) = score 1 ou 2.

Le score maximal est de 9. Lorsque ce score est supérieur ou égal à 3, il n'y a pas de CI à l'utilisation d'un anticoagulant, mais cela impose de tenter de réduire au maximum les facteurs de risques hémorragiques.

### **c) Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués**

(21)

Les AVK ne sont plus beaucoup utilisés dans cette indication. Toutefois, ils peuvent être utilisés lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire gauche majeure ou en cas d'anévrisme. Dans ces cas-là, l'INR cible doit être compris entre 2 et 3.

## **d) Autres indications**

Parmi les autres indications possibles, on note surtout l'utilisation dans la prévention des événements thromboemboliques chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques. Le traitement anticoagulant choisi sera fonction de différents critères tels que par exemple le type de prothèse, les autres facteurs de risque emboliques associés... Lorsque les AVK sont utilisés dans cette indication, l'INR recherché doit se situer entre 3 et 4,5.

## **2. Posologie et administration des AVK**

(1)(6)(22)(25)(28)

### **a) Une posologie strictement individuelle**

Aucune dose de charge ne doit être utilisée en pratique, celle-ci étant inutile et dangereuse.

L'adaptation posologique est très importante lors d'un traitement par AVK. Elle doit être strictement individuelle en raison d'une importante variabilité interindividuelle et doit toujours être adaptée à la surveillance biologique par l'INR (notion que nous verrons par la suite).

Lors de l'instauration du traitement, classiquement, les posologies habituelles suivantes sont instaurées et sont ensuite adaptées aux résultats d'INR :

- Pour les AVK dérivés coumariniques :
  - Acénocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®) : La dose initiale est de 4 mg, puis l'ajustement se fait par palier(s) de 1 mg.
  - Warfarine (Coumadine®) : La dose initiale est de 4 ou 5 mg, puis est ensuite ajustée par palier(s) de 1 mg.
- Pour les AVK dérivés de l'indanedione, autrement dit Fluindione (Préviscan®) : La posologie de 20 mg par 24 heures est en général utilisée à l'initiation du traitement, puis est ensuite adaptée par palier(s) de 5 mg.

Les doses sont donc adaptées par quart et moitié de comprimé.

Toutefois, il faut noter que ces posologies « habituelles » sont souvent utilisées en pratique, mais sont également adaptées selon le profil du patient. De cette façon, chez les patients de plus de 75 ans (plus sensibles aux AVK) ou de plus de 65 ans polypathologiques, la posologie d'initiation est diminuée de moitié.

Par ailleurs, les AVK ne peuvent être instaurés qu'après élimination de toute CI, ainsi qu'après évaluation du statut rénal et hépatique du patient.

La durée de traitement est variable selon les cas : elle peut être de quelques mois (par exemple dans le cas des phlébites, elle peut être de 3 à 6 mois), comme elle peut être à vie.

### **b) Mode d'administration et moment de prise des AVK**

(29)

Quelque soit l'AVK, le traitement doit être pris en une seule fois tous les jours, de préférence à heure fixe, pendant ou en dehors des repas. On peut noter toutefois une

exception à cette prise unique quotidienne, le Sintrom®, qui peut être pris en 1 ou 2 prises (la prise matin et soir est donc possible).

L'AVK est administré le soir, de façon à pouvoir adapter la posologie dès réception des résultats de l'INR réalisé le matin même. Le patient peut ainsi avoir une posologie qui varie en alternance sur deux voire parfois trois jours. Dans ces cas-là et plus particulièrement s'il s'agit de sujets âgés, on s'assurera que le patient ait bien compris son propre schéma posologique.

Le patient doit également connaître l'attitude à adopter en cas d'oubli de prise. En effet, toute dose oubliée peut être prise dans un délai de huit heures suivant l'heure habituelle de prise. Par contre, si ce délai de huit heures est dépassé, la prise oubliée doit être sautée. Dans tous les cas, il ne faudra jamais que le patient double la dose suivante pour rattraper la dose précédente oubliée. Il est également nécessaire que le patient précise au laboratoire d'analyses médicales lors de l'INR suivant, qu'il y a eu un oubli et un saut de prise.

Une vigilance supplémentaire devra être employée lorsque le patient utilise un pilulier au quotidien. Les fractions de comprimés (quart ou moitié) ne doivent pas être conservées en mélange avec d'autres médicaments, mais doivent être gardées ensemble. Dans le cadre de la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse, des signalements de confusion entre les comprimés blancs en forme de trèfle de Préviscan® et d'autres comprimés de médicaments à visée cardiovasculaire avaient été reçus par l'ANSM. C'est pour cela que depuis le 13 avril 2015, les comprimés de Préviscan® dispensés en officine sont désormais de couleur rose et non plus blanche, de façon à permettre une meilleure identification des comprimés et diminuer le risque de confusion : seul un colorant a été ajouté, l'oxyde de fer rouge, le dosage et l'action du médicament restent identiques.

### **c) Carnet de suivi et carte patient**

Différents outils ont été développés ces dernières années afin de lutter contre le risque d'erreurs médicamenteuses chez les patients traités par AVK.

Dans ce contexte, il existe un carnet de suivi du patient AVK. Ce carnet, que le pharmacien doit remettre au patient lors de la première délivrance, est destiné à prévenir le risque iatrogène des AVK. Il comporte les règles de bon usage des AVK, avec notamment un rappel de toutes les notions importantes à connaître par le patient : surveillance du traitement, moment de prise, attitude à adopter en cas d'oubli de prise, risques du traitement, ainsi qu'une rubrique regroupant les « points importants à connaître ». Le carnet doit être rempli par le patient : après identification du patient, de l'AVK utilisé, de l'indication dans le cas de ce patient et de l'INR cible, le patient doit ensuite remplir à chaque contrôle d'INR le résultat, la date, la posologie de l'AVK, les éventuelles remarques ainsi que la date du prochain INR prévu. Tout oubli éventuel de dose doit également être noté dans ce carnet de suivi.

Par ailleurs, ce carnet comporte également une carte détachable. Le patient doit remplir cette carte et la conserver dans son portefeuille. Ce document est à proposer aux patients, d'autant que 55% des patients sous AVK n'auraient pas de carnet de suivi.

Ces documents sont fournis gratuitement par le Cespharm (commande sur leur site internet).

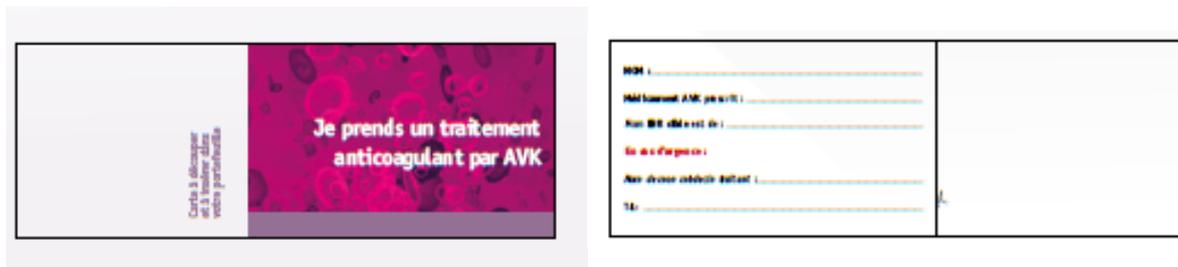


Figure 8 : Carte patient AVK (site de l'ANSM, Cespharm).  
Le carnet patient se trouve en annexe 1.

### 3. L'INR, outil biologique indispensable à la surveillance du traitement

#### a) Définition et rôle de l'INR

(1)(6)(7)(21)(26)

L'INR, International Normalized Ratio, correspond au test biologique essentiel à la surveillance d'un traitement par AVK. Il s'agit d'un mode d'expression du test de coagulation appelé TQ (Temps de Quick) ou TP (Taux de Prothrombine). Le TP est sensible à la diminution de trois des quatre facteurs de coagulation vitamine K dépendants, les facteurs II, VII et X. La baisse du facteur IX induite par les AVK n'est donc pas prise en compte par l'INR. Le taux d'INR ainsi calculé permet notamment de pallier aux grandes variabilités du TP entre les différents laboratoires d'analyses médicales ; en effet, le TQ et le TP sont dépendants du type de thromboplastine utilisée. La formule de calcul de l'INR tient également compte d'un Index International de Sensibilité (ISI) :  $INR = (TQ \text{ du patient} / TQ \text{ normal})^{ISI}$ .

L'INR mesure donc le temps de coagulation d'un patient et le compare à celui d'un sujet non traité par AVK. En pratique, seul l'INR doit être utilisé dans la surveillance du traitement par AVK. Une fois la valeur de l'INR connue, cela permet ensuite d'adapter la posologie de l'AVK.

#### b) Valeur d'INR cible

(1)(6)(7)(21)(26)(28)

Chez un sujet normal non traité par AVK, l'INR doit être inférieur à 1.2.

La valeur cible d'INR chez un patient traité par AVK est fonction de l'indication. Dans la plupart des cas, l'INR cible est de 2.5, avec une fourchette allant de 2 à 3. Lorsque la valeur ne se situe pas dans cette fourchette, il existe pour le patient un risque thrombotique dû à une anticoagulation insuffisante si l'INR est inférieur à 2 ou un risque hémorragique dû à un excès d'anticoagulation si l'INR est supérieur à 3.

Cependant, lorsque les AVK sont utilisés dans le cas de certaines valvulopathies (par exemple pour les valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires mécaniques, ou en cas de SAPL), l'INR cible est de 3.7 avec une fourchette de 3 à 4.5.

Globalement, le patient doit toujours connaître la fourchette dans laquelle doit se trouver son INR. Cette fourchette cible doit être inscrite dans le carnet de suivi AVK et

doit également être précisée au laboratoire réalisant le dosage de l'INR. Idéalement, il est conseillé que l'INR soit contrôlé à chaque fois par le même laboratoire. Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à une hausse sensible du risque hémorragique.

En cas d'INR en dehors de la zone cible, le patient doit prendre contact avec son médecin afin d'ajuster la posologie.

### **c) Rythme et fréquence des contrôles d'INR**

(1)(6)(7)(21)(28)(30)

Le dosage de l'INR s'effectue par prise de sang, le matin de préférence. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

#### **(1) A l'instauration du traitement**

Avant l'instauration du traitement, un bilan d'hémostase doit être réalisé (TP, TQ et TCA), dans le but de mettre en évidence d'éventuels troubles de l'hémostase (pouvant entraîner une CI au traitement) et d'adapter encore mieux la posologie initiale du traitement.

Une fois le traitement initié, le premier contrôle d'INR doit être réalisé après la troisième prise d'AVK, autrement dit le matin du quatrième jour du traitement. Ce contrôle effectué à 48 heures +/- 12 heures (pour respecter ainsi le délai d'action des AVK) permettra en effet de détecter une éventuelle hypersensibilité individuelle. Lors de ce contrôle, en cas d'INR supérieur à 2, cela signifie qu'il existe un surdosage avant même l'obtention de l'équilibre et qu'il faut donc réduire la posologie.

Par la suite, le second contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, dans le but d'apprécier l'efficacité anticoagulante. En général, ce deuxième contrôle est fait entre 3 et 6 jours après le premier (fréquemment contrôles à 48 heures d'intervalle au début). Le traitement parentéral anticoagulant parallèle est poursuivi et ne sera stoppé que lorsque deux résultats d'INR consécutifs se trouvent dans la fourchette cible.

#### **(2) Ensuite**

Les contrôles d'INR sont par la suite réalisés tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif : une fois par semaine pendant trois semaines. Dans tous les cas, une fois le traitement équilibré, l'intervalle maximal pouvant s'écouler entre deux contrôles d'INR est d'un mois. Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être effectué trois jours après la modification de posologie puis les contrôles sont ensuite répétés jusqu'à stabilisation de l'INR (soit une à deux fois par semaine).

Il est également important pour les patients de comprendre que la posologie étant strictement individuelle, le rythme des contrôles biologiques l'est lui aussi. Pour certaines personnes, l'équilibre sera obtenu rapidement, mais pour d'autres, cela peut nécessiter plusieurs semaines.

#### Situations particulières :

Toute situation susceptible d'entraîner une variation de l'INR (introduction ou retrait d'un médicament, fièvre, déshydratation, décompensation cardiaque...) ou toute situation pouvant traduire un éventuel déséquilibre du traitement (présence de sang dans les urines ou dans les selles, vomissements de sang, épistaxis, pâleur, fatigue...)

doit être accompagnée d'un contrôle biologique afin de mettre en évidence un éventuel déséquilibre et d'adapter la posologie si nécessaire.

(3) Evaluation de la qualité du traitement chez les patients sous AVK

(1)(7)

Il est possible de déterminer le pourcentage de temps passé dans la zone thérapeutique de l'INR, c'est à dire dans la fourchette d'INR. On peut parler de TTR (Time in Therapeutic Range) : on peut évoquer une bonne qualité de traitement lorsque ce pourcentage atteint 70%.

Or, il a été démontré dans certaines études de suivis, que cet indice n'atteint pas 70% mais reste largement inférieur. Cela signifie donc que plus d'un tiers du temps du traitement est associé à un risque thrombotique ou hémorragique.

Pour aider également à évaluer la qualité de ce traitement, les résultats d'INR doivent être inscrits par le patient dans son carnet de suivi. Cela permet un meilleur suivi des contrôles biologiques. Il faut donc leur proposer lors de la dispensation à l'officine la remise de ce carnet si besoin et leur rappeler les bénéfices à utiliser ce carnet.

#### d) Autres paramètres biologiques à évaluer

(1)

A l'instauration du traitement et au cours du traitement, outre un bilan d'hémostase (TP, TQ et TCA), les fonctions rénales et hépatiques doivent également être mesurées. En effet, les AVK sont contre indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère et sont déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère.

#### e) Dispositifs d'automesure d'INR disponibles sur le marché

(6)(30)(31)

Différents dispositifs d'automesure de l'INR sont disponibles en officine depuis 2008 : le CoaguChek XS® (laboratoire ROCHE diagnostics) et l'INRatio2® (société ALERE). Ils sont inscrits sur la LPPR au tarif de 1136€. Ils fonctionnent comme des lecteurs de glycémie : le patient utilise un système de lancettes pour se piquer sur le côté du doigt, puis dépose la goutte de sang sur une bandelette réactive. Le résultat s'affiche après quelques instants sur l'écran de l'appareil. Ces appareils sont très coûteux.



Figure 9 : Dispositif d'automesure de l'INR (appareil et lancettes): Le CoaguChek® .



Figure 10 : Dispositif d'automesure de l'INR : L'INRatio2®.

Ils doivent être prescrits par un service spécialisé de cardiologie ou de pédiatrie et ne sont remboursables par la sécurité sociale que chez les enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours, suite à l'avis favorable de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) depuis 2008. Ils présentent chez cette population très restreinte (entre 500 et 1 000 enfants sont traités par AVK en France) un avantage en raison de la difficulté de réalisation des prélèvements. La HAS précise également que l'éducation thérapeutique des enfants et de leurs parents à l'utilisation de ces appareils doit être réalisée en milieu hospitalier.

Il n'y a aucune prise en charge pour les patients adultes (selon les recommandations de la HAS).

#### **4. Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK**

##### **a) Signes cliniques à surveiller lors du traitement**

(1)(26)

Différents signes cliniques seront à surveiller que ce soit lors d'un traitement par AVK ou AOD. Les patients doivent être sensibilisés sur l'importance de la surveillance de l'apparition éventuelle de ces signes tout au long de leur traitement. Il faut surtout surveiller les éventuels saignements :

- Saignements externes : Saignements des gencives, épistaxis, hémorragie conjonctivale (se manifestant par un oeil rouge), présence de sang dans les urines, règles anormalement abondantes, apparition d'hématomes, présence de sang rouge dans les selles, selles noires pouvant traduire la présence de sang digéré, vomissements de sang, saignement d'une plaie qui ne cesse pas.
- Signes pouvant laisser penser à un éventuel saignement interne : Asthénie inhabituelle, pâleur, polypnée, céphalées ne cédant pas au traitement, malaise inexpliqué...

Ces signes cliniques peuvent suggérer un déséquilibre du traitement AVK. Devant la présence de ces signes, il faut contacter son médecin.

##### **b) Recommandations officielles en cas de surdosage en AVK**

(1)(7)(32)

En cas d'INR supérieur à la zone thérapeutique, le patient est en surdosage. Dans ces cas-là, il doit contacter son médecin pour adapter la posologie. Les AVK possèdent un antidote connu, la vitamine K, qui peut être administrée selon le degré de surdosage. La posologie et le mode d'administration, ainsi que la prise en charge ambulatoire ou

hospitalière dépendent de l'importance du surdosage et de la valeur de l'INR mesuré. La HAS a établi les recommandations à suivre devant un surdosage.

(1) Surdosage asymptomatique

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 $\geq 3$ (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▀ Pas de saut de prise</li> <li>▀ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<del> </del>
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▀ Saut d'une prise</li> <li>▀ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▀ Pas de saut de prise</li> <li>▀ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▀ Arrêt du traitement</li> <li>▀ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▀ Saut d'une prise</li> <li>▀ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▀ Arrêt du traitement</li> <li>▀ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▀ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

Figure 11 : Recommandations de la HAS en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave chez un patient sous AVK. (32)

On privilégie la prise en charge ambulatoire si la situation le permet. Si besoin, l'hospitalisation sera préférée, si le patient présente un ou plusieurs facteurs de risques hémorragiques. Les mesures nécessaires sont prises en fonction de la valeur de l'INR mesuré, puis l'INR est à nouveau contrôlé le lendemain. S'il reste supérieur, les mesures correctrices restent valables et sont reconduites.

## (2) Surdosage symptomatique

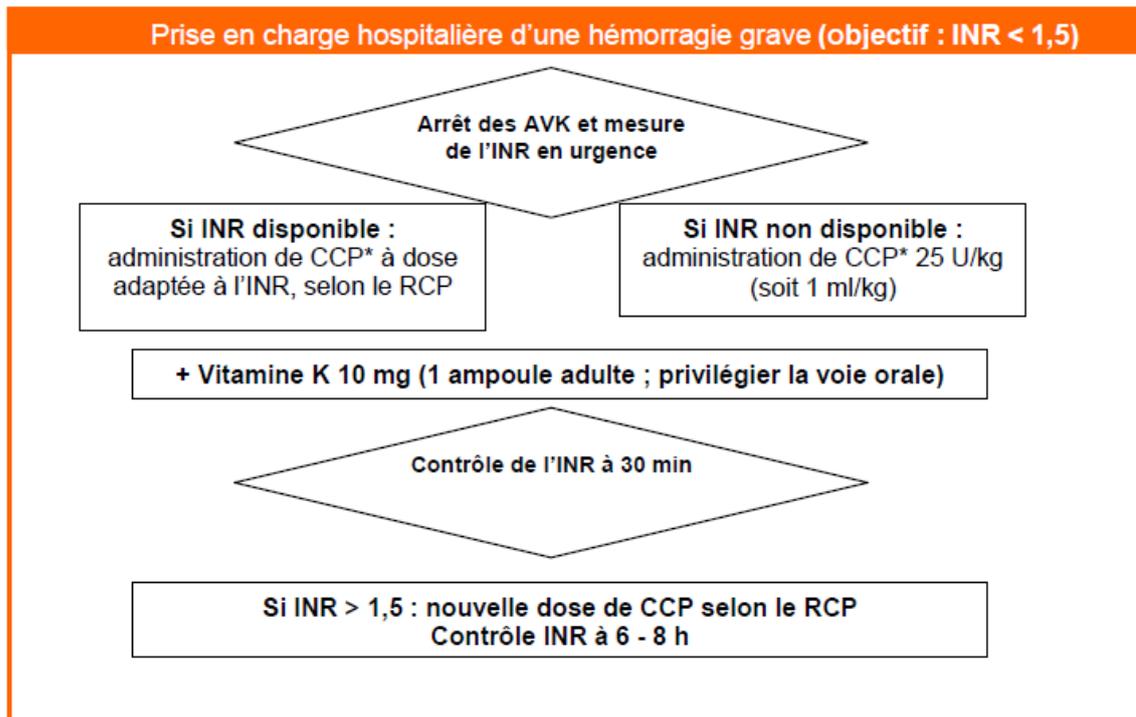


Figure 12 : Recommandations de la HAS en cas d'hémorragie grave chez un patient sous AVK. (32)

Selon la HAS, une hémorragie sera dite grave lorsque des critères de gravité sont présents, tels que l'abondance du saignement, la localisation (pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel), la nécessité de transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.

Dans le cas d'un surdosage associé à une hémorragie grave, la vitamine K (par voie orale ou intraveineuse) sera associée à l'administration en urgence de CCP (Concentré de Complexe Prothrombinique) aussi appelé PPSB (Kanokad®) et ce quelque soit la valeur de l'INR.

### 5. Conduite à tenir en cas de chirurgie, acte invasif ou en situation d'urgence chez un patient traité par AVK

Certaines situations nécessitent un arrêt momentané du traitement AVK. Ces situations peuvent être programmées ou au contraire imprévues. Elles peuvent se présenter à l'officine, lorsque le patient doit par exemple passer un examen endoscopique ou subir une intervention programmée. Nous allons donc voir quel doit être le protocole adopté selon la situation.

**a) En cas d'actes invasifs responsables de faibles saignements**

(32)

Certains actes invasifs sont responsables de saignements de faible intensité et facilement contrôlés. Ces gestes peuvent donc être réalisés sans nécessité d'interrompre le traitement AVK en cours :

- Chirurgie cutanée
- Chirurgie de la cataracte
- Actes rhumatologiques à faible risque de saignement
- Certains actes de chirurgie bucco-dentaire
- Certains actes d'endoscopie digestive

Cependant, un contrôle de l'INR doit tout de même être effectué avant l'acte invasif, de façon à contrôler qu'il se situe bien dans la fourchette thérapeutique cible.

**b) En cas d'actes programmés nécessitant l'arrêt du traitement AVK**

(1)(32)

Dans tous les cas, avant l'intervention, l'INR devra être inférieur à 1.5 (ou 1.2 en cas de neurochirurgie).

On distingue deux conduites différentes à tenir en fonction de l'indication de l'AVK et du contexte du patient :

- Si l'AVK est indiqué pour une ACFA (Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire) sans antécédent d'embolie ou pour une MTEV à risque modéré : L'arrêt de l'AVK devra être réalisé sans relais préopératoire par héparine. Le traitement AVK sera repris dans les 24 à 48 heures après l'intervention ou si ce n'est pas possible, un traitement par héparine à dose curative (à partir de la 6ème heure postopératoire) sera instauré à condition que le risque hémorragique soit contrôlé.
- Si l'AVK est indiqué pour une ACFA avec antécédent d'embolie ou pour une MTEV à haut risque (c'est à dire lors d'une TVP et/ou EP datant de moins de 3 mois, ou lors d'une MTEV idiopathique récidivante) : L'arrêt de l'AVK devra être réalisé avec un relais préopératoire par héparine à dose curative. En général, selon la situation du patient, une HNF (avec un schéma à 2 ou 3 injections par jour) ou une HBPM (avec un schéma curatif à 2 injections par jour) est utilisée. Le traitement AVK sera repris dans les 24 à 48 heures suivant l'intervention, ou si ce n'est pas possible, un traitement par héparine à dose curative sera mis en place (à partir de la 6ème heure postopératoire) à condition que le risque hémorragique soit contrôlé.

Le relais préopératoire doit se réaliser de la façon suivante :

- Arrêt de l'AVK 5 jours avant l'intervention.
- Relais par héparine à dose curative si nécessaire (selon la situation comme expliqué précédemment) : Introduction de l'héparine 24 ou 48 heures après la dernière prise de l'AVK (24 heures s'il s'agit du Sintrom®, 48 heures s'il s'agit du Préviscan® ou de la Coumadine®).
- Dosage de l'INR tous les jours.

- Mesure de l'INR la veille de l'intervention (si besoin, de la vitamine K per os sera administrée). Un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.
- Arrêt préopératoire de l'héparine recommandé :
  - En cas de relais par HNF IV à la seringue électrique : Arrêt 4 à 6 heures avant l'intervention.
  - En cas de relais par HNF : Arrêt 8 à 12 heures avant l'intervention.
  - En cas de relais par HBPM : Dernière dose d'HBPM 24 heures avant l'intervention.

Puis le traitement par héparine est poursuivi jusqu'à avoir 2 INR consécutifs dans la zone thérapeutique.

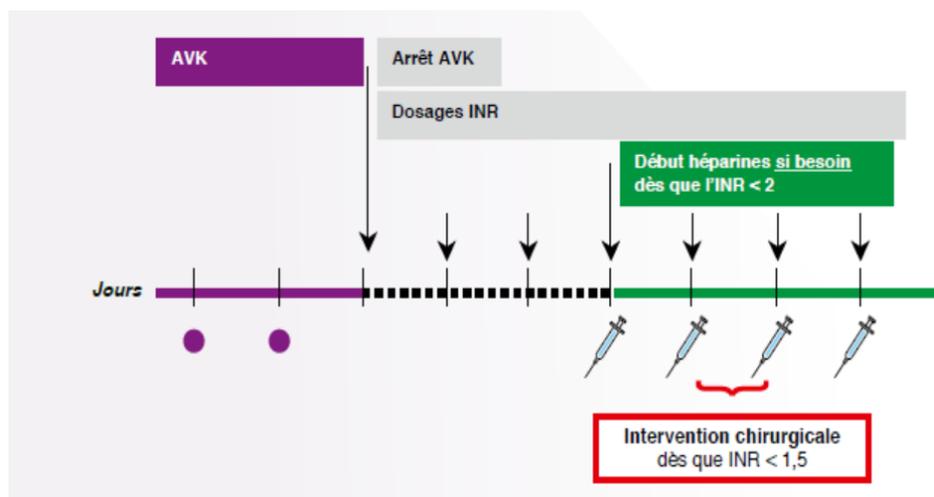


Figure 13 : Relais AVK vers Héparine (selon l'ANSM). (1)

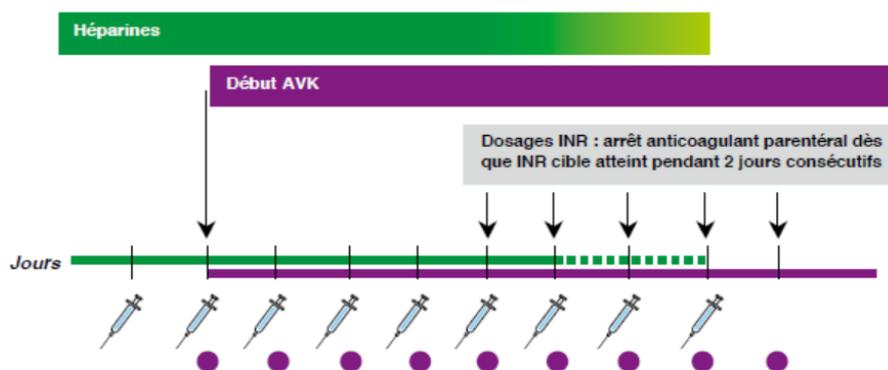


Figure 14 : Relais Héparine vers AVK (selon l'ANSM). (1)

### c) En cas d'actes non programmés ou en situation d'urgence

(1)(32)

Dans cette situation, l'INR du patient doit être mesuré le plus rapidement possible. De la vitamine K est administrée (5 mg). Si l'urgence de l'intervention ne permet pas d'attendre que l'INR soit inférieur à 1.2 (dans le cas d'une neurochirurgie) ou 1.5 (si autre intervention), du CCP est administré en suivant le RCP et l'INR est à nouveau contrôlé avant l'intervention.

Un nouveau contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 heures après l'intervention. La suite de la prise en charge rejoint celle des actes invasifs programmés.

## 6. Switch d'un anticoagulant oral vers un autre anticoagulant oral

(1)

Lorsque le patient change de traitement anticoagulant oral pour un certain motif, le relais doit s'effectuer en respectant bien les différentes étapes. Nous verrons les deux cas pouvant se présenter à l'officine : le passage d'un AVK à un AOD, ou le passage d'un AOD à un AVK.

### a) Relais d'un AVK par un AOD

(1)(33)

Dans un premier temps, le traitement par AVK doit être interrompu. L'INR est alors dosé à partir du lendemain, puis tous les jours.

Le traitement par AOD sera débuté lorsque l'INR a une valeur :

- Inférieure à 2 pour Eliquis® et Pradaxa® dans la prévention des AVC et des embolies systémiques. Il en sera de même lorsque l'Eliquis® est utilisé dans le traitement et la prévention des TVP.
- Inférieure à 2.5 pour Xarelto® dans le traitement et la prévention des TVP, EP et en prévention des récurrences.
- Inférieure à 3 pour Xarelto® dans la prévention des AVC et des embolies systémiques.

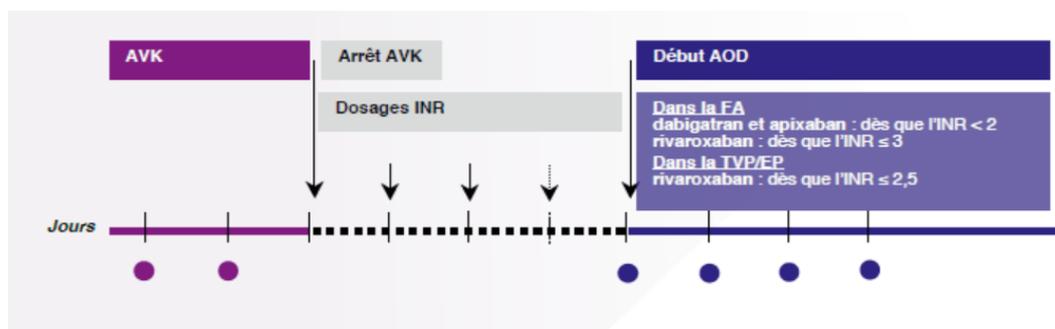


Figure 15 : Relais AVK vers AOD (selon l'ANSM). (1)

## b) Relais d'un AOD par un AVK

(1)(33)

### (1) Situations où l'AOD est Xarelto® ou Eliquis®

Le traitement par AOD doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. L'AVK a été introduit à la posologie initiale standard, puis la posologie sera ensuite adaptée selon les résultats d'INR. Après 2 jours de co-administration AOD/AVK, l'INR doit être mesuré. La co-administration AOD/AVK sera poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2.

Il faut noter que la prise d'AOD peut éventuellement perturber la valeur de l'INR. Idéalement, il est donc recommandé d'effectuer le dosage de l'INR à distance de la dernière prise d'AOD, autrement dit juste avant la prise suivante d'AOD.

### (2) Situations où l'AOD est Pradaxa®

Un dosage de la clairance à la créatinine doit au préalable être effectué. L'AVK doit être débuté 2 ou 3 jours avant l'arrêt du Pradaxa® : 2 jours dans le cas d'une clairance comprise entre 30 et 50 mL/min, et 3 jours dans le cas d'une clairance supérieure ou égale à 50 mL/min.

De la même façon que précédemment, l'INR pouvant être perturbé par la prise d'AOD, il est conseillé d'effectuer le dosage d'INR juste avant la prise suivante d'AOD.

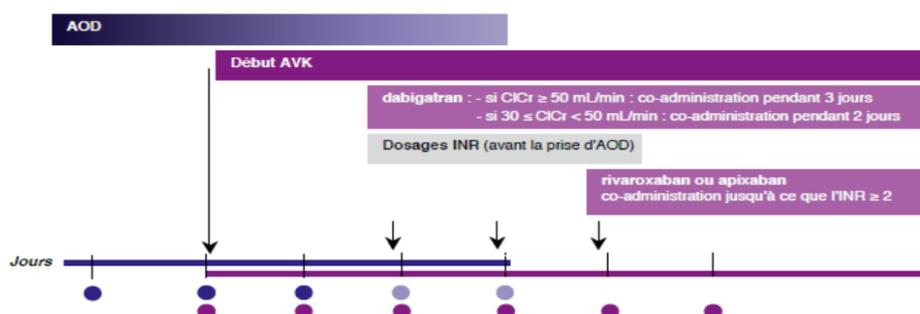


Figure 16 : Relais AOD vers AVK (selon l'ANSM). (1)

## c) Situations justifiant le passage d'un anticoagulant oral vers un autre

(6)

Il n'y a aucune raison de modifier le traitement AVK d'un patient parfaitement équilibré. Par contre, un patient traité par AVK et mal équilibré en terme d'INR, peut voir son traitement AVK remplacé par un AOD. Une éventuelle CI ou l'utilisation impossible de l'AVK peut également impliquer le recours aux AOD. Nous reviendrons sur les réelles raisons pouvant expliquer le choix AVK vs AOD dans la partie C.8.

## **7. Effets indésirables et contre-indications des AVK**

(1)

Les AVK constituent la première cause d'iatrogénie médicamenteuse grave. Ils sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables graves. Ils seraient responsables de 5 000 accidents mortels par an (liés aux hémorragies sous AVK). Environ 17 000 hospitalisations chaque année sont liées aux complications hémorragiques des AVK. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention des accidents hémorragiques est donc primordial.

### **a) Risque hémorragique**

(1)(6)

Ce risque constitue le risque majeur des médicaments anticoagulants de façon générale.

Malgré toutes les recommandations existantes, les AVK conservent une place très importante dans l'iatrogénie médicamenteuse. Il peut s'agir de signes hémorragiques de tout type, autrement dit aussi bien d'hémorragies non graves que d'hémorragies beaucoup plus graves (telles qu'une hémorragie intracérébrale, intra-abdominale, intra-articulaire...). Le risque hémorragique n'est pas identique chez tous les patients. Il peut augmenter dans certaines situations : patients âgés, pathologies associées, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, faible poids corporel, interactions médicamenteuses (par exemple avec les anti-agrégants plaquettaires), interventions à risque hémorragique particulier.

Il est donc particulièrement important pour le patient d'être vigilant durant le traitement, de respecter les contrôles réguliers d'INR selon le calendrier établi par le médecin et de contacter le médecin devant tout signe annonciateur d'un éventuel surdosage :

- Si l'INR ne se trouve pas dans la fourchette cible (INR supérieur).
- Si un/des saignement(s) s'est/se sont manifestés : Saignements des gencives ou du nez, œil rouge, sang dans les urines, règles anormalement abondantes, hématomes, sang dans les selles ou selles noires, vomissements ou crachats de sang, saignement ne cessant pas...
- S'il présente des signes possibles d'un saignement interne et asymptomatique : Fatigue inhabituelle, essoufflement anormal, pâleur inhabituelle, mal de tête ne cédant pas au traitement, malaise inexplicé...

### **b) Risque thrombotique**

(6)

Ce risque existe lorsque le patient est sous dosé en AVK, c'est à dire lorsque l'INR est inférieur à la fourchette thérapeutique cible.

### **c) Autres effets indésirables possibles**

(1)(6)

D'autres effets indésirables sont possibles mais ils sont beaucoup plus rares que les hémorragies. Des réactions immunoallergiques aiguës sont possibles, plus fréquentes

et plus importantes avec les dérivés de l'indanedione qu'avec les dérivés coumariniques. Ces réactions ne sont pas dose-dépendantes et imposent l'arrêt immédiat du traitement (en général, cet arrêt sera suivi d'une guérison sans séquelle). Elles se manifestent avec les dérivés coumariniques par des éruptions cutanées allergiques de type urticaire ou prurit, et beaucoup plus rarement avec une vascularite ou une atteinte hépatique. Avec la Fluindione, des réactions d'hypersensibilité humorale ou cellulaire sont possibles. Dans ce cas, le tableau clinique peut être varié : réaction locale (oedème local, oedème de Quincke, prurit, urticaire), atteinte rénale (néphrite interstitielle ou atteinte glomérulaire), atteinte hépatique (hausse des transaminases et des phosphatases alcalines), voire un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse appelé DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome).

Par ailleurs, de rares cas de nécroses cutanées sont également possibles en début de traitement, généralement entre le troisième et dixième jour de traitement.

Il est donc important d'effectuer un bon suivi clinique et biologique tout au long du traitement AVK. Au cours du traitement, le rapport bénéfices/risques doit être régulièrement réévalué, de même que l'observance et l'adhérence du patient au traitement.

Il est également important que tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament soit déclaré par le pharmacien (au même titre que les chirurgiens dentistes, et les sages femmes) au CRPV (Centre Régional de Pharmaco Vigilance) dont il dépend. Cette déclaration doit être immédiate. Le formulaire de déclaration est disponible sur le site de l'ANSM. La déclaration doit comporter l'identification de la source et celle du patient, le nom du produit suspecté ainsi que le numéro de lot, et la nature de l'effet indésirable. Idéalement, pour une évaluation correcte du dossier, celui-ci doit contenir diverses informations concernant le patient (sexe, âge, poids, taille, ATCD médicaux, profession...), son traitement médicamenteux (noms des médicaments pris, numéro de lot, posologie, voie d'administration, date de début et de fin de traitement, indication...), ainsi que l'effet indésirable observé (description complète de l'effet indésirable, date d'apparition, évolution...). D'autres documents peuvent être joints à cette déclaration : des compte rendus d'hospitalisation, des courriers médicaux, des compte rendus d'examens médicaux. (34)

Le formulaire de déclaration se trouve en annexe 2.

#### **d) Contre-indications des AVK**

(6)(7)

L'utilisation des AVK est contre indiquée dans certaines circonstances :

- En cas d'hypersensibilité connue au produit ou à sa famille (pour les dérivés coumariniques ou de l'indanedione) ou à l'un des excipients.
- En cas d'insuffisance hépatique sévère.
- En cas d'allaitement pour les dérivés de l'indanedione.
- En cas de grossesse.

A un degré moindre, leur utilisation est déconseillée mais pas contre indiquée dans certaines circonstances. Ils peuvent donc être utilisés mais en faisant preuve de précautions particulières :

- En cas de risque hémorragique, surtout en cas de lésion organique susceptible de saigner, d'UGD (Ulçère Gastro-Duodéal) récent ou évolutif, de varices

oesophagiennes, d'HTA non contrôlée, d'intervention chirurgicale récente ou d'AVC récent.

- En cas d'anomalie préexistante de la coagulation.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, c'est à dire de clairance à la créatinine inférieure à 20 ml/min.

## **8. Principales interactions des AVK**

### **a) Interactions médicamenteuses**

(6)

Comme avec toutes les interactions médicamenteuses, on distingue s'il s'agit d'une association contre indiquée, déconseillée, ou à prendre en compte. L'un des problèmes des AVK est leur forte liaison aux protéines plasmatiques (97%), ce qui implique un risque d'interactions médicamenteuses lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments se liant à ces mêmes protéines plasmatiques. De façon générale, lorsqu'un traitement est instauré en association au traitement AVK déjà en place, un contrôle de l'INR doit être effectué entre 3 et 4 jours après l'initiation de ce nouveau traitement. Ce contrôle doit être également répété jusqu'à stabilisation tous les 4 à 8 jours. Ce contrôle amplifié de l'INR est également valable lors d'une modification de dose du traitement associé à l'AVK. Toutefois, en pratique, ces contrôles plus fréquents sont loin d'être réalisés à chaque fois !

Les médicaments AVK interagissant avec de très nombreux médicaments, nous allons voir une liste non exhaustive reprenant toutes les contre indications et les principales interactions. De façon générale, au comptoir, le pharmacien doit toujours être très vigilant devant le risque d'interactions médicamenteuses et si besoin mettre en garde le patient sur les risques potentiels.

#### **(1) Contre-indications**

(1)(6)(7)

L'association d'un AVK avec l'acide acétylsalicylique peut être considérée comme une contre indication ou une association déconseillée en fonction de la dose d'acide acétylsalicylique administrée par 24 heures. Le risque majoré d'hémorragies explique cette interaction, notamment en cas d'ATCD connus d'UGD. Elle sera contre indiquée lorsque l'acide acétylsalicylique est utilisé pour son action anti-inflammatoire à une dose supérieure ou égale à 1 gramme par prise et/ou à 3 grammes par 24 heures, ainsi que lors de l'utilisation à des doses antalgiques ou antipyrétiques autrement dit à une dose supérieure ou égale à 500 mg par prise et/ou inférieure à 3 grammes par jour en cas d'antécédent d'UGD. Idéalement, il est donc préférable d'utiliser un autre médicament antipyrétique ou antalgique.

L'utilisation du Miconazole par voie buccale (Daktarin® gel buccal, Loramyc® comprimé gingival) est également une contre indication absolue, en raison du risque d'hémorragies imprévisibles pouvant être graves. Dans ces cas, un autre antimycosique doit impérativement être employé.

Par ailleurs, dans le domaine de la phytothérapie, le millepertuis est contre indiqué chez un patient traité par AVK. En effet, celui-ci possède un effet inducteur enzymatique, qui entraînerait une baisse des concentrations plasmatiques en AVK et

par conséquent une baisse de l'efficacité voire une annulation complète de l'effet anticoagulant. Un risque de thrombose serait alors possible. Si une association a eu lieu entre ces 2 médicaments, il ne faut pas interrompre brutalement la prise du millepertuis mais contrôler l'INR du patient avant et après l'arrêt du millepertuis. Il faut être très vigilant devant le risque de cette association, d'autant plus que le risque d'interaction est également valable lors de l'emploi du millepertuis sous forme de tisane (forme pour laquelle le patient ne va pas forcément demander toujours conseil).

Enfin, l'association avec les nouveaux anticoagulants oraux est également contre indiquée : une personne ne peut pas être traitée à la fois par AVK et par AOD (sauf dans les situations de relais de traitement).

## (2) Autres interactions médicamenteuses

(1)(6)(7)

Nous avons évoqué dans les contre indications le problème de l'association avec l'acide acétylsalicylique et le classement de cette interaction comme contre indication ou association déconseillée selon la dose d'acide acétylsalicylique administrée. Cette interaction sera classée comme déconseillée lorsque l'acide acétylsalicylique est utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (autrement dit à une dose supérieure ou égale à 500 mg par prise et/ou inférieure à 3 grammes par jour) en l'absence d'UGD ; et lorsqu'il est utilisé à des doses antiagrégantes (entre 50 et 375 mg par jour) et en cas d'ATCD d'UGD. Cette association déconseillée s'explique par le risque hémorragique majoré lors de cette association. Par contre, lorsque l'acide acétylsalicylique est utilisé à des doses antiagrégantes chez un patient sans ATCD d'UGD, l'association est considérée comme « à prendre en compte ».

Dans le même contexte et devant un risque hémorragique majoré, l'association avec les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) est déconseillée en raison de l'agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS. Si l'association est tout de même réalisée, le patient doit être averti du risque hémorragique et de l'importance de la surveillance clinique, voire biologique dans certains cas.

En outre, les AVK sont déconseillés avec certains anti-infectieux (le Sulfaméthoxazole retrouvé dans le Bactrim®), certains cytotoxiques (Fluorouracile, Tégafur ou Capécitabine notamment), en raison du risque hémorragique. Quand l'association ne peut pas être évitée, l'INR doit être contrôlé plus fréquemment pendant et à l'arrêt du traitement.

Enfin, de nombreuses précautions d'emploi doivent être prises avec de très nombreux médicaments :

- Avec les HBPM/HNF : Elles sont utilisées dans le cas des relais et en raison du risque hémorragique majoré, la surveillance clinique doit être renforcée.
- Avec de nombreux antibiotiques, certains antiparasitaires (exemple : Proguanil), certains antiarythmiques (dont l'Amiodarone notamment), certains hypolipémiants (notamment les statines et fibrates), les hormones thyroïdiennes... : Ces médicaments entraînent une augmentation de l'effet de l'AVK et donc du risque hémorragique. Un contrôle plus fréquent de l'INR doit donc être mis en place lorsque ces médicaments sont associés, avec si besoin une adaptation posologique au cas par cas. Pour la même raison, même l'utilisation du Paracétamol est à manier avec précaution puisque lorsqu'il est utilisé à la posologie maximale de 4 grammes par jour pendant minimum 4 jours, l'effet de l'AVK peut se retrouver augmenter.

- Avec certains anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (tels que Carbamazépine, Phénobarbital), certains anti-infectieux (tels que Rifampicine, Griséofulvine), certains anti-rétroviraux (comme Efavirenz ou des inhibiteurs de protéases du VIH boostés par ritonavir), certains immunodépresseurs : L'association avec un AVK entraîne dans ces cas-là un risque de diminution de l'effet de l'AVK par augmentation de son métabolisme hépatique. L'INR doit là aussi être contrôlé de façon plus fréquente.

Cette liste d'interactions n'est pas exhaustive. Il faut toujours être très vigilant au comptoir devant le risque important d'interactions médicamenteuses chez les patients traités par AVK. Il est également important de distinguer si le médicament associé à l'AVK a un effet potentialisateur ou inhibiteur sur l'AVK.

Tableau V Quelques médicaments interférant avec les AVK.	Médicaments potentialisateurs	Médicaments inhibiteurs
	Amiodarone	Cholestyramine
	Anabolisants stéroïdiens	Carbamazépine
	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Griséofulvine
	Antiplaquettaires (aspirine, clopidogrel, etc.)	Nafcilline (antibiotique, famille des pénicillines)
	Céphalosporines	Œstrogènes
	Cimétidine	Phénytoïne
	Érythromycine	Rifampicine
	Fibrates	Sucralfate
	Hormones thyroïdiennes	Vitamine K
	Isoniazide	
	Métronidazole	
	Miconazole, fluconazole (danger ++)	
	Quinidine	
	Simvastatine	
	Sulfamides	
	Sulfinpyrazone	
	Barbituriques	

Tableau extrait du site internet du GEHT : <http://www.geht.org/>

Figure 17 : Médicaments interférant avec les AVK. (7)

### (3) Et l'automédication?

(1)(26)

De façon générale, il est considéré comme dangereux de prendre un/des médicament(s) autre(s) que ceux prescrits par le médecin, à cause du risque d'interaction médicamenteuse et notamment du risque de hausse ou de baisse de l'action de l'AVK. C'est un des points importants que le patient doit acquérir : avant de prendre un médicament de sa propre initiative, il doit toujours demander l'avis de son médecin (ou du pharmacien).

## **b) Interactions avec l'alimentation**

(6)(7)(23)(26)(35)

L'un des problèmes les plus difficiles à gérer au quotidien pour les patients traités par AVK reste le problème de l'alimentation. En effet, une alimentation riche en vitamine K peut induire une diminution de l'effet de l'AVK et donc un risque accru de thrombose. Toutefois, ces aliments ne sont pas interdits aux patients ; par contre, ils doivent les consommer avec modération en les répartissant régulièrement dans leur alimentation et ne pas en abuser (l'ANSM recommande de ne pas manger plus d'une portion de légume par jour). Il ne faut en aucun cas modifier brusquement ses habitudes alimentaires, en diminuant ou augmentant brutalement la consommation. Parmi les légumes riches en vitamine K impliqués, on trouve notamment les choux, choux-fleurs, choucroute, épinards, carottes, brocolis, avocats, laitue, tomates.

Le jeûne doit également être évité puisqu'il favorise une augmentation de l'effet anticoagulant.

Par ailleurs, l'alcool est également à consommer avec modération. En cas d'intoxication aiguë par l'alcool, l'effet anticoagulant est en effet augmenté et au contraire, en cas d'intoxication chronique, il est diminué.

## **9. Utilisation des AVK dans des populations particulières**

### **a) Personnes âgées**

(7)(23)

Il est bien connu que le sujet âgé est plus sensible aux AVK que les sujets plus jeunes. Cependant, il n'y a aucune contre indication à l'utilisation des AVK avec l'âge. Chez ces patients, le rapport bénéfices/risques doit être rigoureusement pesé avant initiation du traitement. En pratique, il est donc plutôt conseillé de réduire la posologie initiale de moitié. Dans ce contexte, à titre d'exemple, il existe pour la Warfarine, un schéma d'adaptation posologique validé et spécifique aux patients de plus de 70 ans. Ce schéma est valable pour l'initiation du traitement et permet de sécuriser le début de traitement. Il faudra être vigilant également en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

**Tableau III** Schéma d'initiation de la warfarine chez les patients âgés de plus de 70 ans, avec TP avant traitement > 70 % et INR cible entre 2 et 3 [5, 6].

Jour	INR	Warfarine (Coumadine®)
J0	ND	2 cp (4 mg)
J1	ND	2 cp (4 mg)
J2	ND	2 cp (4 mg)
J3	< 1,3 1,3 ≤ INR < 1,5 1,5 ≤ INR < 1,7 1,7 ≤ INR < 1,9 1,9 ≤ INR < 2,5 INR ≥ 2,5	Augmenter à 2 cp et demi (5 mg) Maintenir à 2 cp (4 mg) Diminuer à 1 cp et demi (mg) Diminuer à 1 cp (2 mg) Diminuer à un demi cp (mg) Arrêter jusqu'à l'obtention d'un INR < 2,5 (INR tous les jours) Puis reprendre à 1/2 cp (1 mg)
J6 ± 1	INR ≤ 1,6 1,6 < INR ≤ 2,5 2,5 < INR ≤ 3,5 Si posologie ≥ 1 cp (2 mg) Si posologie = un demi-cp (1 mg) 3,5 ≤ INR < 5	Augmenter la posologie d'un demi-cp (1 mg) Continuer sans modifier la posologie Diminuer d'un demi-cp (1 mg) Maintenir à un demi-cp (1 mg) Supprimer prochaines doses jusqu'à INR < 3 INR quotidien Reprendre à doses réduites

Figure 18 : Schéma d'initiation de la Warfarine chez les patients de plus de 70 ans. (7)

## b) Population pédiatrique

(23)

Bien que l'emploi des AVK soit très rare dans cette catégorie de population, il reste possible. Les indications sont les mêmes que chez les adultes. Cependant, les études n'étant pas spécifiques à la pédiatrie, les données sont souvent extrapolées à celles dont on dispose pour les adultes. Dans le cas de l'utilisation d'un AVK chez un enfant, l'initiation et la surveillance du traitement doivent relever d'un service spécialisé. Il faut alors se référer aux doses initiales recommandées, en fonction du poids selon l'AVK.

## c) Femme enceinte et femme allaitante

(1) Femme enceinte

(6)(36)(37)(38)

Les AVK franchissent la barrière placentaire et peuvent donc favoriser des complications hémorragiques chez le fœtus. De plus, une hausse du nombre de fausses couches serait assimilée aux AVK, et ce pendant toute la durée de la grossesse. Leur utilisation est donc déconseillée pendant la grossesse. Ainsi, chez les femmes en âge de procréer, une contraception est souhaitable lors d'un traitement par AVK.

Chez la femme enceinte, à l'exception de rares cas où la poursuite de l'AVK est indispensable (notamment chez la femme porteuse d'une prothèse valvulaire cardiaque), un autre anticoagulant sera utilisé pendant la grossesse. Il s'agira alors d'un anticoagulant par voie parentérale (HBPM ou HNF). Chez la femme enceinte, la prescription des AVK sera exclusivement réservée aux cas où l'héparine ne peut pas être utilisée. Dans ces cas très particuliers, la poursuite de l'AVK doit toujours relever

d'un avis très spécialisé (cardiologue et gynécologue), avec une surveillance très étroite de l'INR. Par ailleurs, en cas de poursuite d'AVK durant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36ème semaine d'aménorrhée.

Les conséquences d'une exposition aux AVK au cours d'une grossesse sont différentes selon le moment de la grossesse où ils sont administrés. On distingue trois périodes différentes :

- Avant 6 semaines d'aménorrhée : Aucun effet malformatif n'a été rapporté lors de la prise d'AVK au cours de cette période.
- Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée : Les AVK entraînent un syndrome malformatif, appelé « embryopathie aux AVK ». Environ 4 à 7% des grossesses exposées pendant la période à risque présentent ce syndrome malformatif. Les malformations observées sont principalement des malformations au niveau des os du crâne, du nez, du squelette.
- Après 9 semaines d'aménorrhée : Des anomalies cérébrales peuvent être provoquées par les AVK (1 à 2%), plus particulièrement lorsque le traitement AVK est poursuivi aux deuxième et troisième trimestres de grossesse.

Le médecin doit donc être prévenu en cas de grossesse ou de désir de grossesse.

## (2) Femme allaitante

(6)(35)(36)(37)

Les recommandations sont différentes selon l'AVK utilisé chez la femme allaitante. En effet, les dérivés de l'indanedione sont contre indiqués en cas d'allaitement puisqu'ils passent dans le lait maternel. Par contre, les dérivés coumariniques peuvent être utilisés étant donné qu'ils ne passent dans le lait maternel qu'en faible quantité. Lors d'un traitement de la mère par Warfarine ou Acénocoumarol et d'allaitement exclusif, l'apport en vitamine K1 est alors recommandé aux doses usuelles habituelles.

## **C. Les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) ou Anticoagulants Oraux Directs (AOD)**

Comme nous l'avons évoqué précédemment, cette classe d'anticoagulants apparue récemment sur le marché, constitue la seconde classe d'anticoagulant oral disponible sur le marché actuellement.

### **1. Indications et posologies**

Les AOD forment une classe complexe d'anticoagulants étant donné qu'ils ne sont pas homogènes en terme d'indications et de schémas posologiques.

#### **a) Schémas posologiques fonction des indications**

(39)(40)(41)

La posologie est à adapter au cas par cas, en étant particulièrement vigilant face au risque d'erreurs médicamenteuses.

En effet, contrairement aux AVK, les indications ne sont pas les mêmes en fonction de l'anticoagulant et du dosage utilisé :

- Pour chaque indication, la dose et le nombre de prises quotidiennes varient selon l'anticoagulant.
- Pour un même anticoagulant, la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'indication.

Nous allons donc aborder successivement chacun des trois AOD.

#### **(1) Pradaxa®**

(14)(17)

Le Pradaxa® peut être indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique (prothèse totale de genou ou de hanche). Dans les deux cas, le traitement devra être instauré à la posologie d'une seule gélule à 110 mg une à quatre heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis être poursuivi à la posologie de 2 gélules une fois par jour. Cependant, la durée totale de traitement varie selon le type de prothèse (genou ou hanche). Dans le cas d'une prothèse de genou, la durée totale de traitement recommandée est de 10 jours tandis que dans le cadre d'une prothèse de hanche, la durée totale de traitement recommandée est de 28 à 35 jours.

Indication	PRADAXA® (Dabigatran étexilate)		
	Dosage (en mg)	75 mg	110 mg
Prévention des événements thromboemboliques veineux (TEV) chez les patients adultes en post-chirurgie ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Traitement d'une durée déterminée.	Situations particulières (si risque hémorragique) : 150 mg par jour = 2 gélules à 75 mg en une prise.  Instaurer le traitement à la posologie de 1 seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention (si possible), puis poursuivre à la posologie classique (150 mg par jour).	<b>Dose recommandée : 220 mg par jour = 2 gélules à 110 mg en une prise.</b>  Instaurer le traitement à la posologie de 1 seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention (si possible), puis poursuivre à la posologie classique (220 mg par jour).	/
Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV (Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire) associée à un ou plusieurs facteurs de risques*. Traitement poursuivi au long cours.	/	Situations particulières (si risque hémorragique) : 220 mg par jour = 1 gélule à 110 mg 2 fois par jour.	<b>Dose recommandée : 300 mg par jour = 1 gélule à 150 mg 2 fois par jour.</b>
Traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences de TVP et EP chez l'adulte. Durée de traitement fonction des facteurs de risques. <i>Remarque</i> : Actuellement non remboursé dans cette indication.	/	Situations particulières (si risque hémorragique) : 220 mg par jour = 1 gélule à 110 mg 2 fois par jour.	<b>Dose recommandée : 300 mg par jour = 1 gélule à 150 mg 2 fois par jour ;</b> après un traitement par anticoagulant parentéral de minimum 5 jours.

*Facteurs de risques suivants :*

- ATCD d'AVC, AIT ou ES.
- FEVG inférieur à 40%.
- Insuffisance cardiaque symptomatique, supérieure ou égale à classe II NYHA.
- Age supérieur ou égal à 75 ans.
- Association avec Amiodarone, Quinidine, ou Vérapamil.
- Age supérieur ou égal à 65 ans associé à l'une des maladies suivantes : diabète, coronaropathie ou HTA.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des indications et posologies relatives du Pradaxa®.

Indication	XARELTO® (Rivaroxaban)			
	Dosage (en mg)	10 mg	15 mg	20 mg
Prévention des événements TEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de prothèse totale de hanche ou de genou.	<b>Dose recommandée : 10 mg par jour = 1 comprimé par jour.</b> A administrer 6 à 10 heures après l'intervention (après résultats de l'hémostase).	/	/	/
Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients avec une FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risques (IC congestive, HTA, âge supérieur à 75 ans, diabète, ATCD d'AVC ou AIT). Traitement à poursuivre aussi longtemps que bénéfices supérieurs aux risques de saignements.	/	Situations particulières (insuffisance rénale modérée avec ClCr entre 30 et 49 ml/min, insuffisance rénale sévère avec ClCr entre 15 et 29 ml/min) : 15 mg par jour en une prise.	<b>Dose recommandée : 20 mg par jour = 1 comprimé par jour.</b>	
Traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. Durée du traitement fonction du rapport bénéfices/risques (au moins 3 mois).	/	<b>Dose recommandée : Pendant les 3 premières semaines (21 jours) : 15 mg 2 fois par jour soit une dose quotidienne de 30 mg.</b> <b>Puis : 20 mg par jour en une prise.</b>  Situations à risque hémorragique (insuffisance rénale modérée ou sévère) : à partir de J22, 15 mg par jour soit 1 comprimé par jour.	<b>A partir de J22 : 20 mg par jour soit 1 comprimé par jour.</b>	

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des indications et posologies relatives du Xarelto®.

Dans le cas de la chirurgie pour prothèse de hanche, la durée de traitement recommandée est de 5 semaines tandis que pour le genou, 2 semaines sont recommandées.

(3) Eliquis®

(16)(19)

Indication	ELIQUIS® (Apixaban)	
	2.5 mg	5 mg
Prévention des événements TEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.	<b>Dose recommandée : 5 mg par jour en 2 prises = 2.5 mg 2 fois par jour.</b> <small>1<sup>ère</sup> dose à prendre 12 à 24 heures après l'intervention, en fonction de l'hémostase.</small>	/
Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FANV. Traitement à poursuivre au long cours.	Situations particulières : patients âgés de 80 ans et plus, poids inférieur ou égal à 60 kg, créatinine sérique supérieure ou égale à 1.5 mg/dl (soit 133 micromol/l), insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min) : 2.5 mg 2 fois par jour.	<b>Dose recommandée : 10 mg par jour = 5 mg 2 fois par jour.</b>
Traitement de la TVP et EP et prévention des récurrences.  Durée de traitement fonction du contexte.	Prévention des récurrences de TVP et/ou EP après 6 mois de traitement anticoagulant : 2.5 mg 2 fois par jour = 1 comprimé 2 fois par jour.	<b>2 phases :</b> <b>* Phase 1 = les 7 premiers jours : 10 mg 2 fois par jour = 2 comprimés de 5 mg 2 fois par jour.</b> <b>* Phase 2 : Ensuite poursuite à 5 mg 2 fois par jour = 1 comprimé 2 fois par jour.</b>

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des indications et posologies relatives de l'Eliquis®.

La durée de traitement recommandée dans la prévention des événements TEV est de 32 à 38 jours pour une chirurgie de la hanche et de 10 à 14 jours pour une prothèse de genou.

## b) Adaptations posologiques : Dans quels cas ?

(14)(39)(40)(41)

Nous avons déjà évoqué lors des schémas posologiques, les situations dans lesquelles la posologie de Xarelto® ou Eliquis® doit être adaptée. Nous allons juste revenir sur le cas du Pradaxa® nécessitant une adaptation posologique dans davantage de cas.

Prévention TEV en post-chirurgie orthopédique	Prévention des AVC et ES en cas de FANV
<b>Pradaxa® 75 mg 2 gélules par jour en 1 prise</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Insuffisance rénale modérée (Clairance de la créatinine ClCr de 30 à 50 ml/min, selon la formule de Cockroft).</li><li>- Traitement concomitant par inhibiteur de la P-glycoprotéine P-gp (Vérapamil, Amiodarone, Quinidine).</li><li>- Patients âgés de 75 ans et plus (en raison d'une insuffisance rénale fréquente à cet âge là).</li></ul>	<b>Pradaxa® 110 mg 1 gélule 2 fois par jour</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patients âgés de 80 ans ou plus.</li><li>- Traitement concomitant par Vérapamil.</li><li>- Risque hémorragique élevé.</li></ul>
<b>Pradaxa® 75 mg 1 gélule par jour</b> <p>A envisager chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et ayant un traitement concomitant par Vérapamil.</p>	Selon le risque TE et le risque de saignements : <ul style="list-style-type: none"><li>- Patients âgés de 75 à 79 ans.</li><li>- Insuffisance rénale modérée.</li><li>- Gastrite, oesophagite, ou Reflux Gastro-Oesophagien (RGO).</li><li>- Autres patients présentant un risque de saignement augmenté.</li></ul>

Tableau 6 : Situations nécessitant une adaptation posologique du Pradaxa® (selon l'ANSM).

## 2. Administration des AOD

### a) Moment et heure de prise

(24)

L'un des éléments essentiels des AOD est la grande sensibilité à l'observance du traitement. En effet, étant des médicaments à demi-vie courte, les patients traités par AOD doivent être particulièrement vigilants sur l'horaire de prise de leur médicament et éviter le plus possible tout oubli. Que ce soit avec Pradaxa®, Xarelto® ou Eliquis®, un horaire de prise très régulier est conseillé (à heure fixe chaque jour), afin d'assurer une efficacité optimale du traitement.

(1) Pradaxa®

(6)(14)(17)(24)(39)

Les gélules de Pradaxa® peuvent être prises pendant ou en dehors du repas avec un grand verre d'eau. Elles doivent être avalées entières et ne pas être ouvertes, car cela pourrait modifier la biodisponibilité et par conséquent augmenter le risque de

saignement. Par ailleurs, il est également très important que le patient sache que la gélule doit être prise en enlevant le revêtement aluminium à partir de la flèche et ne doit surtout pas appuyer sur le blister pour pousser les gélules (au risque d'augmenter la biodisponibilité et le risque hémorragique). La gélule doit être retirée du blister uniquement au moment de la prise.

En cas d'oubli, la dose de Pradaxa® peut être rattrapée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Lorsque l'oubli est constaté dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, la dose oubliée ne devra pas être rattrapée. Dans ces cas-là, le traitement devra être poursuivi tout à fait normalement, en prenant la dose suivante à l'heure prévue de prise. Dans tous les cas, le patient ne doit jamais doubler une dose pour compenser un oubli.

## (2) Xarelto®

(6)(15)(18)(24)(39)

Les comprimés de Xarelto® doivent être pris pendant les repas. Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau ou de la compote de pomme juste avant leur administration orale si les patients présentent des difficultés pour avaler les comprimés. Les patients doivent ensuite manger. Le comprimé peut également être administré par sonde gastrique.

En cas d'oubli, si le patient a une posologie à un comprimé par jour, le comprimé oublié doit être pris immédiatement le jour prévu de la prise dès que l'oubli est constaté. Le traitement doit ensuite être poursuivi normalement dès le lendemain à la dose habituelle. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser un oubli de la veille.

Par contre, si le patient a une posologie à un comprimé deux fois par jour (dans le cas de la phase 1 de traitement d'une TVP), le comprimé oublié doit être pris dès que l'oubli est constaté, de telle façon que le patient ait bien les 30 mg de Xarelto® sur la journée. Dans ce cas-là, deux comprimés peuvent si besoin être pris simultanément. Ensuite, le patient reprend son traitement de façon normale.

## (3) Eliquis®

(6)(16)(19)(24)

Les comprimés d'Eliquis® doivent être administrés avec un verre d'eau, pendant ou en dehors des repas.

En cas d'oubli de dose, le comprimé peut être rattrapé immédiatement, puis le comprimé suivant pris à l'heure habituelle et le traitement se poursuit ensuite normalement avec 2 prises par jour comme habituellement.

### **b) Carte patient et carnet de suivi**

(1)(24)(42)(43)

Dans le contexte de gestion des risques, il existe une carte de surveillance et un carnet de suivi pour chaque AOD. La carte de surveillance doit en théorie être remise à tous les patients sous AOD. Cette carte, disponible dans les boîtes de médicaments, reprend les éléments essentiels à connaître pour le patient (attitude à adopter en cas d'oubli de dose, signes de saignements, nécessité d'information des professionnels de santé de la prise d'un anticoagulant oral, modalités de prise de l'AOD). Elle peut également être fournie par le médecin. Cette carte doit être conservée par le patient dans son portefeuille, au même titre que la carte patient AVK.

Il existe également un carnet de suivi « Vous et votre traitement anticoagulant ». Ce carnet rappelle les règles de bon usage des AOD, les signes de saignements, la conduite à tenir en cas d'oubli de prise... Il doit être complété par le patient : identité du patient, adresse, identité du médecin généraliste et du médecin spécialiste, ainsi que les incidents/accidents éventuellement survenus au cours du traitement. Ce carnet est en général fourni par le prescripteur, mais il peut aussi l'être par le pharmacien. Ainsi, le pharmacien d'officine joue un véritable rôle d'acteur dans le suivi des patients sous AOD. Il n'y a aucune obligation pour le patient à posséder ce carnet, mais cela constitue un élément essentiel dans le suivi du patient et sa bonne prise en charge. Le carnet se trouve en annexe 3 (gita-thrombose.org).



Figure 19 : Cartes de surveillance patient Pradaxa®/Eliquis®/Xarelto®.

En outre, l'ANSM communique régulièrement depuis la mise sur le marché sur l'utilisation de ces AOD. Il faut donc se reporter à ces recommandations. Il existe également pour les prescripteurs un guide de prescription disponible auprès des laboratoires pharmaceutiques.

### 3. Surveillance du traitement sous AOD

#### a) Surveillance clinique

(6)(39)

Comme pour les AVK, les AOD présentent un risque hémorragique en cas de surdosage et un risque thrombotique en cas de sous-dosage (lors d'une mauvaise observance). Il est donc très important d'associer au suivi du traitement une surveillance clinique des signes hémorragiques éventuels (signes que nous avons déjà évoqués précédemment avec les AVK). Il faut être particulièrement vigilant et d'autant plus lorsqu'il s'agit de populations à risques :

- Sujets de plus de 75 ans.
- Insuffisance rénale.
- Poids inférieur à 50 kg.
- Interactions médicamenteuses (notamment relais d'un traitement par AVK, association à un médicament anti-agrégant plaquettaire, interaction Vérapamil/Dabigatran).
- Pathologies associées à un risque hémorragique.

Avant toute prescription initiale, il faudra donc évaluer sur le plan clinique : âge, situation clinique, poids corporel, comorbidité(s), interactions médicamenteuses. Le traitement par AOD impose dans tous les cas une surveillance régulière médicale.

Comme pour tout médicament, tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'un médicament doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique par courrier postal ou électronique (Formulaire présent en annexe 2).

## **b) Surveillance biologique**

### **(1) Paramètres biologiques à contrôler**

(7)(39)

La fonction rénale doit être évaluée avant initiation du traitement et régulièrement par la suite au cours du traitement, au minimum une fois par an (ou plus fréquemment dans certaines situations à risques). On utilise la clairance à la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft et Gault (calcul directement à partir de la créatinine, du poids, de l'âge du patient). La posologie doit être adaptée à la clairance de la créatinine dans certains cas.

La fonction hépatique doit elle aussi être mesurée. Dans certains cas, l'utilisation des AOD n'est alors pas possible. En cas d'atteinte hépatique, il faut se référer aux recommandations officielles.

### **(2) Surveillance biologique de l'activité anticoagulante**

(6)(7)(39)

Actuellement, en routine, il n'existe pas de surveillance biologique spécifique de l'activité anticoagulante. Des tests biologiques sont disponibles dans des laboratoires spécialisés et peuvent être utilisés ponctuellement, notamment dans des situations à risques (hémorragie, accident thromboembolique, geste invasif urgent). Cette absence de surveillance biologique de routine est à la fois un avantage (moins de contraintes), mais aussi un inconvénient (pas de surveillance de l'efficacité du traitement)

Dans le cas du Pradaxa®, l'activité anti-IIa peut être mesurée afin d'effectuer un dosage du médicament.

Selon le même principe, dans le cas du Xarelto® et Eliquis®, un dosage de l'activité anti-Xa peut être effectué. A l'heure actuelle, cette mesure n'est pas inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale.

On peut noter que les tests d'hémostase classiques peuvent être perturbés par les AOD ; mais ils ne sont pas adaptés à la surveillance du traitement. Il est donc indispensable que le patient prévienne le laboratoire d'analyses médicales de la prise de ce médicament.

### c) Conduite à tenir en cas de saignements/surdosage

(6)(23)(39)(44)

En cas de saignement chez un patient traité par AOD, il est conseillé de ne pas prendre la dose suivante de médicament et d'orienter le patient vers le médecin ou l'hôpital (selon la gravité de l'hémorragie). Une exploration doit être réalisée afin de rechercher l'origine du saignement. Le médicament sera repris ou non selon avis médical.

Précisons tout d'abord que l'incidence des accidents hémorragiques graves liées au Xarelto® est comparable à celle des AVK : ceci a été montré dans l'étude ROCKET-AF (étude de prévention des AVC et ES chez les patients traités pour une FA), ou dans l'étude EINSTEIN-DVT (étude de prévention des récurrences de TVP après TVP). Au sein de l'étude EINSTEIN-PE (étude de prévention des récurrences après EP), on observe avec le Xarelto® une réduction des hémorragies graves par rapport aux AVK. En ce qui concerne l'Eliquis®, une baisse des hémorragies graves a été associée dans l'étude ARISTOTLE (étude pour la prévention des AVC et ES chez les patients ayant une FA).

Enfin, pour le Pradaxa®, les essais RELY (pour la prévention des AVC et ES chez les patients traités pour une FA) et RECOVER (pour la prévention des récurrences après TVP) ont mis en évidence des complications hémorragiques comparables à celles des AVK.

Précisons que dans toutes les études de phase III concernant la FA, les AOD diminuaient l'incidence des hémorragies intracrâniennes.

#### (1) Pradaxa®

Dans le cas d'un traitement par Pradaxa®, une des solutions est la dialyse, notamment pour les patients avec une fonction rénale altérée ou en cas de chirurgie urgente. L'intérêt s'explique par la faible liaison du médicament aux protéines plasmatiques. La dialyse permet ainsi de diminuer les concentrations plasmatiques de Pradaxa® de façon significative.

#### (2) Xarelto® ou Eliquis®

Dans le cas d'un traitement par Xarelto® ou Eliquis®, en cas de signes hémorragiques, différents éléments doivent être déterminés : nature du traitement, dose, heure de la dernière prise, poids, âge, clairance de la créatinine calculée selon la formule Cockcroft et Gault. Les hémorragies graves et touchant un organe critique ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, nécessitent un arrêt immédiat du traitement anticoagulant. Elles vont nécessiter la perfusion immédiate de CCP (Concentrés du Complexe Prothrombinique) à la dose de 50 UI/kg ou de complexe prothrombinique activé (Feiba®) à la dose de 30 à 50 UI/kg. Toutefois, il faut savoir que l'efficacité de ces traitements n'a été démontrée que par la réversion de l'effet anticoagulant chez le sujet sain ou par l'utilisation chez quelques malades. Concernant les hémorragies graves mais ne mettant pas en jeu le pronostic vital, un dosage plasmatique de l'activité anti-Xa calibrée pour le Xarelto® ou Eliquis® devra être réalisé. Si une concentration élevée est mise en évidence et qu'aucun geste de contrôle local de l'hémorragie n'est possible, l'administration de CCP ou de Feiba® est alors possible afin d'antagoniser le médicament anti-Xa. En cas de dernière prise du médicament récente, du charbon activé peut être administré. Il permet de limiter l'absorption des AOD. Une étude réalisée chez des volontaires sains a montré que l'utilisation du charbon actif jusque 6 heures après la prise d'Eliquis® permet de réduire les concentrations plasmatiques.

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Arrêt du traitement en cas d'hémorragie sévère</b> <b>Recherche origine des saignements</b> <b>Test biologique selon l'AOD (voir tableau surveillance biologique)</b>		
Dialyse		Charbon activé
<b>Traitement symptomatique</b> : hémostase chirurgicale, compression mécanique, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, transfusion sanguine... Si insuffisant, <b>traitement procoagulant</b> (CCP, CCPA, r-FVIIa, concentrés facteurs de coagulation II, IX, X) mais données cliniques limitées		
<b>Consultation spécialiste coagulation en cas de saignements majeurs</b> <b>Reprise du traitement différée en cas d'hémorragie sévère</b>		

Figure 20 : Mesures en cas d'urgence ou d'hémorragies graves chez les patients sous AOD. (1)

Le schéma ci-dessous résume le protocole à appliquer. La première étape est de déterminer s'il s'agit d'une hémorragie grave ou non grave :

- Hémorragie grave : La prise en charge est urgente et spécifique.
- Hémorragie non grave : La prise en charge est dans un premier temps uniquement symptomatique.

Un dosage spécifique de l'AOD sera réalisé, et différentes informations doivent être obtenues : heure de la dernière prise, dose, nombre de prises par jour, fonction rénale selon la formule de Cockcroft et Gault. Le schéma ci-dessous reprend l'ensemble des situations.

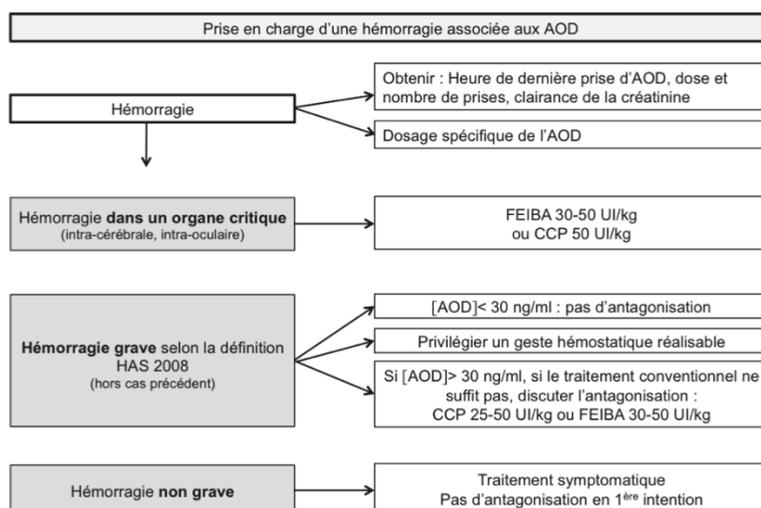


Figure 21 : Modalités de prise en charge des hémorragies associées aux AOD (selon le GIHP). (44)

#### **d) Les AOD : Vers l'existence d'un antidote?**

Jusque très récemment, il n'existait aucun antidote connu spécifique des AOD à la différence des AVK.

##### **(1) Pradaxa®**

(42)(45)(46)

Actuellement, un antidote spécifique du Pradaxa®, le Praxbind® (Idarucizumab), est commercialisé depuis mars 2016 dans les hôpitaux français. Ce fragment d'anticorps monoclonal humanisé et présenté en solution injectable IV, présente une très grande affinité pour le Dabigatran et un effet de réversion immédiat et persistant de l'anticoagulation due au Pradaxa®. Il est donc capable de neutraliser l'effet antithrombotique du médicament. Il est produit par ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamsters chinois. Les essais cliniques réalisés sur des patients souffrant d'hémorragies ou devant être opérés en urgence, ont montré qu'il permettait d'inverser les effets anticoagulants du Pradaxa®. Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et aux situations d'urgence. L'indication est réservée aux situations nécessitant une urgence chirurgicale/ procédure urgente ne pouvant pas être différée de plus de 8 heures (par exemple neurochirurgie, chirurgie cardiaque...) ou en cas de saignements non contrôlés ou menaçant le pronostic vital. Il se conserve au réfrigérateur.

Le CMUH (Comité des Médicaments à Usage Humain) s'est prononcé favorablement à une demande d'AMM par Boehringer Ingelheim fin 2015. L'EMA (Agence Européenne du Médicament) avait recommandé en septembre 2015 son approbation. Une demande d'ATU de cohorte avait été déposée en France en 2015 : cette ATU de cohorte a existé de novembre 2015 à février 2016. Ce médicament fait maintenant l'objet d'une surveillance supplémentaire notamment relativement à sa sécurité.

Le Praxbind® est administré à la dose de 5g sous forme de 2 perfusions intraveineuses consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus IV. Parfois, selon la situation, une seconde dose peut être nécessaire. Après administration du Praxbind®, le Pradaxa® peut être repris dès que la situation médicale du patient le permet.

##### **(2) Xarelto® et Eliquis®**

(47)(48)(49)

Pour le moment, aucun antidote spécifique du Xarelto® ou de l'Eliquis® n'existe sur le marché.

Cependant, l'Andexanet alfa PRT 4445, une protéine humaine recombinée, est actuellement en développement comme antidote au Xarelto® et à l'Eliquis®. Cette protéine, obtenue par génie génétique, agirait en liant le médicament anticoagulant dans le sang afin de diminuer leur concentration plasmatique et de contrer l'effet anticoagulant et stopper le saignement. Elle pourrait constituer ainsi un antidote contre les anticoagulants anti-Xa. Elle pourrait également être un antidote au Fondaparinux (Arixtra®) et à l'Enoxaparine (Lovenox®). Les essais cliniques de premières phases réalisés ont montré un effet bénéfique de l'Andexanet. La phase 3 de ces essais cliniques est actuellement en cours.

Un article publié par « The new england journal of medicine » en août 2016, a résumé les résultats d'une étude regroupant 67 patients ayant eu un saignement majeur aigu dans les 12 heures suivant l'administration d'un inhibiteur du facteur Xa. Tous les patients ont alors reçu un bolus d'Andexanet, suivi d'une perfusion de 2 heures du médicament. Les patients ont bénéficié d'un suivi de l'activité anti facteur Xa et de

l'hémostase clinique pendant une période de 12 heures suivant l'administration du produit. Tous les patients concernés ont également été suivis pendant 30 jours. Cette étude a montré que la plupart des patients présentaient une pathologie cardiovasculaire importante, et avaient plus de 75 ans (la moyenne d'âge était de 77 ans). Le saignement constaté était surtout gastro-intestinal ou intracrânien. Après administration du bolus, l'activité anti facteur Xa a diminué de 89% chez les patients sous Rivaroxaban, et de 93% chez les patients sous Apixaban. Ces taux sont restés similaires pendant la période de perfusion de 2 heures. On a pu noter que 4 heures après la fin de la perfusion, l'activité anti facteur Xa était diminuée de 39% chez les patients sous Rivaroxaban, et de 30% chez les patients sous Apixaban. 12 heures après l'Andexanet, l'hémostase clinique a été jugée bonne ou excellente chez la plupart des patients. Durant le suivi de 30 jours, des événements thrombotiques se sont produits chez 12 patients (soit 18%). Cette étude a donc montré l'efficacité du bolus et de la perfusion d'Andexanet dans la baisse de l'activité anti facteur Xa chez les patients ayant présenté un saignement majeur associé à un traitement inhibiteur du facteur Xa.

Par ailleurs, un antidote universel des AOD (Arizapine PER977) pourrait un jour être mis sur le marché. Le début des essais cliniques chez l'Homme a récemment été approuvé par la FDA.

#### **4. Conduite à tenir en cas de chirurgie, acte invasif ou en situation d'urgence**

##### **a) En cas de chirurgie**

(1)(44)

La prise en charge de ces patients nécessite d'évaluer la balance entre 2 risques potentiels : le risque thrombotique lié à l'arrêt de l'AOD et le risque hémorragique lié à la poursuite de l'AOD. Le risque peut s'évaluer grâce aux Recommandations pour la Pharmacie Clinique (RPC). Ces recommandations permettent de différencier une situation à faible risque hémorragique d'une situation à fort risque hémorragique : celui-ci sera défini en fonction du patient et de l'intervention. En effet, le risque hémorragique dépend notamment des ATCD du patient, d'une coagulopathie congénitale ou acquise éventuelle, et de la prise d'autres médicaments pouvant interférer avec l'hémostase.

Les patients à haut risque thrombotique seront les suivants :

- Les patients traités par AOD pour une FA, ayant des ATCD d'accident ischémique cérébral transitoire ou permanent ou d'ES.
- Les patients traités par AOD pour une MTEV, ayant fait une TVP et/ou EP il y a moins de 3 mois, ou de MTE récidivante idiopathique (nombre d'épisodes supérieur ou égal à 2, au moins un accident sans facteur déclenchant).

Parmi les procédures à faible risque hémorragique, on peut citer la chirurgie cutanée, chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque, certains actes buccodentaires... Globalement, cela rejoint ce que nous avons vu avec les AVK.

Différentes situations sont alors possibles :

- Poursuite de l'AOD.
- Arrêt de l'AOD sans mise en place de relais.

- Arrêt de l'AOD avec mise en place de relais. Durant la période d'arrêt de l'AOD, un traitement par anticoagulant parentéral (héparine) sera effectué en fonction du risque thrombotique individuel. L'AOD sera repris dès que possible, en fonction de l'état clinique et biologique du patient, et selon décision des médecins.
- Prise en charge en urgence.

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Arrêt provisoire du traitement		
> 12h avant si possible en cas d'urgence	En cas d'urgence, tenir compte du risque hémorragique majoré	
> 24h avant si risque hémorragique standard > 48h avant si risque hémorragique élevé ou chirurgie majeure	> 24h avant si possible, selon le risque hémorragique	> 24h avant si risque hémorragique faible > 48h avant si risque hémorragique modéré/élevé
Test biologique selon l'AOD (voir Tableau II)		
Reprise du traitement dès que possible si la situation clinique et biologique le permet		
Pendant la fenêtre thérapeutique, relais par traitement héparinique en fonction du risque thrombotique individuel		

Figure 22 : Mesures à mettre en place en cas de chirurgie ou acte invasif chez un patient sous AOD. (1)

(1) Pradaxa® (selon les recommandations de la HAS)  
(7)

Dans le cas d'une intervention planifiée, le traitement doit être interrompu pendant 24 heures avant de pratiquer l'intervention (ou acte invasif) s'il s'agit d'une intervention associée à un risque hémorragique mineur. Par contre, si cette intervention est associée à un risque de saignement modéré ou majeur, le traitement doit être interrompu au minimum 48 heures avant ou plus (selon l'existence éventuelle d'une altération de la fonction rénale).

Dans le cadre d'une intervention non planifiée, la HAS recommande l'arrêt de l'AOD et si possible d'attendre au moins 12 heures pour opérer et si possible au moins 24 heures après la dernière prise. La dialyse peut parfois être nécessaire, surtout pour les patients ayant une fonction rénale altérée ou dans le cas d'une chirurgie urgente. Elle permet de diminuer les concentrations plasmatiques en Pradaxa® de façon très significative. Les dernières recommandations du GIHP établissent une prise en charge chirurgicale sans majoration du risque hémorragique en urgence lorsque le seuil de Pradaxa® ne dépasse pas 30 ng/ml. Toutefois, ce seuil n'a pas été validé.

(2) Xarelto®  
(7)

Le GIHP a récemment émis des recommandations concernant le Xarelto®. En cas de chirurgie programmée, le traitement doit être interrompu pendant 24 heures si le risque de saignement associé est mineur. Si ce risque est modéré ou majeur, le

traitement devra être interrompu au minimum 48 heures voire plus avant l'intervention, en fonction de la fonction rénale (dans ce cas, dernière prise de Xarelto® 5 jours avant la chirurgie et relais par HBPM). La reprise post-opératoire se fera en fonction de la situation clinique et biologique post-opératoire.

En cas de chirurgie urgente, il est conseillé d'effectuer un dosage du Xarelto® (dosage de l'activité anti-Xa calibrée pour le Rivaroxaban). En fonction de la valeur obtenue, il est conseillé d'opérer tout de suite ou non :

- Si le dosage est inférieur à 30 ng/ml : L'opération est possible.
- Si le dosage est supérieur à 30 ng/ml et inférieur à 400 ng/ml : Il faut attendre 12 heures s'il est possible de différer l'intervention, sinon on opère et on antagonise en cas de saignement anormal.
- Si le dosage est supérieur à 400 ng/ml : On attend pour opérer si c'est possible, sinon on opère et on antagonise si besoin.

Précisons que comme pour le Pradaxa®, ce seuil n'a pas été validé.

### (3) Eliquis®

(44)

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour l'Eliquis®. Aucun seuil de concentration n'a été défini, contrairement au Pradaxa® et Xarelto®.

En résumé :

Le GIHP propose que la dernière prise d'AOD se fasse 5 jours avant l'intervention prévue. Le schéma ci-dessous reprend l'ensemble des informations :

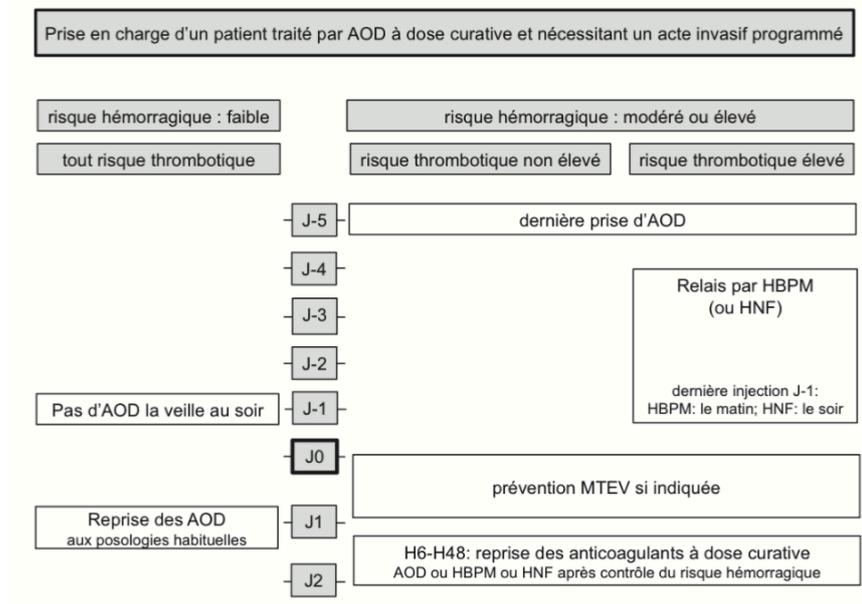


Figure 23 : Modalités de prise en charge chez un patient sous AOD nécessitant un acte invasif programmé. (44)

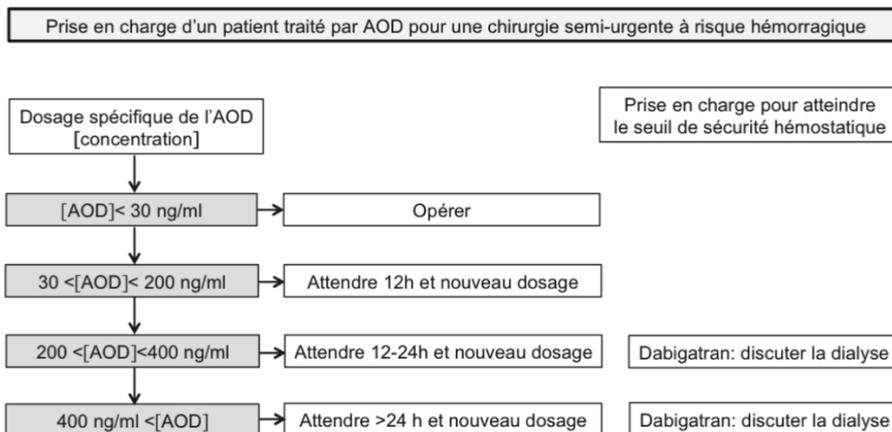


Figure 24 : Modalités de prise en charge chez un patient sous AOD nécessitant une intervention chirurgicale semi-urgente (exemple : fracture du col du fémur). (44)

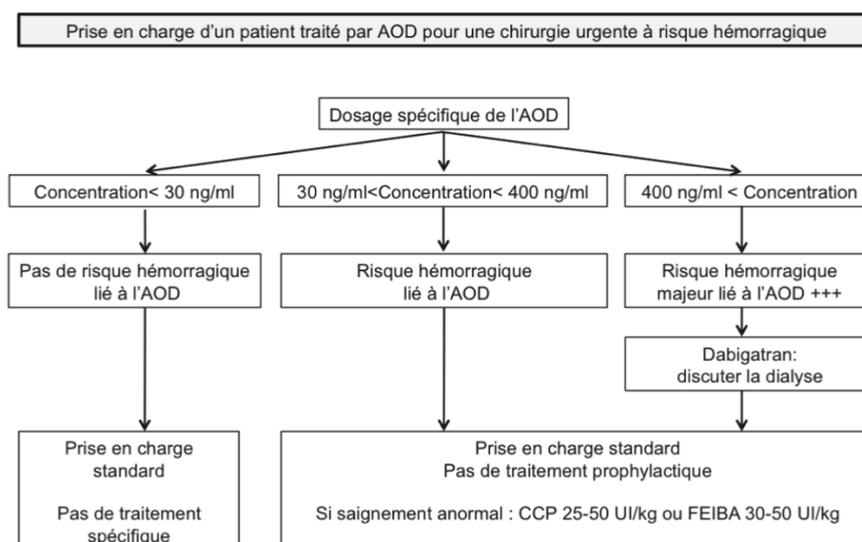


Figure 25 : Modalités de prise en charge chez un patient sous AOD nécessitant une intervention chirurgicale urgente (exemple : péritonite, fracture ouverte). (44)

**Remarque :**

En l'absence des dosages spécifiques, il est possible d'utiliser le TP et le TCA :

- Pour le Pradaxa® et Xarelto® : Un TP et un TCA normaux signifient que la concentration résiduelle en AOD est très faible.
- Pour Eliquis® : On ne peut pas utiliser le TP et le TCA, étant donné que l'Eliquis® ne modifie presque pas les tests d'hémostase (à la différence du Pradaxa® et du Xarelto®).

Le dosage de l'activité antiXa peut également être utilisé si besoin (pour Xarelto® et Eliquis®).

## **b) Relais d'anticoagulants oraux**

Nous avons déjà abordé ce point dans la partie sur les AVK page 39.

### **5. Effets indésirables et contre-indications des AOD**

#### **a) Risque hémorragique**

(1)(39)

Comme pour les AVK, le risque majeur des AOD est le risque hémorragique. Globalement, les incidences des événements hémorragiques rapportés dans les essais cliniques sont comparables pour les AVK et les AOD. Cependant, le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus important avec les AOD qu'avec la Warfarine ; au contraire, le risque d'hémorragies intracrâniennes est moins élevé avec les AOD qu'avec la Warfarine. Toutefois, il n'existe aucune étude comparative pour le Préviscan® ou Sintron®. De même il n'existe pas d'étude comparative des AOD entre eux.

Différentes situations sont susceptibles de majorer ce risque hémorragique : un patient âgé, une insuffisance rénale, un faible poids corporel inférieur à 50kg, des interactions médicamenteuses (surtout avec les anti-agrégants plaquettaires), des pathologies ou interventions associées à un risque hémorragique particulier.

La surveillance clinique durant tout le traitement est donc primordiale, d'autant plus qu'il n'existe pas de surveillance biologique spécifique de l'activité anticoagulante effectuée en routine. Il est donc très important que le patient fasse très attention à tout signe éventuel de saignement : le pharmacien d'officine devra le mettre particulièrement en garde à ce sujet.

#### **b) Autres effets indésirables**

(24)(41)(50)

Etant des médicaments à courte demi-vie, tout problème d'observance expose le patient à un risque thrombotique. Le patient doit donc prendre son traitement tous les jours sans oublier, et le plus possible à heure fixe.

Le risque thromboembolique est également majoré, surtout au décours de la chirurgie (circonstance favorisant la survenue).

Des troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation) peuvent également être observés. La dyspepsie peut être observée avec le Pradaxa®.

Des problèmes hépatiques avec hausse des transaminases ont aussi été rapportés, mais n'ont pas été confirmés par la méta-analyse de 29 essais cliniques incluant plus de 150 000 patients suivis en moyenne 16 mois. Ces enzymes hépatiques doivent donc être surveillées pendant le traitement. Une anémie peut également être observée.

Par ailleurs, des cas d'insuffisance rénale (secondaires à des saignements importants) ont également été rapportés avec les AOD.

Enfin, des cas de réactions cutanées (prurit, éruption) ont parfois été constatées avec le Xarelto®.

### **c) Contre-Indications des AOD**

(24)(39)(41)

Les AOD sont principalement contre-indiqués dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et/ou un risque hémorragique.
- Insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min voire 15 ml/min selon l'AOD).
- Saignement, trouble de l'hémostase/de la coagulation ou lésion organique susceptible de saigner.
- Grossesse, allaitement, personne de moins de 18 ans.
- Interaction médicamenteuse majeure, association CI.
- Autre traitement anticoagulant en cours (sauf dans le cadre des relais).
- Patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques pour le Pradaxa®.

### **d) Données de pharmacovigilance**

(1)(50)

Au cours des différents essais cliniques, les événements indésirables enregistrés ont été dominés par le risque hémorragique. En revanche, l'éventuelle existence d'un sur-risque hémorragique avec les AOD en comparaison à la Warfarine reste discuté selon les différentes études. L'ANSM a publié les données des CRPV de France pour le Dabigatran et le Rivaroxaban. Concernant le Rivaroxaban, aucune donnée publiée post-AMM n'avait encore été publiée en 2014.

Concernant le Dabigatran, l'analyse a porté sur les cas « graves » et « médicalement significatifs » enregistrés dans la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) entre le 15 décembre 2008 et le 31 août 2013. Durant cette période, 1 624 notifications ont été reportées. La grande majorité étaient des hémorragies (un peu moins de 50%), surtout digestives ou des hématomes, ces saignements concernant 52.4% de femmes. Dans un cas sur 4 (26%), ces saignements étaient associés à une anémie. Toutefois, il faut noter que dans 26% des cas, ces hémorragies étaient dues à des interactions médicamenteuses de l'anticoagulant avec des antiagrégants, AINS, ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS). En dehors de ces hémorragies, des ETE (Evènements Thrombo-Emboliques) ont été rapportés : 281 ETE majeurs, dont 168 événements artériels et 113 veineux (EP et TVP). Ces ETE ont surtout touché la population féminine. De rares cas d'hypersensibilité ont également été déclarés, dont 2 DRESS (Drug Reaction with Eosiniphilia Systemic Symptoms).

Concernant le Rivaroxaban, l'analyse a porté sur la notification spontanée des cas graves français (firme et BNPV) entre le 6 mai 2009 et le 31 août 2013. 1 566 déclarations de patients ont ainsi été retenues. Les EI déclarés étaient essentiellement des hémorragies (52%) majoritairement digestives, des ETE (21%, soit 348 cas dont 101 EP et 51 AVC ischémiques), des problèmes hématologiques (6% avec souvent anémie), cutanés et hépatobiliaires. La majorité des ETE se sont déroulés dans un contexte de chirurgie.

127 décès ont été déclarés pendant la période d'étude (24 dus à un ETE dont 13 EP, 9 AVC et 1 IDM ; 82 dus à un accident hémorragique majeur dont 49 hémorragies intra-crâniennes et 16 hémorragies digestives).

### Conclusion de ces données de pharmacovigilance :

Globalement, le risque hémorragique semble comparable à celui des AVK. Les facteurs de risques de survenue d'EI ont été dégagés de ces données : âge, insuffisance rénale, poids inférieur à 50 kg, associations médicamenteuses, pathologies ou interventions à risque hémorragique. Les 2 principaux EI sont comme pour les AVK, le risque hémorragique et le risque thrombotique.

Il est essentiel pour le pharmacien en tant que professionnel de santé de déclarer tout effet indésirable grave. Le formulaire de déclaration se situe en annexe 2.

Les AOD font actuellement l'objet d'une surveillance renforcée, aussi bien sur le plan national (en faisant l'objet d'un PGR) que sur le plan européen (en faisant partie de la liste de surveillance de l'EMA), concernant le risque hémorragique.

Au niveau européen, le PRAC (Comité de Pharmacovigilance et d'évaluation des Risques) évalue les données disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance PSUR de façon semestrielle.

Au niveau national, le profil de sécurité de ces médicaments est suivi et un bilan est présenté en comité technique de pharmacovigilance tous les 6 mois.

## **6. Principales interactions médicamenteuses des AOD**

(1)(6)(24)(39)

Les AOD se distinguent des AVK du point de vue des interactions médicamenteuses du fait de leur profil pharmacocinétique spécifique à chacun. Il en résulte des interactions propres à chaque médicament. Nous verrons dans un premier temps les interactions communes à tous les AOD, puis celles qui sont propres à chacun.

### **a) Interactions médicamenteuses communes à tous les AOD**

Les AOD sont contre-indiqués avec tous les autres anticoagulants (AVK, HBPM, HNF), sauf en cas de relais de traitement (une co-prescription AVK/AOD est possible pendant quelques jours le temps d'un relais). Cette CI s'explique par une forte majoration du risque hémorragique. L'association des AOD aux agents antiagrégants plaquettaires majore également le risque de saignements.

Par ailleurs, tous les AOD sont CI avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires (doses supérieures ou égales à 1g par prise et/ou supérieures à 3g par 24h). Cette association devient déconseillée lorsque les doses sont antalgiques ou antipyrétiques (supérieures à 500 mg par prise et/ou moins de 3g par 24h). L'Aspirine peut être utilisée à des doses antiagrégantes (entre 50 et 375 mg par jour) en association à un AOD mais cette association doit malgré tout être prise en compte en raison de la persistance d'un risque hémorragique majoré. La prudence doit encore être plus importante lorsque le patient présente des ATCD d'UGD.

Tous les AOD sont déconseillés avec les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de COX2 (tels que Célécoxib par exemple), comme l'étaient les AVK. En effet, cette association augmente le risque de saignements par agression de la muqueuse digestive. Si l'association ne peut pas être évitée, il faudra associer une surveillance clinique et prévenir le patient des éventuels risques de saignement. En effet, les AINS peuvent interférer avec la fonction rénale et augmenter ainsi le risque de saignements.

L'association avec les glucocorticoïdes est une précaution d'emploi du fait de l'augmentation du risque hémorragique. Il faudra renforcer la surveillance clinique le temps de l'association.

## **b) Interactions propres à chaque AOD**

### **(1) Pradaxa®**

(14)(17)

Les médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) majorent le risque hémorragique par hausse des concentrations plasmatiques du Pradaxa® et par conséquence hausse du risque hémorragique (par un mécanisme de compétition). Il en résulte des interactions médicamenteuses de degrés différents selon les médicaments impliqués et leur degré d'inhibition de la P-gp : une CI avec des médicaments inhibiteurs puissants de la P-gp dont Kétoconazole par voie systémique, Itraconazole, Ciclosporine, Tacrolimus ou Dronédarone. Avec les médicaments inhibiteurs faibles à modérés, l'interaction est classée comme PE (Amiodarone, Vérapamil, Quinidine, Ticagrélor, Clarithromycine).

Le Pradaxa® doit également être évité avec des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (Carbamazépine, Phénytoïne), ainsi qu'avec la Rifampicine ou le Millepertuis. Ces derniers sont inducteurs de la P-gp, et de certains cytochromes (CYP3A4, CYP2J2, et BCRP). Leur association au Pradaxa® entraîne une baisse des concentrations plasmatiques et donc un risque de thrombose.

Enfin, de façon plus générale, les médicaments qui potentiellement altèreraient la fonction rénale, majorent le risque de saignements. Il faut donc également faire attention à leur association avec le Pradaxa®.

### **(2) Xarelto® et Eliquis®**

(15)(16)(18)(19)

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp tels que les antifongiques azolés et les inhibiteurs de la protéase du VIH associés aux anti-Xa augmentent les concentrations plasmatiques en anti-Xa avec en conséquence hausse du risque de saignement. L'association est donc déconseillée.

L'association des inducteurs enzymatiques du CYP3A4 (anticonvulsivants vus précédemment et Rifampicine, Millepertuis) aux anti-Xa diminuent les concentrations plasmatiques d'AOD avec risque de thrombose. L'association est classée comme à prendre en compte (il faut alors bien surveiller tout signe éventuel de thrombose).

## 7. Utilisation des AOD dans des populations particulières

### a) Personnes âgées

(14)(17)(15)(16)(18)(19)(51)

L'utilisation des AOD reste possible chez la personne âgée, mais en faisant preuve de toutes les précautions nécessaires : en effet, ces patients ont bien souvent une clairance à la créatinine diminuée, et ces médicaments sont majoritairement éliminés par voie rénale. En cas d'utilisation chez cette catégorie de patients, il faudra associer une surveillance rénale encore plus importante que chez les autres patients. Les recommandations doivent également être suivies en fonction de la valeur de la clairance. De plus, les AOD ayant une demi-vie brève, il faut s'assurer que le patient soit bien capable de prendre son médicament sans oubli. Toutefois, ils peuvent rester une solution en cas de mauvais équilibre de l'INR lors d'un traitement par AVK.

Par ailleurs, aucune étude n'a été réalisée chez les patients de plus de 80 ans. Il faudra donc être encore plus prudent avec les sujets âgés de plus de 80 ans.

### b) Population pédiatrique

(14)(15)(16)(17)(18)(19)

Concernant la population pédiatrique (moins de 18 ans), aucune donnée n'est disponible actuellement, avec aucune recommandation d'utilisation. L'utilisation des AOD n'est donc pas justifiée en pédiatrie.

### c) Femme enceinte et allaitante

(6)(36)(38)

#### (1) Femme enceinte

Le Pradaxa® et Eliquis® sont déconseillés chez la femme enceinte, tandis que le Xarelto® est contre-indiqué.

#### (2) Femme allaitante

Les AOD sont tous contre-indiqués en cas d'allaitement.

## 8. Choix AVK vs AOD?

(39)(50)(52)

Les AOD peuvent constituer comme nous avons pu le voir précédemment une alternative aux AVK, dans le strict respect de leurs indications. Cependant, il faut toujours prendre en considération les précautions d'emploi à respecter (en particulier concernant la fonction rénale), le moindre recul que nous possédons sur cette classe de médicaments, ainsi que l'absence d'antidote disponible sur le marché (bien que dans les mois qui viennent, des antidotes pourraient obtenir une AMM). En revanche, il n'y a aucune raison de substituer un traitement AVK par un AOD lorsque le patient

est bien équilibré (INR stable). Il est impossible de contrôler l'observance du traitement par AOD du fait de l'absence de contrôle biologique de routine.

Les AOD peuvent donc être prescrits dans les cas suivants :

- Un patient traité par AVK présentant des résultats d'INR pour lesquels il est difficile de maintenir l'INR dans la zone cible malgré une bonne observance.
- Les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés (hors risque hémorragique).
- Les patients acceptant mal les contraintes liées à la réalisation fréquente de l'INR.
- Les patients qui s'avèrent incapables d'adapter convenablement leur posologie à l'INR.

## **D. Education thérapeutique et conseils à l'officine pour les patients sous anticoagulants oraux**

(1)(6)(24)(26)(28)(53)(54)

Le pharmacien d'officine joue un rôle primordial dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient. Son rôle est d'autant plus important lors de l'initiation du traitement, mais également par la suite pour être certain de la bonne gestion du traitement au quotidien. Nous reviendrons sur ce point lors de la seconde partie.

### **1. Conseils communs aux deux catégories d'anticoagulants oraux**

L'une des premières choses essentielles pour le patient est de bien comprendre le mode d'administration et le moment de prise du médicament anticoagulant. Que ce soit pour un AVK ou un AOD, le médicament doit être pris à heure fixe tous les jours (en une ou deux prises selon le médicament et l'indication comme nous l'avons vu précédemment). La bonne observance est essentielle, puisque l'efficacité du traitement est directement liée à l'observance du patient. Il faut que le patient suive scrupuleusement la prescription du médecin (d'autant que par exemple pour les AOD, le protocole d'un patient ne sera pas forcément le même que celui d'un autre patient). Le pharmacien devra également veiller à ce que le patient connaisse le comportement à adopter en cas d'oubli de prise de son médicament.

De plus, il faudra également bien insister auprès des patients sur le risque essentiel de ces traitements, à savoir le risque hémorragique. Une consultation médicale s'impose devant la survenue de tout type de saignement : saignements des gencives, ecchymoses ou hématomes lors de chocs minimes, saignements digestifs, saignements dans les urines... Ces signes pouvant signaler un déséquilibre du traitement, ils nécessitent de les signaler rapidement au médecin.

Le pharmacien devra également mettre en garde le patient quant à la gestion du traitement au quotidien : en effet, il faut être vigilant en manipulant des objets dangereux ou coupants, en cas de pratique de sport violent, ou encore en cas de bricolage par exemple. Dans ce contexte, on pourra conseiller aux patients de toujours avoir à la maison du Coalgan®, mèche hémostatique pouvant être utilisée pour stopper un saignement de nez.

Par ailleurs, le patient doit savoir qu'il faudra toujours prévenir tout professionnel de santé qu'il serait amené à rencontrer (dentiste, chirurgien, anesthésiste, infirmier, pédicure, biologiste, pharmacien...) de la prise d'un médicament anticoagulant.

L'automédication (y compris les médications « naturelles » selon les patients, autrement dit la phytothérapie) est à proscrire chez ce type de patients. Le patient devra prendre l'habitude de toujours demander conseil au médecin ou pharmacien (en signalant bien à chaque fois la prise du médicament anticoagulant) avant de prendre quoi que ce soit hors prescription médicale.

Enfin, en cas de voyage (surtout à l'étranger), le patient devra veiller à prendre suffisamment de médicament. Le Préviscan®, par exemple, ne se trouve qu'en France.

Si la situation médicale du patient évolue (début de grossesse, coliques néphrétiques par exemple), le médecin devra également être mis au courant pour pouvoir agir en conséquence.

Le pharmacien peut également orienter le patient vers des documents officiels, tels que « Questions /Réponses : traitement anticoagulant oral par anti-vitamine K » (disponible sur le site de l'ANSM).

## **2. Conseils propres aux AVK**

L'un des éléments clés dans l'éducation thérapeutique du patient sous AVK, est la surveillance du traitement par le contrôle biologique de l'INR. Il faut bien insister auprès du patient sur l'importance de ce contrôle, afin de vérifier le bon équilibre du traitement et si besoin d'adapter la posologie aux résultats. Pour cela, le patient doit toujours avoir en tête la fourchette d'INR dans laquelle il doit se situer. En cas de mauvais INR, il doit appeler son médecin afin de connaître le changement de posologie à effectuer. Par ailleurs, il réalisera ses contrôles sanguins selon le calendrier établi par le médecin, avec au minimum un contrôle tous les mois. Cette surveillance biologique doit bien entendu accompagner la surveillance clinique réalisée au quotidien.

La tenue du carnet AVK accompagne ce suivi biologique. Les résultats d'INR y seront reportés, et la carte patient sera conservée par le patient dans son portefeuille.

En outre, le patient devra être informé de l'impact éventuel de l'alimentation sur l'INR. En effet, le traitement par AVK doit s'accompagner d'un régime alimentaire stable, en évitant les excès d'alcool. Il faut également éviter une trop grande consommation d'aliments riches en vitamine K (essentiellement les choux, la choucroute, les épinards, carottes, brocolis, avocats, laitues, tomates...). De façon générale, ces aliments peuvent être consommés mais toujours en quantité modérée, sans changement brutal de l'alimentation.

Enfin, le pharmacien peut proposer aux patients la participation aux entretiens pharmaceutiques (voir modalités de participation dans la partie 2).

## **3. Conseils propres aux AOD**

Contrairement aux AVK, aucune surveillance de routine n'est mise en place dans le cas d'un traitement par AOD. Le patient doit donc être d'autant plus vigilant sur les éventuels signes cliniques hémorragiques. D'un point de vue biologique, la fonction rénale doit être évaluée régulièrement, au minimum avant le traitement et une fois par an.

Le patient doit également remplir la carte patient de son AOD se trouvant dans la boîte de médicament, puis conserver cette carte dans son portefeuille.

D'un point de vue du pharmacien, à la première délivrance, ce dernier devra être vigilant devant le schéma posologique employé par le médecin en fonction de l'indication.

Enfin, dans le cas du Pradaxa®, le patient doit être sensibilisé sur l'importance de la prise de la gélule à l'intérieur du blister ; et dans le cas du Xarelto®, sur l'importance de la prise au moment d'un repas.

Depuis peu, il existe également des entretiens pharmaceutiques pour les patients traités par AOD. Le pharmacien peut donc proposer aux patients d'y participer s'ils le souhaitent.

## **PARTIE 2 : EDUCATION THERAPEUTIQUE A L'OFFICINE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX ET ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES. REALISATION D'UNE ETUDE PRATIQUE AU SEIN D'UNE PHARMACIE D'OFFICINE.**

Depuis quelques années, le pharmacien joue un rôle de plus en plus important dans l'éducation thérapeutique patient à l'officine. Dans ce contexte, en 2013, des entretiens pharmaceutiques ont fait leur entrée en octroyant une place toute particulière aux pharmaciens. Mais où en est-on vraiment aujourd'hui ? Ces entretiens sont-ils réalisés fréquemment en pharmacie d'officine ? Quel en est le ressenti des patients ?

Nous allons dans un premier temps faire un point sur le principe global de l'Education Thérapeutique Patient (ETP), puis sur l'application de cette ETP dans le cadre des anticoagulants oraux. Enfin, nous terminerons par le suivi d'une étude effectuée en pharmacie d'officine et sur le bilan à retenir de cette étude.

### **A. Education Thérapeutique Patient (ETP)**

#### **1. Aspects législatifs de l'ETP : La loi HPST « Hôpital, Patients, Santé, Territoires »**

##### **a) Loi HPST et définition de l'ETP**

(1) La loi HPST

(55)(56)(57)

La loi « Hôpital, Patients, Santé, Territoire » du 21 juillet 2009, présentait deux grands objectifs : permettre une prise charge plus coordonnée des soins et mettre en place les Agences Régionales de Santé (ARS).

Au sein de cette loi, les missions du pharmacien d'officine ont été expressément définies :

- Quatre missions définies comme impératives au pharmacien :
  - Contribuer aux soins de premier recours.
  - Participer à la coopération entre professionnels de santé.
  - Participer à la mission de service public de la permanence des soins.
  - Concourir aux actions de veille et de protection sanitaire.
  
- Quatre missions classées comme facultatives pour le pharmacien :
  - Participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement du patient.
  - Assurer la fonction de pharmacien référent pour un EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) dans lequel il n'existe pas de PUI (Pharmacie à Usage Intérieur).
  - Etre désigné comme correspondant au sein de l'équipe de soins.
  - Proposer des conseils et prestations pour favoriser l'amélioration et le maintien de l'état de santé.

Nous allons tout particulièrement nous intéresser à la mission de « participation à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement du patient ».

## (2) Définition de l'ETP

(55)(56)(58)(59)

En 1998, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé la définition suivante de l'ETP : « L'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Cette définition est aujourd'hui reprise par la HAS et l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé).

L'ETP s'inscrit dans le parcours de soins du patient et fait partie intégrante de la prise en charge, depuis son inscription dans le code de la Santé Publique à la suite de la loi HPST. Son objectif principal est de rendre le patient plus autonome, en facilitant son adhésion aux traitements prescrits (notamment comprendre sa maladie et son traitement) et en améliorant sa qualité de vie.

L'ETP peut entre autre aider le patient à comprendre les mécanismes de la pathologie et le rôle des médicaments, maîtriser les bons gestes techniques pour utiliser les médicaments ou surveiller la maladie, ou encore reconnaître les signes d'alerte (par exemple, les effets indésirables d'un médicament) et savoir comment réagir si tel est le cas.

On va donc chercher à rendre le patient actif face à sa maladie. Trois éléments sont importants dans ce but là :

- Le patient doit prendre conscience qu'il est malade.
- Le patient doit prendre conscience des conséquences de sa maladie si elle n'est pas traitée.
- Le patient doit prendre conscience des bienfaits de son traitement.

### **b) Les acteurs de l'ETP**

(58)(59)

L'éducation thérapeutique du patient peut être dispensée par les différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients ayant une maladie chronique, parmi lesquels les pharmaciens. Au moins deux professionnels de santé dont un médecin sont impliqués. Ces différents intervenants forment une équipe pluridisciplinaire, ce qui implique nécessairement une coordination et une transmission des différentes informations. L'ETP se fait actuellement essentiellement en milieu hospitalier, mais le but de la loi HPST est d'étendre cette ETP en ville et notamment en pharmacie d'officine.

### **c) Les bénéficiaires de l'ETP**

(58)(59)

De façon générale, l'ETP s'adresse à tout patient (enfant, parent(s), adolescent, adulte), ayant une maladie chronique, quelque soit l'âge, le type de maladie, le stade et l'évolution de cette maladie. Les proches du patient peuvent également y participer s'ils le souhaitent et si le patient désire leur implication dans la gestion de la pathologie. Toutefois, il n'y a aucune obligation ; le patient est libre de participer ou non à une ETP.

## **2. Les étapes de réalisation de l'ETP**

(60)

L'offre d'ETP sera adaptée à chaque patient, en fonction des besoins d'éducation du patient. Quatre grandes étapes se succéderont alors.

### **a) L'élaboration du diagnostic éducatif**

Il s'agit de la première étape de démarche d'ETP. L'objectif principal sera d'identifier les besoins et attentes du patient, en définissant les compétences qu'il souhaite acquérir. Ces éléments devront être réactualisés si besoin au fur et à mesure du parcours. Cette première étape va également permettre au professionnel de santé de visualiser la véritable réceptivité du patient face à sa participation à l'ETP.

L'ensemble des points abordés est repris sur le site de la HAS. Cela passe par :

- « Accéder par un dialogue structuré aux connaissances, aux représentations, aux logiques explicatives, au ressenti du patient ».
- « Reconnaître la manière de réagir du patient à sa situation, les diverses étapes de l'évolution psychologique du patient ».
- « Reconnaître le rôle protecteur ou non des facteurs socioenvironnementaux, caractéristiques socioculturelles, évènements de vie stressants et intégration sociale ».
- « Chercher à connaître ce que le patient comprend de sa situation de santé et attend ; Reconnaître des difficultés d'apprentissage ».
- « Favoriser l'implication du patient, soutenir sa motivation ; Rechercher avec le patient les modalités de gestion personnelle de sa maladie les plus adaptées à sa situation ».

### **b) Définir un programme personnalisé d'ETP**

Une fois l'élaboration du diagnostic éducatif faite, il faut formuler avec le patient les compétences à acquérir, de façon à mettre en place un programme personnalisé et individuel. Deux grands types de compétences doivent alors être acquises : des compétences d'autosoins et des compétences d'adaptation. Ces deux catégories de compétences sont indissociables l'une de l'autre. Une fois leur acquisition effectuée, il faudra s'assurer de leur maintien.

#### **(1) Les compétences d'autosoins**

L'acquisition de ces compétences est le résultat d'une décision prise par le patient, avec l'objectif de modifier l'effet de sa maladie sur sa santé. Elles peuvent par exemple consister à soulager des symptômes, prendre en compte les résultats d'une autosurveillance (telle qu'une autosurveillance glycémique) ou d'une automesure (telle qu'une automesure tensionnelle) afin d'adapter son attitude.

Le patient doit donc être capable de réaliser des gestes techniques et des soins, et de mettre en œuvre des modifications à son mode de vie adaptées à sa pathologie ; l'objectif étant de prévenir les complications évitables et de faire face aux problèmes occasionnés par la pathologie.

## (2) Les compétences d'adaptation

Selon l'OMS, il s'agit de compétences personnelles, interpersonnelles, cognitives et physiques, déjà existantes ou à acquérir. Ces compétences doivent permettre à un patient de maîtriser ses émotions et son stress, et supposent que l'individu est capable de modifier et de vivre dans son environnement. Le but est donc de prendre des décisions, et que le patient se fixe des objectifs à atteindre et fasse des choix. Si un programme structuré d'ETP existe, on peut s'y référer, dans le but de mettre en place un programme individuel et personnalisé pour le patient. Un tel type de programme permet de définir l'ensemble des choses : qui fait quoi, pour qui, où, quand, comment et pourquoi.

### **c) Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP collective ou individuelle ou en alternance**

Une planification des séances d'ETP sera mise en place, en fonction des disponibilités et possibilités de chacun. Dans le cas de l'ETP relative aux AVK, ces séances seront individuelles (toutefois si le patient le souhaite, une personne peut l'accompagner).

### **d) Réaliser une évaluation individuelle de l'ETP**

Cela sera à réaliser tout au long du programme d'ETP, et au minimum à la fin de chaque séance. Les objectifs seront de mettre en évidence les changements intervenus chez le patient, afin de réactualiser le diagnostic éducatif et lui proposer une nouvelle offre d'éducation thérapeutique. L'objectif est donc de faire le point avec le patient et de développer ses compétences d'auto-évaluation.

## **3. Application de l'ETP aux AVK**

### **a) Mise en place de l'accompagnement des patients sous AVK à l'officine**

(61)

Etant donné leur place importante dans l'iatrogénie médicamenteuse, les pharmaciens ont depuis 2013, la possibilité d'accompagner les patients traités par AVK s'ils le souhaitent. La convention pharmaceutique signée en avril 2012 entre les syndicats de pharmaciens et l'Assurance maladie, prévoyait de donner aux pharmaciens une nouvelle mission d'accompagnement et de conseil auprès des patients chroniques. Un an plus tard, en juin 2013, un avenant paraissait au Journal officiel, précisant les modalités de mise en place de ces entretiens auprès des patients. Ceci marquait le début de cette nouvelle mission confiée aux pharmaciens d'officine. Nous reviendrons par la suite sur les modalités administratives relatives à ces entretiens.

Nous allons voir comment peuvent être mis en place les entretiens avec les patients, en distinguant ce qui doit être réalisé avant l'entretien, et ce qui est ensuite abordé au cours de l'entretien. Rappelons que jusque très récemment, ces entretiens ne concernaient que les patients traités par AVK, ceux traités par AOD n'étant pas inclus. Mais tout ceci est relativement récent.

## **b) Réalisation de l'entretien pharmaceutique avec le patient sous AVK**

(61)(62)(63)

Avant tout, il faut savoir que le pharmacien n'a aucune obligation de réaliser des entretiens pharmaceutiques. Le pharmacien titulaire ou adjoint est libre d'y participer ou non s'il le souhaite.

### **(1) La préparation du pharmacien à l'entretien avec le patient**

Différentes étapes doivent précéder la réalisation propre de l'entretien pharmaceutique. Nous allons les voir une par une, ces étapes devant être réalisées en pratique en officine lors de la préparation d'un entretien.

#### *(a) Identifier les patients*

Les entretiens ont été mis en place dans le but d'accompagner les patients « au traitement au long cours par antivitamine K pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à six mois ». Lors de la mise en place des entretiens, un courrier de l'Assurance maladie avait informé les patients concernés de leur existence. Les patients étaient alors libres d'y participer ou non, et de sélectionner le pharmacien de leur choix. Le pharmacien peut également aborder le sujet lui-même directement avec le patient au comptoir, lors d'une délivrance d'ordonnance par exemple.

Deux cas de figures peuvent se présenter chez les patients traités par AVK :

- Le patient est sous AVK depuis six mois ou plus : Il entre de facto dans le protocole.
- Le patient est sous AVK depuis moins de six mois ou se présente avec une nouvelle ordonnance d'AVK (pour une délivrance pour la toute première fois) : Le pharmacien ne percevra le forfait de rémunération uniquement si le patient aura eu six mois de traitement à la fin de l'année civile.

#### *(b) Faire savoir l'existence de ces entretiens dans l'officine*

Il est tout à fait possible d'en discuter avec les patients concernés, le moment venu. La pharmacie peut également exposer à l'intérieur de la pharmacie une affiche informative relative à l'existence et la mise en place des entretiens. Par contre, il faut être très vigilant sur la communication, en veillant à respecter le Code de la santé publique.

Dans l'idéal, un des pharmaciens de l'officine deviendra pharmacien référent pour les entretiens pharmaceutiques. De cette façon, les patients ont toujours la même personne qui mène les deux entretiens. Tout pharmacien inscrit à l'Ordre, titulaire ou adjoint, peut jouer ce rôle. Aucune autre personne ne peut mener les entretiens, pas même les étudiants de 6<sup>ème</sup> année de Pharmacie. Toutefois, ces derniers peuvent tout à fait assister à des entretiens avec le pharmacien.

#### *(c) Organiser les entretiens*

Aucune durée exacte de l'entretien n'est définie. Le pharmacien jugera lui-même de la durée nécessaire en fonction du patient concerné. Toutefois, il semblerait que pour le premier entretien, la durée moyenne soit de 30 minutes, et pour le second environ 20

minutes. Pour préparer cet entretien, il est bon de vérifier que l'officine dispose bien de carnets d'information et de suivi du traitement par AVK, afin de pouvoir le remettre aux patients qui n'en auraient pas encore.

Par ailleurs, le lieu de déroulement de l'entretien doit être choisi de façon adéquate. Il doit s'agir d'un espace de confidentialité dans lequel le pharmacien peut recevoir les patients. Cet espace doit être isolé du reste de l'officine. Si le patient n'est pas en mesure de se déplacer, il est également tout à fait possible pour le pharmacien de se déplacer directement au domicile du patient. Dans ce cas précis, aucune rémunération supplémentaire relative au déplacement du pharmacien n'existe.

## (2) Le déroulement de l'entretien pharmaceutique

(62)(63)

Une fois toutes les étapes relatives à la sélection des patients concernés par les entretiens et une fois la programmation faite, celui-ci va pouvoir se dérouler avec le patient. Pour cela, l'Assurance maladie propose une fiche de suivi patient ainsi qu'un guide d'accompagnement (documents disponibles sur le site internet [ameli.fr](http://ameli.fr)). La fiche de suivi correspond à un questionnaire reprenant l'ensemble des différents points à aborder au cours de l'entretien. Le pharmacien le complète donc tout au long de l'entretien selon les réponses du patient. Il devra apprécier par lui-même le degré de connaissances du patient concernant certaines questions : pour cela, il déterminera si certaines notions peuvent être considérées comme « Acquis » (A), « Partiellement Acquis » (PA) ou « Non Acquis » (NA). Ces différents niveaux d'acquisition sont déterminés selon l'Assurance maladie de la façon suivante :

- Une notion est considérée comme « acquise », lorsqu'elle est parfaitement intégrée par le patient.
- Une notion est considérée comme « partiellement acquise », lorsque le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises.
- Une notion est considérée comme « non acquise », lorsque le patient ne sait rien sur le sujet.

Cette fiche de suivi de l'entretien permettra d'avoir une bonne traçabilité et un suivi des entretiens, d'autant plus que comme nous le verrons par la suite, deux entretiens doivent normalement être réalisés.

Dans l'idéal, il faut demander au patient de ramener avec lui son carnet de suivi ; s'il n'en a pas, ce sera l'occasion de lui proposer.

La fiche de suivi, disponible en annexe 4, se divise en 4 grandes parties. Nous allons les voir une à une. Le guide d'accompagnement, destiné au pharmacien, se trouve en annexe 5.

### (a) Informations générales concernant le patient

Cette première partie consiste en un ensemble de renseignements administratifs à remplir (nom, prénom, date de naissance, numéro de sécurité sociale, adresse, dates des entretiens), ainsi que des éléments propres au patient. Parmi ces derniers, il faudra renseigner le poids du patient, le nom du médicament AVK prescrit, le nom du prescripteur, les autres médicaments et aliments consommés par le patient (notamment médicaments à base de plantes ou à base d'anti-inflammatoires), les habitudes de vie pouvant interagir avec le traitement (bricolage, chute, coupure...), l'historique de la prescription des AVK, les difficultés potentielles du patient (que ce

soit au niveau moteur, cognitif ou sensoriel), le laboratoire dosant habituellement l'INR et la possession ou non du carnet et de la carte AVK. Enfin, on demandera au patient comment globalement il vit son traitement par AVK.

Au cours de cette première partie de l'entretien, il semble intéressant d'aborder le sujet du DP (Dossier Pharmaceutique). Si le patient n'en a pas, on pourra lui expliquer l'intérêt du DP et l'ouvrir avec lui s'il est d'accord.

### (b) *Notions générales sur le traitement AVK*

Cette partie comporte 25 questions, divisées en six chapitres distincts. Lors de cette partie de l'entretien, des questions seront posées au patient, et le pharmacien devra juger lui-même le degré de connaissances du patient en déterminant si la notion est « acquise », « partiellement acquise » ou « non acquise », comme nous l'avons évoqué précédemment. Une fois la réponse du patient formulée, le pharmacien lui expliquera ce qu'il faut savoir pour chaque question pour compléter la réponse du patient ou lui expliquer si le patient n'en avait pas connaissance.

Précisons qu'en s'adressant au patient au cours de l'entretien, nous allons remplacer le terme AVK, par le nom du médicament prescrit.

- Principes du traitement
  - Rôle de l'AVK.
  - Pourquoi le traitement lui a été prescrit/Dans quelle indication, situation.
  - Risques du médicament connus ?
  - Posologie prescrite par son médecin.
  - Heure et moment de prise de l'AVK, avec importance.
  - Attitude à adopter en cas d'oubli.
  - Importance de l'observance, et de noter tout oubli éventuel dans le carnet.
- Surveillance biologique du traitement
  - Notion d'INR et valeur d'INR cible.
  - Fréquence des contrôles d'INR.
  - Horaires des contrôles d'INR.
  - Utilisation du carnet patient et transmission du résultat au médecin.

- Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée

Les signes évocateurs d'un surdosage sont abordés dans cette partie. On cherchera à savoir si le patient connaît les signes pouvant suggérer un surdosage en AVK :

- Signes banals de surdosage : Saignement des gencives, du nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes.
- Signes les plus inquiétants : Sang dans les urines ou dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats ou vomissements de sang, saignement persistant.
- Signes trompeurs : Fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicable.

On lui demandera s'il a déjà ressenti de tels signes et si oui, comment il a alors réagi. Nous lui rappellerons à ce moment, comment réagir face à des signes de saignement.

- Les autres médicaments

Les AVK pouvant présenter de nombreuses interactions médicamenteuses, nous nous intéresserons aux traitements autres du patient, en insistant sur le fait de ne jamais prendre de médicaments autres que ceux prescrits par le médecin de soi-même. Nous verrons également dans cette partie si le patient connaît les médicaments qui sont contre indiqués avec son traitement AVK.

- Alimentation

- Aliments riches en vitamine K.
- Règles à suivre en matière d'alimentation, y compris dans le domaine de la phytothérapie.

- Les professionnels de santé

On cherchera à informer le patient sur la nécessité de signaler à tous les professionnels de santé la prise d'un traitement AVK, en insistant sur la nécessité de toujours avoir sur soi la carte patient.

### *(c) Conclusion et suivi du patient*

A la fin de l'entretien, on demandera au patient s'il a des questions, en lui précisant que l'on reste à son écoute à tout moment si besoin. Le pharmacien ayant réalisé l'entretien rédigera une petite synthèse de celui-ci et fixera avec le patient le prochain rendez-vous (et le nombre). Si besoin, le pharmacien peut contacter le médecin traitant en cas de problème ou de question supplémentaire. Si le patient ne possède pas de carnet patient, on pourra lui en remettre un.

### **c) L'après entretien**

(58)(62)(63)

Après la réalisation de l'entretien, le pharmacien devra déclarer par télétransmission à l'Assurance maladie la réalisation des entretiens. Dans un premier temps, l'adhésion du patient doit être déclarée en ligne sur le site Ameli. Ensuite, le pharmacien doit déclarer la réalisation de l'entretien via son espace pro sur le site Ameli. A chaque entretien réalisé, une déclaration doit être faite en ligne.

Il pourra bénéficier d'une rémunération, à condition que deux entretiens soient réalisés pour le même patient au cours de l'année civile de référence ou au moins un entretien si l'adhésion intervient à compter du second semestre de l'année. Cette rémunération sera versée à la pharmacie, au cours de l'année n+1 (au cours du premier trimestre) et est fixée à 40 euros par patient. Par exemple, pour un patient qui démarre un traitement en avril 2014, l'officine percevra le forfait de rémunération en 2015. Par contre si le traitement est démarré en novembre 2014, le forfait ne sera perçu qu'en 2016.

#### **d) Intérêts et avantages des entretiens AVK**

Compte tenu de l'iatrogénie liée aux médicaments anticoagulants, les entretiens pharmaceutiques présentent un réel intérêt afin d'améliorer l'adhésion et l'autonomie des patients à leur traitement. De cette façon, ils auront de meilleures connaissances, et seront donc plus aptes à réagir si besoin en cas de saignement par exemple. Ce sera également à eux de souligner toutes les questions qu'ils se posent éventuellement.

#### **e) Etat des lieux actuels**

(64)(65)

En décembre 2014, soit un peu plus d'un an après la mise en place des entretiens AVK en officine, les premiers chiffres publiés par l'Assurance maladie montraient une globale satisfaction des pharmaciens et des patients. 14 584 officines, soit 63% des officines, avaient mis en place ce dispositif. Les pharmaciens trouvaient ce nouveau programme positif. Pour 74% des patients, grâce à ces entretiens, le traitement AVK est mieux compris.

Récemment, en mars 2017, des résultats ont été présentés. Une enquête réalisée auprès de 1 284 pharmaciens par Observia et l'USPO (Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine) a démontré une augmentation de l'observance des patients sous AVK grâce aux entretiens pharmaceutiques. En effet, il ressort de cette enquête :

- L'observance moyenne pour les patients des pharmacies n'ayant réalisé aucun entretien est de 79.35%.
- L'observance moyenne pour les patients des pharmacies ayant réalisé au moins un entretien est de 81.3%.
- L'observance moyenne pour les patients des pharmacies ayant réalisé plus d'un entretien est de 83.42%.

Ceci signifie donc que les entretiens pharmaceutiques ont un réel impact positif sur le taux d'observance des patients sous AVK.

#### **4. Vers une extension vers les AOD?**

(66)(67)

Suite à un nouvel avenant, les entretiens AOD ont fait leur entrée, depuis septembre 2016. Selon le même principe que les entretiens AVK, 2 entretiens doivent être au minimum réalisés la première année. A partir des années suivantes, selon chaque patient, il sera alors possible de proposer un entretien et au moins 2 suivis de l'observance. Ces derniers consistent à poser quelques questions au patient, dans le cadre d'un échange à l'officine. Les patients pour lesquels la réalisation d'un seul entretien est possible seront ceux :

- Pour qui 2 entretiens ont été réalisés l'année précédente.
- Pour qui l'adhésion intervient à compter du deuxième semestre de l'année.
- Les patients décédés.

Ce dispositif d'accompagnement permet de revoir les points essentiels du traitement (que nous allons voir juste après), et constitue un dispositif d'accompagnement

personnalisé, confidentiel, libre et gratuit pour le patient. Si ce dernier est intéressé pour y participer, il suffit d'en discuter directement avec son pharmacien. Les inscriptions s'effectuent directement en ligne sur le site Ameli, en espace pro.

Précisons que pour tout patient traité par AVK et ayant participé aux entretiens AVK, tout switch de traitement AVK vers AOD entraîne un arrêt de participation à l'entretien auquel il participait.

Selon le même principe que pour les AVK, il faudra dans un premier temps préparer l'entretien, en identifiant et en informant les patients de l'existence de ces entretiens, et en les organisant. Ensuite, la fiche de suivi patient mise à disposition pour le pharmacien, se divise globalement de la même façon que pour les AVK. Pour chaque thème abordé, de la même manière que dans la fiche de suivi AVK, le pharmacien doit juger selon la réponse du patient, si la notion est « A » (Acquis), « PA » (Partiellement Acquis), ou « NA » (Non Acquis).

La fiche de suivi patient AOD se situe en annexe 6 (disponible sur le site Ameli.fr), et le guide d'accompagnement pour l'entretien destiné au pharmacien se trouve en annexe 7 (disponible également sur le site Ameli.fr).

L'entretien se déroulera donc en abordant les thèmes suivants :

1) Informations générales concernant le patient sous anticoagulants oraux directs  
Au sein de cette première partie, les différents renseignements à obtenir sont les mêmes que lors d'un entretien AVK, à l'exception bien évidemment du laboratoire dosant l'INR étant donné qu'il n'y a pas d'INR pour les AOD. Comme avec les AVK, on pourra aborder le dossier pharmaceutique et proposer au patient son ouverture s'il n'en possède pas.

2) Notions générales sur le traitement AOD

Cette partie de l'entretien comporte 25 questions, réparties dans 8 chapitres distincts. C'est au sein de cette partie, que le pharmacien menant l'entretien devra juger la réponse du patient en choisissant si le patient a acquis, partiellement acquis ou non acquis les différents points essentiels. Comme pour l'entretien AVK, une fois la réponse du patient formulée, le pharmacien lui donnera tous les renseignements nécessaires à connaître si besoin.

- Principes du traitement

- Rôle de l'AOD.
- Pourquoi le médicament lui a été prescrit/Dans quelle indication.
- Risques du médicament connus ?
- Posologie prescrite par le médecin.
- Heure et moment de prise de l'AOD, avec importance de l'horaire.  
Pour le Xarelto®, importance de la prise au cours d'un repas.

- Importance de l'observance

- Notion connue ?
- Questionnaire de Morisky afin d'évaluer le score déterminant si l'observance est bonne, faible, ou s'il n'y a pas d'observance.

- Risques en cas d'oubli de prise.
- Attitude à adopter en cas d'oubli de prise.

Il faudra bien insister auprès de ces patients, sur l'importance d'un horaire de prise fixe.

- Importance du suivi de la fonction rénale et de l'hémoglobine
- Surveillance de la fonction rénale une fois par an minimum.
- Situations cliniques pouvant être associées à une fonction rénale altérée connues ? (hypovolémie, déshydratation, diarrhée, interactions médicamenteuses).
- Patient potentiellement fragilisé ? (patient de plus de 75 ans, comorbidités, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale).
- Importance de bien s'hydrater, en particulier l'été, en cas de forte chaleur ou de diarrhée.
- Surveillance de l'hémoglobine une fois par an minimum.
- Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée

On cherchera à savoir si le patient connaît les signes pouvant suggérer un surdosage et la conduite à tenir :

- Signes banals : Saignement des gencives, du nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes.
- Signes inquiétants : Sang dans les urines ou dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats de sang, vomissements de sang, épistaxis, saignement persistant.
- Signes trompeurs : Fatigue, pâleur, essoufflement, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicé.

On lui demandera s'il a déjà ressenti de tels signes et si oui, comment il a alors réagi. Nous lui rappellerons à ce moment, comment réagir face à des signes de saignement.

Par ailleurs, certains signes peuvent évoquer un sous dosage ; il s'agit de signes de thrombose :

- Phlébite : Oedème unilatéral (d'une partie de la jambe voire de la jambe complète).
- Embolie pulmonaire : Essoufflement, douleur thoracique, crachat de sang.
- AVC : Violent mal de tête, déformation de la bouche, troubles de la parole ou de la vision, faiblesse d'un côté du corps (bras, jambe).

On insistera auprès du patient, que devant n'importe quel signe inquiétant, une consultation en urgence s'impose.

- Autres médicaments
- Autres médicaments pris par le patient ?
- Médicaments contre indiqués connus par le patient ?
- Le patient prend-il des médicaments en automédication ? Lesquels ?

- Vie quotidienne et alimentation
  - Poids du patient ? Un faible poids est un facteur de risque de saignement.
  - Précautions à prendre dans la vie quotidienne.
  - Mises en garde relatives aux produits de phytothérapie, aromathérapie ou compléments alimentaires.
- Professionnels de santé
  - Autres professionnels de santé rencontrés.
  - Carte patient.
  - Rappel de l'importance d'informer tout professionnel de santé, chirurgien...

Enfin, on rappellera au patient que toute injection intramusculaire est contre indiquée lors du traitement anticoagulant (valable pour les AVK, comme pour les AOD).

*Conclusion de l'entretien :*

Pour finir l'entretien, le pharmacien répondra à toutes les questions éventuelles que le patient aurait. Il fera un bilan de l'entretien, en dégagant les points sur lesquels il faudra revenir lors du prochain rendez-vous. Celui-ci sera fixé en fonction de tout cela. Si besoin, en cas de problème, le pharmacien peut prendre contact avec le médecin.

## **B. Etude de terrain réalisée en pharmacie d'officine**

J'ai choisi de focaliser une partie de ma thèse sur une étude réalisée au sein de la pharmacie d'officine dans laquelle je travaille. Les objectifs principaux de cette étude étaient de s'intéresser aux réelles connaissances des patients sous anticoagulants oraux, à leur éducation thérapeutique et au rôle donné au pharmacien d'officine. Enfin, les entretiens pharmaceutiques ont également été évoqués, et les patients ont ainsi eu l'occasion de donner leur avis à ce sujet. Mon travail s'est divisé en cinq grandes étapes.

### **1. Etablissement de deux questionnaires destinés aux patients**

Pour la réalisation de cette étude, j'avais initialement l'intention d'élaborer un seul et unique questionnaire commun pour les patients AVK et NACO. Toutefois, en réfléchissant aux différents points à aborder au sein de ce questionnaire, je me suis dit que cela pouvait entraîner une certaine confusion chez les patients, d'autant plus qu'il s'agit en majeure partie de sujets âgés. Je me suis donc ensuite dirigée vers la mise en place de 2 questionnaires distincts, un destiné aux patients traités par AVK et un destiné aux patients traités par AOD. Il était bien précisé aux patients que tout ceci était complètement anonyme, leur nom n'apparaîtrait pas par la suite dans ma thèse.

#### **a) Le questionnaire AVK**

Voici le questionnaire AVK que j'ai élaboré :

Ce questionnaire a été élaboré dans le cadre de ma thèse portant sur « La prise en charge à l'officine des patients sous anticoagulants oraux ». Les données mises en évidence grâce à ce questionnaire seront ainsi reprises dans la rédaction de cette thèse et me permettront également de réaliser une brochure d'information résumant les points importants à connaître. Cette brochure pourra vous être remise ultérieurement.

Merci d'y répondre et de le rendre ensuite à la pharmacie. Merci d'avance. Floriane.

#### **1. Vous et votre traitement anticoagulant**

1) Quel âge avez-vous ?

\_\_\_\_\_

2) Connaissez-vous le nom du médicament anticoagulant qui vous est prescrit par votre médecin ?

Oui : \_\_\_\_\_

Non

3) Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament ?

Moins de 6 mois

Plus de 6 mois

4) Pour quelle indication ? \_\_\_\_\_

5)Concernant vos connaissances sur ce médicament, comment les définiriez-vous ?

- Très bonnes
- Bonnes
- Moyennes
- Mauvaises

## 2.La gestion au quotidien

1)Lorsque vous avez commencé ce nouveau traitement, pensez-vous avoir reçu suffisamment d'explications ?

- Oui
- Non

2)Qui vous a donné ces explications ?

- Médecin spécialiste
- Médecin généraliste
- Pharmacien
- Autre : \_\_\_\_\_

3)Utilisez-vous un pilulier pour gérer vos médicaments ?

- Oui
- Non

Si oui, conservez-vous les comprimés dans leur emballage d'origine ?

- Oui
- Non : Comment les conservez-vous ?  
\_\_\_\_\_

4)Possédez-vous un carnet de suivi pour votre traitement anticoagulant ?

- Oui
- Non

Si oui, complétez-vous régulièrement ce carnet ?

- Oui
- Non

5)Possédez-vous dans votre portefeuille la carte signalant que vous prenez ce traitement anticoagulant ?

- Oui
- Non

6)Vous est-il déjà arrivé d'oublier de prendre votre médicament ?

- Oui : Qu'avez-vous alors fait ?  
\_\_\_\_\_

- Non : Savez-vous ce qu'il faut faire en cas d'oubli ?  
\_\_\_\_\_

7)Connaissez-vous la notion d'INR ?

Oui : Précisez :

\_\_\_\_\_

Non

8)Connaissez-vous la valeur idéale de votre INR ?

Oui : Précisez :

\_\_\_\_\_

Non

9)Que faites-vous quand votre INR n'est pas correct ?

\_\_\_\_\_

10)Connaissez-vous les effets indésirables que vous pourriez ressentir en cas de mauvais équilibre de votre traitement ?

Oui : Pouvez-vous les citer ?

\_\_\_\_\_

Non

Les avez-vous déjà ressentis ?

Oui : Qu'avez-vous fait dans ce cas-là ?

\_\_\_\_\_

Non : Savez-vous quoi faire si cela arrive un jour ?

\_\_\_\_\_

11)Connaissez-vous les aliments pouvant éventuellement interagir avec votre traitement anticoagulant ?

Oui : lesquels ?

\_\_\_\_\_

Non

12)Selon vous, existe-t-il des précautions particulières à prendre pour les actes de la vie quotidienne ?

Oui : Pouvez-vous en citer ?

\_\_\_\_\_

Non

### **3.Les entretiens pharmaceutiques à l'officine**

1)Avez-vous déjà entendu parler des entretiens pharmaceutiques ?

Oui

Non

2)Avez-vous participé à ces entretiens ?

Oui : Quel a été votre ressenti ?

Positif

Négatif

Dans les 2 cas, expliquez :

---

---

Non : Pourquoi ?

Je ne savais pas que cela existait.

Je savais que cela existait mais personne ne m'a jamais dit que je pouvais en bénéficier.

Je ne voulais pas y participer.

3) Souhaiteriez-vous y participer maintenant que vous en connaissez l'existence ?

Oui

Non

Dans les 2 cas, pourquoi ?

---

---

---

Ce questionnaire se divise donc en trois grandes parties.

Dans un premier temps, je me suis intéressée au patient et à son traitement anticoagulant : quel âge a le patient, connaît-il le nom du médicament qu'il prend, depuis combien de temps le prend-t-il, et comment juge-t-il lui-même ses connaissances globales sur son traitement ?

Ensuite, dans un second temps, le questionnaire était centré sur les connaissances du patient et la gestion du traitement au quotidien. Différents points sont alors abordés : ressenti des patients sur les explications fournies par les professionnels de santé (et par quels professionnels de santé), utilisation ou non du carnet de suivi et de la carte patient AVK, notion d'INR, ainsi que des éléments tels que l'oubli, les effets indésirables du traitement, les éventuels problèmes avec l'alimentation ou encore les précautions à prendre lors du traitement.

Enfin, pour terminer, les entretiens pharmaceutiques sont abordés : les patients en ont-ils déjà entendu parler voire y ont-ils déjà participé, quel est leur avis devant l'existence de ce type d'entretiens ?

## b) Le questionnaire AOD

Voici le questionnaire AOD que j'ai élaboré :

Ce questionnaire a été élaboré dans le cadre de ma thèse portant sur « La prise en charge à l'officine des patients sous anticoagulants oraux ». Les données mises en évidence grâce à ce questionnaire seront ainsi reprises dans la rédaction de cette thèse et me permettront également de réaliser une brochure d'information résumant les points importants à connaître. Cette brochure pourra vous être remise ultérieurement.

Merci d'y répondre et de le rendre ensuite à la pharmacie. Merci d'avance. Floriane.

### 1. Vous et votre traitement anticoagulant

1) Quel âge avez-vous ?

---

2) Connaissez-vous le nom du médicament anticoagulant qui vous est prescrit par votre médecin ?

Oui :

---

Non

3) Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament ?

Moins de 6 mois

Plus de 6 mois

4) Pour quelle indication ? 

---

5) Concernant vos connaissances sur ce médicament, comment les définiriez-vous ?

Très bonnes

Bonnes

Moyennes

Mauvaises

### 2. La gestion au quotidien

1) Lorsque vous avez commencé ce médicament, pensez-vous avoir reçu suffisamment d'explications ?

Oui

Non

2) Qui vous a donné ces explications ?

Médecin spécialiste

Médecin généraliste

Pharmacien

Autre : 

---

3)Utilisez-vous un pilulier pour gérer vos médicaments ?

Oui

Non

4)Y-a-t-il eu des contrôles effectués avant la mise en route de votre traitement ?

Oui : lesquels ?

---

Non

5)Concernant les circonstances de mise en route de votre médicament anticoagulant, s'agissait-il d'un changement d'anticoagulant ?

Oui : Quel anticoagulant preniez-vous avant et pourquoi a-t-il été changé ?

---

Non, je ne prenais aucun anticoagulant avant.

6)Possédez-vous un carnet de surveillance pour votre traitement anticoagulant ?

Oui : Le complétez-vous régulièrement ?

Oui

Non

Non

7)Possédez-vous dans votre portefeuille la carte signalant que vous prenez ce traitement anticoagulant ?

Oui

Non

8)Vous est-il déjà arrivé d'oublier de prendre votre médicament ?

Oui : Qu'avez-vous fait dans ce cas-là ?

---

Non : Savez-vous ce qu'il faut faire si cela arrive un jour ?

---

9)Savez-vous s'il existe une surveillance particulière à suivre au cours de votre traitement anticoagulant ?

---

10)Connaissez-vous les effets indésirables que vous pourriez ressentir en cas de mauvais équilibre de votre traitement ?

Oui : Pouvez-vous les citer ?

---

Non

Les avez-vous déjà ressentis ?

Oui : Qu'avez-vous fait dans ce cas-là ?

---

Non : Savez-vous quoi faire si cela arrive un jour ?

---

11) Selon vous, existe-t-il des précautions particulières à prendre en compte pour les actes de la vie quotidienne ?

Oui : Pouvez-vous en citer ?

---

Non

### 3. Les entretiens pharmaceutiques à l'officine

1) Avez-vous déjà entendu parler des entretiens pharmaceutiques ?

Oui

Non

2) Pour le moment, ces entretiens ne concernent que les patients traités par une autre famille d'anticoagulants. Mais pensez-vous que des entretiens du même type ayant pour but de revoir avec vous l'ensemble de votre traitement anticoagulant (principe, risques...) seraient un point positif ?

Oui

Non

Dans les 2 cas, expliquez votre réponse :

---

---

---

Ce questionnaire est également divisé en trois grandes parties.

Tout d'abord, comme pour celui portant sur les AVK, je me suis focalisée sur le patient et son traitement anticoagulant, les questions étant les mêmes que pour les AVK.

Ensuite, j'ai cherché à m'intéresser à la gestion au quotidien du traitement par AOD : ressenti du patient, utilisation éventuelle d'un pilulier, contrôle(s) éventuel(s) effectué(s) avant la mise en route du traitement, utilisation d'un carnet de surveillance/d'une carte patient, attitude à adopter en cas d'oubli, effets indésirables pouvant être ressentis, et précautions particulières pour les actes de la vie quotidienne. J'ai également cherché à savoir s'il s'agissait d'un changement d'anticoagulant oral ou si le patient avait toujours pris ce médicament.

Enfin, les entretiens pharmaceutiques sont abordés dans la troisième et dernière partie. Je précise que ces questionnaires ont été distribués avant la mise en place des entretiens AOD. J'ai donc cherché à avoir l'avis des patients à ce sujet : Que pensent-ils de l'arrivée éventuelle de ces entretiens et sont-ils pour ou contre ?

## 2. Distribution des questionnaires en officine

Une fois les questionnaires rédigés, j'ai effectué un listing des patients de l'officine qui étaient concernés. Ainsi, entre janvier et juin 2016, les questionnaires ont été proposés aux patients concernés lors des délivrances de leur traitement. Le principe des questionnaires leur était expliqué, en leur précisant bien que tout était anonyme et qu'ils avaient le choix de le remplir chez eux pour le rendre ensuite ou s'ils préféraient, nous pouvions les aider et le faire avec eux à l'officine.

Au début de la distribution des questionnaires, j'avais pour objectif de m'intéresser à 20 patients AVK et 20 patients AOD. Cependant, les patients AOD étant moins nombreux que les patients AVK, je n'ai finalement pas pu atteindre cet objectif. J'ai donc recueilli 18 questionnaires AVK et 17 questionnaires AOD.

## 3. Génération de données statistiques et interprétation des résultats

### a) A partir du questionnaire AVK

Je vais reprendre les différentes questions du questionnaire pour en dégager les principaux résultats.

Le nombre total de patients ayant répondu au questionnaire AVK est de 18 personnes.

#### Première partie du questionnaire = Vous et votre traitement anticoagulant :

- Question 1 : Quel âge avez-vous ?

Le tableau ci-dessous reprend l'âge des différents patients interrogés :

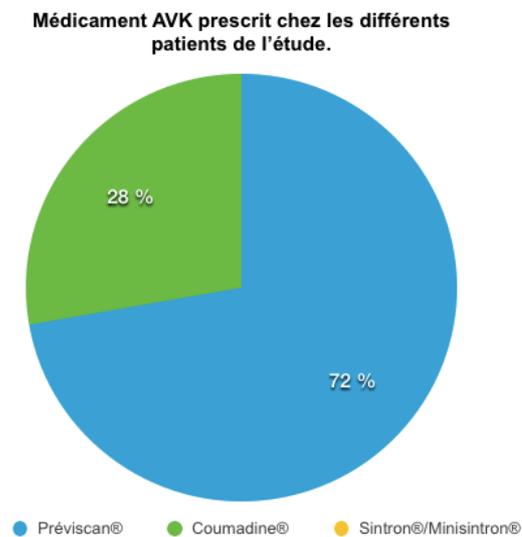
Patient AVK	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age du patient (ans)	67	68	40	51	85	74	68	<b>17</b>	32

10	11	12	13	14	15	16	17	18
61	91	74	56	65	<b>92</b>	81	66	74

On peut noter que la majorité des patients interrogés étaient âgés de plus de 60 ans, avec une moyenne de 65 ans. Toutefois, précisons qu'il y avait des extrêmes en terme d'âge chez les patients. En effet, le patient le plus jeune n'avait que 17 ans (ce qui constitue un cas rare et relativement isolé), tandis que le plus âgé avait 92 ans. On peut donc confirmer que les patients traités par AVK sont pour la plupart des sujets âgés, d'où l'importance d'être particulièrement vigilant.

- Question 2 : Connaissez-vous le nom du médicament anticoagulant qui vous est prescrit par votre médecin ? Si oui, le patient devait le citer.

Le diagramme ci-dessous reprend les réponses des patients interrogés :



Le premier point important ressortant de cette question est que tous les patients interrogés connaissaient bel et bien le nom du médicament anticoagulant qui leur était prescrit.

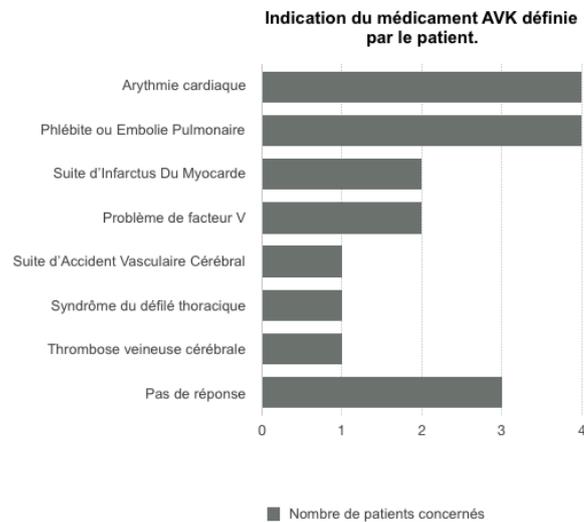
La seconde information ressortant de cette question est que la plupart des patients traités par AVK le sont par Préviscan®, ce qui est conforme avec les statistiques nationales. En effet, aucun patient n'était traité par Sintrom® ou Minisintrom®, 5 personnes étaient traitées par Coumadine® (soit 28% des patients) et 13 étaient traités par Préviscan® (soit 72% des patients).

- Question 3 : Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament ? Deux réponses étaient proposées aux patients : moins ou plus de 6 mois.

Pour la plupart des patients, ce traitement semble relativement ancien : en effet, une seule personne était sous AVK depuis moins de 6 mois, les 17 autres le prenant depuis plus de 6 mois. Ceci confirme que la mise en place d'un traitement AVK se fait pour s'inscrire le plus souvent dans la durée.

- Question 4 : Pour quelle indication ?

Le diagramme ci-dessous reprend les différentes réponses des patients :



L'élément positif ressortant de cette question est que 15 des personnes interrogées avaient bien connaissance de l'indication de leur AVK (soit 83% des personnes interrogées). Notons que les réponses ont été reprises ci-dessus dans le diagramme telles que les patients les avaient formulées : nous pourrions regrouper l'arythmie cardiaque et la suite d'Accident Vasculaire Cérébral ensemble, l'AVC étant probablement la complication du problème d'arythmie. Par ailleurs, l'arythmie cardiaque est très probablement un problème de Fibrillation Auriculaire (FA), compte tenu de l'âge des patients.

Les indications des AVK dans les phlébites/embolies pulmonaires, dans les suites d'Infarctus du Myocarde et dans les FA ont déjà été évoquées dans la première partie de cette thèse. Nous allons donc revenir sur les 2 autres indications qui n'ont pas encore été évoquées : celle du problème de facteur V et celle du syndrome du défilé thoracique.

Tout d'abord, les patients ayant répondu « problème de facteur V » sont des patients ayant très probablement eu une pathologie consécutive à ce souci au niveau du facteur V (une thrombose veineuse par exemple). Ils ont cité cette indication, mais en réalité le problème de facteur V est la cause de l'indication de leur AVK. Le facteur V intervient dans la voie commune de la coagulation. Une mutation du facteur V, appelée facteur V Leiden, entraîne une résistance à la protéine C activée (car celle-ci ne peut cliver le facteur V que lentement à cause d'un changement du site de clivage), et constitue une thrombophilie. Cela signifie que la coagulation du sang est augmentée, avec une hypercoagulabilité. Cette mutation entraîne donc une hausse du risque de thrombose. Il s'agit d'une mutation prédéterminée génétiquement. Les patients porteurs de cette mutation génétique mais ne présentant aucun symptôme et sans ATCD de thrombose, n'auront pas besoin de traitement au long cours. Ils devront tout de même être vigilants dans les situations plus à risques et réaliser des injections d'héparines dans ces situations. Par contre, chez les patients ayant eu un problème de thrombose, un traitement par anticoagulant (AVK) est recommandé. Selon la sévérité du problème, la durée de traitement sera variable. (68)

Par ailleurs, revenons sur le syndrome du défilé thoracique. Ce syndrome appelé syndrome du défilé cervico-thoraco-brachial, se manifeste par des symptômes le plus souvent mixtes :

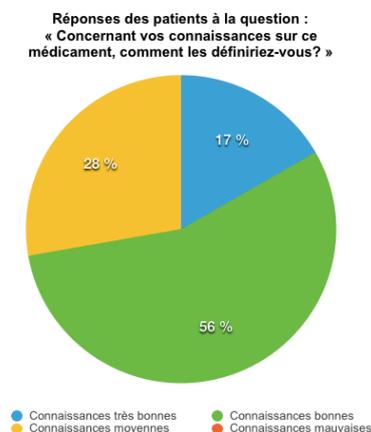
- Neurologiques : Douleur, paresthésies au niveau des membres supérieurs (main, bras, épaule, cou) voire paralysies.
- Ainsi que par des signes vasculaires (à la fois au niveau artériel et veineux).

Le plus souvent, ces signes cliniques sont distribués le long de la partie interne du membre supérieur jusqu'aux 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> doigts. En général, les symptômes sont plus marqués ou sont provoqués quand le patient a les bras étendus ou maintenus pendant un certain temps au dessus des épaules. Ils peuvent également être plus marqués la nuit. (69)

Les causes peuvent être variées : Survenue d'un traumatisme, présence d'une côte cervicale, mauvaise posture, épaules tombantes, ou encore des activités impliquant une utilisation excessive du bras et des épaules. Un traitement conservateur (avec rééducation) ou chirurgical est mis en place. Dans le cas de ce patient, les symptômes ont été jusqu'à une thrombose veineuse du membre supérieur gauche et un traitement par AVK avait alors été mis en place.

- Question 5 : Concernant vos connaissances sur ce médicament, comment les définiriez-vous ?

Le diagramme ci-dessous reprend les réponses des patients :



Cette question avait pour but de connaître le ressenti du patient vis à vis de son traitement. Il en ressort un ressenti plutôt positif de la part des patients. En effet, 3 personnes sur 4 jugent leurs connaissances bonnes (56%) voire très bonnes (17%), comme le montre le diagramme ci-dessus. 5 personnes (soit 28%) les jugent « moyennes », mais aucun patient n'estime avoir des connaissances mauvaises. La suite du questionnaire permettra de voir si leur ressenti correspond réellement à leurs connaissances !

## Deuxième partie du questionnaire = La gestion au quotidien :

- Question 1 : Lorsque vous avez commencé ce nouveau traitement, pensez-vous avoir reçu suffisamment d'explications ?

Sur les 18 patients interrogés, une grande majorité (16 sur les 18, soit 88.8%) estimait avoir effectivement eu assez d'informations au début de leur traitement, alors que 2 personnes jugeaient ces informations insuffisantes.

- Question 2 : Qui vous a donné ces explications ? Plusieurs réponses étaient alors proposées au patient : médecin spécialiste, médecin généraliste, pharmacien, ou autre réponse possible.

Les patients avaient la possibilité de cocher un ou plusieurs intervenant(s). Sur l'ensemble des patients interrogés, 13 ont cité le médecin spécialiste et 13 le médecin généraliste. Ces 2 catégories de médecins semblent donc effectuer bel et bien leur rôle dans l'éducation thérapeutique du patient. Le pharmacien quant à lui, a été cité par 7 patients comme ayant donné des explications aux patients sur ce traitement. Le pharmacien d'officine apparaît donc bien moins cité que les médecins par les patients. Le pharmacien d'officine semble donc, selon les patients, en retrait des médecins et jouer un rôle moins important dans l'éducation thérapeutique. Pourtant, il reste le dernier maillon de la chaîne et c'est lui qui délivre le traitement tous les mois, d'où l'importance d'intervenir au maximum.

- Question 3 : Utilisez-vous un pilulier pour gérer vos médicaments ? Si oui, conservez-vous les comprimés dans leur emballage d'origine ?

Il ressort de cette question que 8 patients sur les 18 interrogés utilisaient un pilulier (10 n'en utilisaient donc pas). Sur ces 8 patients, 5 conservaient bien les comprimés dans l'emballage d'origine, mais 3 ne les gardaient pas dans le blister d'origine. Une seule de ces 3 personnes a précisé mettre directement le comprimé dans le compartiment du pilulier, les autres patients ne développant pas davantage leur réponse.

Cette question montre la nécessité de bien expliquer aux patients traités par AVK et utilisant un pilulier, l'importance de conserver les comprimés dans le blister d'origine, sous peine de modifier la biodisponibilité de l'AVK. En effet, l'action de l'anticoagulant peut être largement modifiée, comme nous l'avons vu précédemment. Il faut donc bien insister sur ce point à l'officine. Si la personne doit couper des fractions de comprimés, elle peut conserver les fractions de comprimés restantes mais cela doit se faire uniquement entre fractions du même médicament AVK. Il faut bien insister sur le fait qu'aucun autre médicament ne doit être conservé avec.

- Question 4 : Possédez-vous un carnet de suivi pour votre traitement anticoagulant ? Si oui, le complétez-vous régulièrement ?

11 patients possédaient bien un carnet patient AVK (soit 61%), alors que 7 n'en avaient pas (soit 39%). Sur ces 11 patients possédant un carnet, 8 le complétaient

régulièrement alors que 3 ne l'utilisaient pas. Cela montre qu'il ne faut pas hésiter à l'officine, à proposer ce carnet et à le remettre au patient. C'est un outil qui a été développé dans le but d'accompagner le patient dans le suivi de son traitement, et de limiter les erreurs. Par ailleurs, le patient peut trouver dans ce carnet des réponses à d'éventuelles questions qu'il pourrait se poser. Par exemple, s'il ne sait plus ce qu'il doit faire en cas d'oubli de prise, il peut retrouver cette information dans le carnet.

- Question 5 : Possédez-vous dans votre portefeuille la carte signalant que vous prenez ce traitement anticoagulant ?

9 patients sur les 18 interrogés possédaient la carte patient dans leur portefeuille, tandis que 8 n'en avaient pas. Une personne n'a pas répondu à la question.

Il ressort de ces questions que les patients n'utilisent pas de façon optimale le carnet et la carte patient. Le rôle du pharmacien est donc de bien insister sur les bénéfices à utiliser ces outils de façon optimale.

- Question 6 : Vous est-il déjà arrivé d'oublier de prendre votre médicament ? Si oui, qu'avez-vous alors fait ? Si non, savez-vous ce qu'il faut faire en cas d'oubli ?

4 patients ont répondu avoir déjà oublié de prendre leur médicament anticoagulant (soit 22% des patients), tandis que 14 personnes répondaient non (soit 78% des patients). La suite de cette partie du questionnaire portait sur l'attitude que la personne avait adoptée quand cela était arrivé (si elle avait répondu oui) ou si elle savait quelle attitude adopter si cela arrivait un jour. Face à cette question, la personne était libre de répondre ce qu'elle savait.

Parmi les 4 personnes qui avaient répondu « oui », toutes ont alors continué tout à fait normalement leur traitement.

Parmi les 14 personnes ayant répondu « non », la réponse à la question « Savez-vous ce qu'il faut faire en cas d'oubli ? » était variée :

- 12 personnes n'ont pas répondu : J'ai considéré cela comme le fait que ces personnes ne savaient pas ce qu'il fallait faire en cas d'oubli de prise d'un comprimé d'AVK.
- Une personne a répondu : « Ne pas prendre double dose le lendemain ».
- Une personne a répondu : « Prendre la dose oubliée dans les 8 heures, sinon prendre la dose suivante à l'heure habituelle ».

Cette question a pu mettre en évidence le fait que très peu de patients savent comment réagir en cas d'oubli de prise d'un comprimé d'AVK. Il paraît donc indispensable de bien rappeler à l'officine, l'importance de prendre son traitement AVK sans oubli. En cas d'oubli, on insistera sur le fait que la dose oubliée peut être prise en respectant un délai de 8 heures par rapport à l'heure habituelle de prise. Passées ces 8 heures, le patient ne devra pas rattraper son oubli de dose, et reprendre son traitement tout à fait normalement le lendemain. En cas de doute de la personne ou si elle ne sait plus du tout ce qu'il faut faire en cas d'oubli, ne pas hésiter à appeler l'officine qui est toujours présente pour renseigner. Il est bon de signaler cet oubli au laboratoire, car cela peut parfois expliquer certaines variations d'INR.

- Question 7 : Connaissez-vous la notion d'INR ? Si oui, précisez.

Les 18 patients interrogés connaissaient tous bel et bien cette notion d'INR. Il leur était ensuite demandé de préciser leur réponse. Seuls 3 patients ont ajouté que l'INR servait à voir la bonne fluidité du sang.

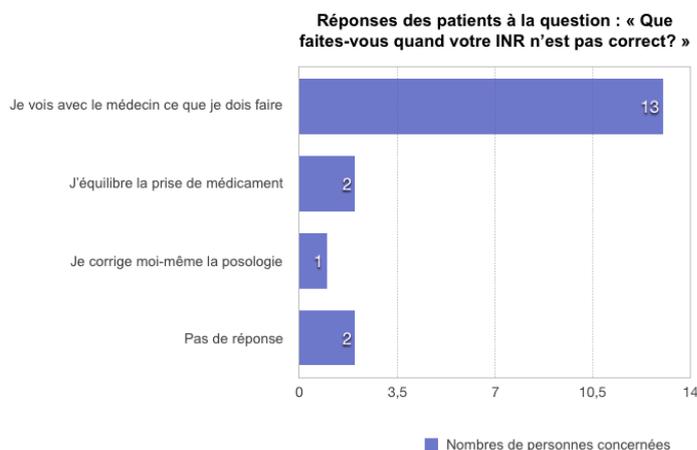
- Question 8 : Connaissez-vous la valeur idéale de votre INR ? Si oui, précisez.

Une seule personne sur les 18 interrogées ne connaissait pas la valeur idéale de son INR. Par ailleurs, sur les 17 personnes qui connaissaient cette valeur idéale d'INR, toutes avaient comme cible un INR entre 2 et 3, ce que nous pouvions bien confirmer par rapport aux indications citées.

Cette question confirme bien que la plupart des patients traités par AVK connaissent la valeur cible de leur INR, ce qui est un élément important et positif. Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, le plus souvent, l'INR doit se situer entre 2 et 3. Il faut tout de même insister au début du traitement, sur le fait que le laboratoire d'analyses biologiques doit absolument connaître l'INR cible du patient.

- Question 9 : Que faites-vous quand votre INR n'est pas correct?

Le diagramme ci-dessous reprend les différentes réponses formulées par les patients :



Globalement, il ressort de cette question que la plupart des patients ont bien en tête le fait que tout INR en dehors de la zone cible doit entraîner une prise de contact avec le médecin traitant, afin de réajuster la dose d'AVK. En effet, sur les 18 patients interrogés, 13 en ont bien connaissance (soit 72.2%). On pourra tout de même noter que 2 personnes ajustent elles-mêmes la prise de médicament. Il convient donc de bien insister auprès des patients sur l'importance de la prise de contact avec le médecin afin d'adapter la posologie dès que l'INR n'est pas bon.

- Question 10 : Connaissez-vous les effets indésirables que vous pourriez ressentir en cas de mauvais équilibre de votre traitement ? Si oui, pouvez-vous les citer ? (plusieurs réponses pouvaient alors être citées).

10 personnes connaissaient certains des effets indésirables ; 8 n'avaient aucune idée des effets indésirables pouvant être ressentis en cas de traitement mal équilibré.

Par ailleurs, parmi les 10 personnes ayant cité des effets indésirables, toutes ont cité le risque d'hémorragies ou d'hématomes, et 3 ont cité le risque de formation de caillots si l'INR est inférieur à 2.

On peut donc dire que le risque hémorragique est bel et bien connu comme l'effet indésirable pouvant survenir le plus souvent si le traitement est mal équilibré. Il est donc positif que ce risque soit connu, mais il apparaît qu'il faut encore davantage insister à l'officine sur ce risque devant le fait que près de la moitié des patients n'ont pas su le citer ! Au contraire, le risque de thrombose apparaît encore mal connu par les patients. Il faut donc insister sur l'importance d'avoir un traitement équilibré. Si la dose est trop faible ou s'il y a une mauvaise observance, il existe un risque de thrombose. Au contraire, si la dose est trop élevée, il existe un risque hémorragique.

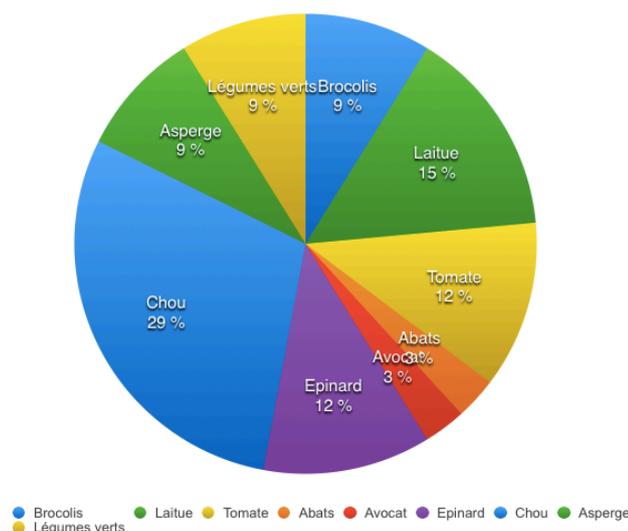
Sur les 18 patients interrogés, 3 avaient déjà ressentis ces effets indésirables, et 15 ne les avaient jamais ressentis. A la question « Savez-vous quoi faire si cela arrive un jour ? », 8 ont répondu non, et 10 ont répondu oui. Parmi ces 10 personnes, une a répondu « aller aux urgences », une a répondu « aller à la pharmacie », et 8 ont répondu « contacter le médecin traitant ».

- Question 11 : Connaissez-vous les aliments pouvant éventuellement interagir avec votre traitement anticoagulant ? si oui, lesquels.

A cette question, 12 personnes ont répondu oui, 5 non, et une personne ne s'est pas prononcée.

Voici dans le diagramme ci-dessous les différents aliments cités par les 12 patients connaissant certains des aliments (une même personne pouvant en citer plusieurs) :

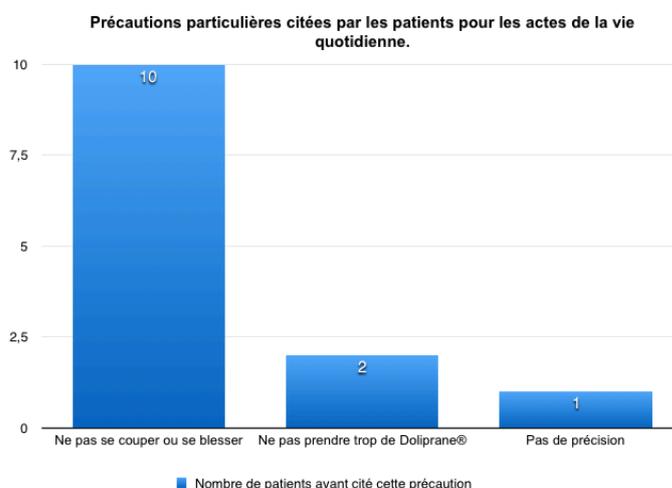
Aliments cités par les patients comme pouvant interagir avec leur traitement AVK.



Les patients semblent connaître la notion d'interaction possible entre certains aliments et leur médicament AVK. Certains aliments sont très bien assimilés (comme par exemple le chou), d'autres semblent moins connus. Rien ne leur est complètement interdit, mais ces différents légumes doivent être consommés avec modération. C'est sur ce point qu'il faudra insister à l'officine.

- Question 12 : Selon vous, existe-t-il des précautions particulières à prendre pour les actes de la vie quotidienne ? Si oui, pouvez-vous en citer.

Parmi les 18 personnes interrogées, 12 pensaient qu'il fallait prendre des précautions particulières pendant le traitement, contre 6 qui estimaient que non. Voici ci-dessous les différentes précisions données par ces 12 personnes :



La notion de grande précaution dans les situations à risque de coupure ou de blessure apparaît être assimilée par la majorité des patients. Il faut encore insister malgré tout compte tenu que parmi les patients interrogés, 8 n'ont tout de même pas cité le risque de blessure.

### Troisième partie du questionnaire = Les entretiens pharmaceutiques à l'officine :

- Question 1 : Avez-vous entendu parler des entretiens pharmaceutiques ?

Seules 4 personnes sur les 18 interrogées avaient déjà entendu parler des entretiens pharmaceutiques. Les 14 autres personnes n'en avaient aucune notion.

- Question 2 : Avez-vous participé à ces entretiens ?

Si oui, quel a été votre ressenti, et expliquez ?

Si non, pourquoi ? 3 réponses étaient proposées aux patients : « Je ne savais pas que cela existait », « Je savais que cela existait mais personne ne m'a jamais dit que je pouvais en bénéficier », ou « Je ne voulais pas y participer ».

Aucun patient n'avait participé à ces entretiens.

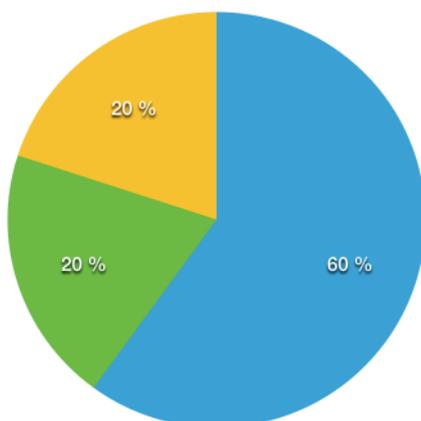
Les 18 patients ont donc répondu « non » à cette question : 13 ont affirmé que c'est car elles ne savaient pas que ces entretiens existaient (soit 72.2%), 2 savaient que cela existait mais ne savaient pas qu'elles pouvaient en bénéficier (11.1%), et 3 ne voulaient pas y participer (16.6%).

- Question 3 : Souhaiteriez-vous y participer maintenant que vous en connaissez l'existence ? Dans tous les cas, pourquoi ?

5 personnes ont répondu vouloir y participer (soit 27.7%), et 13 personnes ne pas vouloir y participer (soit 72.2%). Le diagramme ci-dessous reprend les différents motifs évoqués (plusieurs motifs pouvant être donnés) :

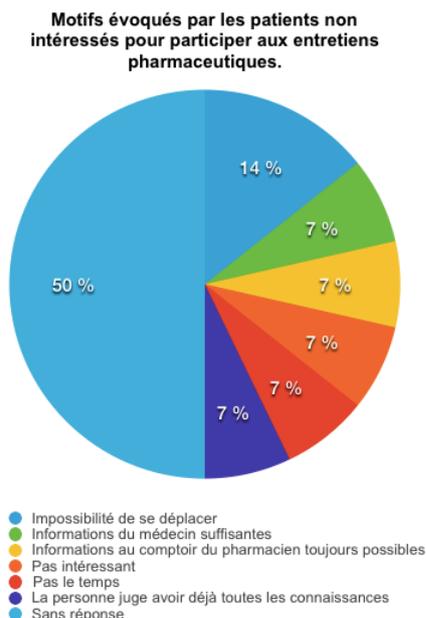
- Par les patients éventuellement intéressés pour y participer :

**Motifs évoqués par les patients éventuellement intéressés pour participer aux entretiens pharmaceutiques.**



● Pour avoir plus d'informations sur mon traitement ● Pourquoi pas  
● Sans réponse

- Par les patients qui ne souhaitent pas y participer :



### **Interprétation de la troisième partie du questionnaire :**

Globalement, il ressort de cette partie du questionnaire que les patients sous AVK semblent encore réticents aux entretiens pharmaceutiques. L'officine ne pratiquait pas ces entretiens, mais il apparaît que même une fois l'existence de ces entretiens connue, le souhait des patients à y participer reste relativement faible (seuls 27.7% des patients étaient intéressés pour y participer). Il semble donc essentiel de bien réexpliquer l'intérêt de ces entretiens chez les patients sous AVK, et de bien expliquer aux patients que l'action du pharmacien se fait en plus de l'action du médecin, d'autant plus que l'intérêt de ces entretiens dans l'observance du traitement a bien été démontré.

## b) A partir du questionnaire AOD

Tout comme avec le questionnaire AVK, je vais reprendre une à une les différentes questions pour en dégager les principaux résultats.

Le nombre total de patients ayant répondu au questionnaire AOD est de 17 personnes.

### Première partie du questionnaire = Vous et votre traitement anticoagulant :

- Question 1 : Quel âge avez-vous ?

Le tableau ci-dessous reprend l'âge des différents patients interrogés :

Patient NACO	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age du patient (ans)	77	65	49	83	74	64	72	72	<b>86</b>

10	11	12	13	14	15	16	17
70	54	55	72	67	76	<b>44</b>	65

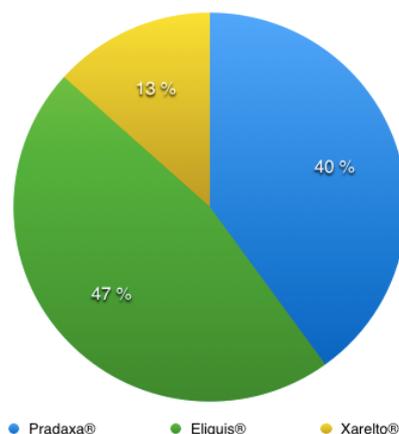
On peut donc noter que comme pour les AVK, les patients traités par AOD sont pour la plupart des patients âgés de plus de 60 ans. La moyenne d'âge des personnes ayant répondu au questionnaire est de 67 ans.

- Question 2 : Connaissez-vous le nom du médicament anticoagulant qui vous est prescrit par votre médecin ? Si oui, précisez.

15 patients sur les 17 interrogés connaissaient le nom de l'anticoagulant qu'ils prenaient, tandis que 2 patients ne le connaissaient pas.

Le diagramme ci-dessous reprend les proportions de chacun des AOD chez les 15 patients connaissant le nom de leur médicament :

Médicament AOD prescrit et cité par les patients connaissant le nom de leur anticoagulant.



Majoritairement, on constate donc que les patients sont traités par Eliquis® (avec 47%), puis Pradaxa® (avec 40%), et enfin Xarelto® (avec 13%).

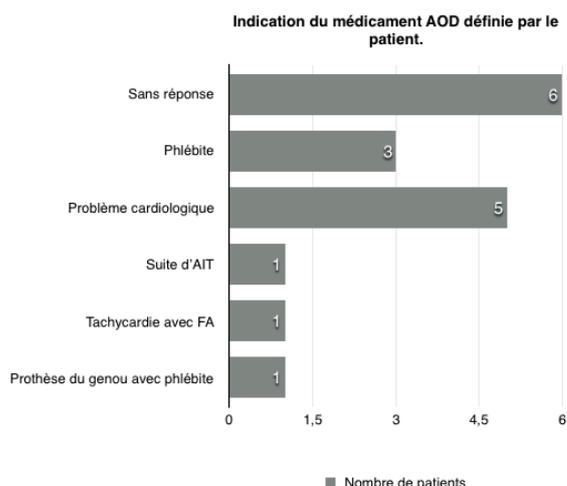
- Question 3 : Depuis combien de temps prenez-vous ce traitement ? Plus ou moins de 6 mois ?

10 patients sur les 17 interrogés (soit 58.8%) prenaient leur AOD depuis plus de 6 mois, contre 7 patients (soit 41.2%) qui prenaient leur traitement depuis moins de 6 mois.

On peut dire que les résultats sont relativement proches, à la différence des AVK, où la très forte majorité des patients étaient traités depuis plus de 6 mois. Cette forte différence peut s'expliquer par le fait que les AOD restent une classe de médicaments apparue relativement récemment sur le marché et qui est de plus en plus prescrite. Les AVK restent la première classe d'anticoagulants oraux délivrée en officine. Par ailleurs, nous avons vu précédemment qu'il n'y a aucune raison de modifier un traitement AVK déjà en place si tout se passe bien.

- Question 4 : Pour quelle indication ?

Le diagramme ci-dessous regroupe les réponses des patients interrogés :

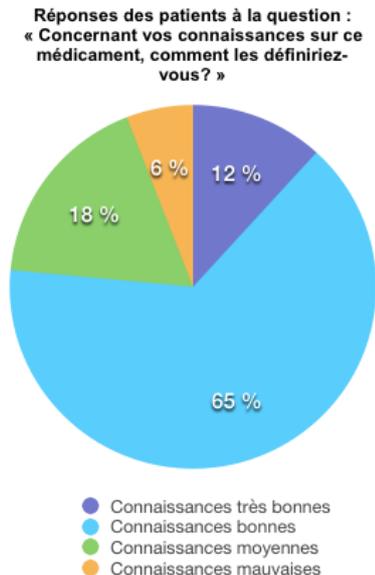


J'ai repris les réponses des patients telles qu'elles étaient données. Cependant, nous pouvons noter que nous aurions pu regrouper le problème cardiaque, la suite d'AIT et la tachycardie avec FA (Fibrillation Auriculaire). En effet, l'AIT est probablement la conséquence d'un problème cardiaque.

On peut donc noter que les indications sont bien respectées. Il ressort une utilisation majoritaire dans la prévention des AVC chez les patients atteints de troubles cardiaques (FA), ainsi qu'une utilisation dans le traitement et la prévention des phlébites.

- Question 5 : Concernant vos connaissances sur ce médicament, comment les définiriez-vous ?

Le diagramme ci-dessous reprend les réponses des patients :



Pour la plupart, les patients ont jugé leurs connaissances vis à vis de leur traitement « bonnes », 11 patients sur les 17 interrogés ont en effet choisi cette réponse (soit 65%). 3 patients les ont jugées « moyennes » (soit 18%), 2 patients les ont jugées « très bonnes » (soit 12%), et enfin une personne les a jugées « mauvaises » (soit 6%).

Ces résultats restent plutôt positifs, puisque 3 personnes sur 4 estiment leurs connaissances bonnes ou très bonnes.

## Deuxième partie du questionnaire = La gestion au quotidien :

- Question 1 : Lorsque vous avez commencé ce traitement, pensez-vous avoir reçu suffisamment d'explications ?

16 patients sur 17 (soit 94%) ont estimé avoir reçu suffisamment d'explications au moment de l'instauration de leur traitement, tandis qu'un patient a jugé ne pas avoir reçu suffisamment d'explications (soit 6%).

- Question 2 : Qui vous a donné ces explications ? Plusieurs réponses étaient proposées aux patients (médecin spécialiste, médecin généraliste, pharmacien, ou autre réponse possible).

Plusieurs intervenants pouvaient être sélectionnés.

10 patients ont cité le médecin spécialiste, 6 ont cité le médecin généraliste, et 6 ont cité le pharmacien. Aucun patient n'a cité d'autre intervenant.

- Question 3 : Utilisez-vous un pilulier pour gérer vos médicaments ?

7 patients sur 17 utilisaient un pilulier (soit 41.2%), et 10 n'en utilisaient pas (soit 58.8%).

Concernant l'utilisation du pilulier, j'ai oublié de demander aux patients utilisant un pilulier comment ils conservaient leurs médicaments anticoagulants. Ce point sera à nouveau abordé lors de l'élaboration de la brochure.

- Question 4 : Y-a-t-il eu des contrôles effectués avant la mise en route de votre traitement ?

10 patients sur les 17 interrogés ont répondu avoir eu des contrôles avant le début de leur traitement. Voici les précisions apportées à leur réponse :

- 5 personnes ont indiqué avoir effectué une prise de sang avant la mise en route du traitement.
- Une personne a indiqué avoir effectué un test d'effort.
- Une personne a indiqué avoir effectué une analyse d'urines.
- Une personne a indiqué avoir fait des examens, étant donné que son traitement avait été débuté lors d'une hospitalisation.
- 2 personnes n'ont pas donné de précisions à leur réponse.

7 patients ont répondu n'avoir effectué aucun contrôle avant la mise en route du traitement.

- Question 5 : Concernant les circonstances de mise en route de votre médicament anticoagulant, s'agissait-il d'un changement d'anticoagulant ? Si oui, quel anticoagulant preniez-vous avant et pourquoi avoir changé ?

6 patients ont répondu qu'il s'agissait bien d'un changement d'anticoagulant. Parmi ces 6 patients :

- 2 patients étaient passés de Préviscan® à Eliquis®.
- 2 patients étaient passés de Préviscan® à Pradaxa®, en précisant que ce changement était dû à un INR très variable sous Préviscan®.
- Une personne était passée de Lovenox® à Pradaxa®, sans donné davantage de précision.
- Une personne était passée de Préviscan à Xarelto®, en raison d'un INR très variable sous Préviscan®.

11 patients ont répondu qu'ils ne prenaient aucun anticoagulant auparavant.

- Question 6 : Possédez-vous un carnet de surveillance pour votre traitement anticoagulant ? Si oui, le complétez-vous régulièrement ?

Seuls 2 patients possédaient un carnet de surveillance ; Une personne sur les 2 le complétait régulièrement et une personne ne le complétait pas.

15 patients sur les 17 interrogés ne possédaient pas de carnet de suivi.

Cette question montre que les patients ne possèdent pas de carnet ; Il semble donc bon d'en parler aux patients et de leur expliquer l'intérêt d'utiliser ce carnet.

- Question 7 : Possédez-vous dans votre portefeuille la carte signalant que vous prenez ce traitement anticoagulant ?

13 patients sur les 17 interrogés (soit 76.5% des patients interrogés) possédaient bien dans leur portefeuille la carte patient AOD, carte propre à chaque AOD. Les 4 autres patients (soit 23.5%) n'en avaient pas. Cette question montre bien que malgré le fait que la carte patient soit présente dans chaque boîte d'AOD, les patients ne les utilisent pas tous. Il convient donc de leur rappeler l'importance et l'intérêt d'avoir cette carte sur eux, notamment en cas d'accident par exemple, d'autant que l'accès à ces cartes est relativement simple.

- Question 8 : Vous est-il déjà arrivé d'oublier de prendre votre traitement ? Si oui, qu'avez-vous alors fait ? Si non, savez-vous quoi faire si cela arrive un jour ?

6 patients ont répondu avoir déjà oublié de prendre leur traitement, tandis que 11 personnes ont affirmé n'avoir jamais oublié de prise.

Parmi les 6 patients ayant déjà oublié une prise au moins une fois, l'attitude alors adoptée était la suivante :

- 4 patients ont affirmé avoir pris la dose suivante tout à fait normalement.
- 2 patients ont précisé avoir pris le comprimé oublié au moins 6 heures avant la dose suivante (les 2 patients ayant donné cette réponse étaient des patients tous 2 traités par Pradaxa®).

Parmi les 11 patients n'ayant jamais oublié de prendre leur dose de médicament, l'attitude à adopter selon eux en cas d'oubli est la suivante :

- 5 patients n'ont donné aucune précision : Comme précédemment, j'ai considéré cette réponse comme le fait que les patients ne savaient pas ce qu'il fallait faire.
- 3 patients ont répondu ne pas savoir quoi faire s'ils oublient de prendre leur médicament.
- 2 patients ont répondu qu'il ne fallait pas prendre de double dose à la prise suivante.
- Un patient a répondu qu'il fallait attendre la prise suivante normale.

Globalement, on se rend compte que les patients traités par AOD ne savent pas vraiment l'attitude à adopter en cas d'oubli de prise. Il convient donc de bien leur expliquer cela au comptoir. En plus, cette attitude diffère selon l'AOD utilisé, contrairement aux AVK.

- Question 9 : Savez-vous s'il existe une surveillance particulière à suivre au cours de votre traitement anticoagulant ?

8 personnes n'ont pas donné de réponse à cette question, 8 personnes ont répondu qu'il n'y avait pas de surveillance particulière, et une personne a répondu qu'il fallait surveiller le bilan sanguin avec la créatinine.

- Question 10 : Connaissez-vous les effets indésirables que vous pourriez ressentir en cas de mauvais équilibre de votre traitement ? Si oui, pouvez-vous les citer ?

9 patients sur 17 connaissaient les effets indésirables pouvant être ressentis en cas de mauvais équilibre du traitement (plusieurs effets indésirables pouvaient être cités par le même patient) :

- 7 patients ont cité le risque d'hémorragies.
- 2 patients ont cité les maux de tête.
- 2 patients ont cité le risque de formation de caillots.

8 patients sur les 17 ne connaissaient pas les effets indésirables.

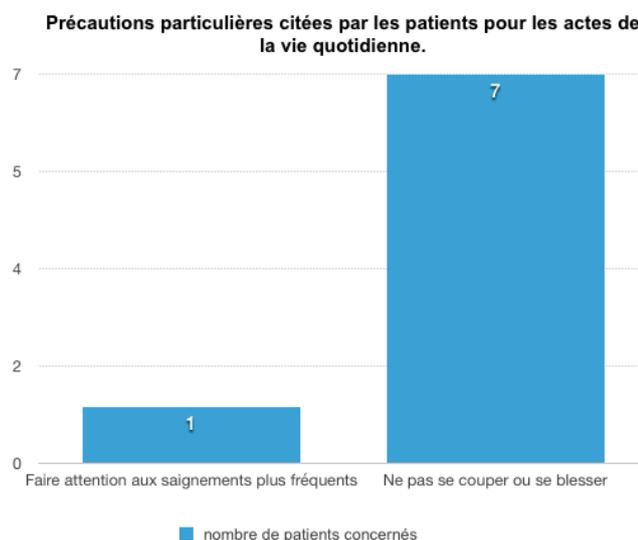
Un patient avait déjà ressenti ces effets indésirables ; Il avait alors prévenu son médecin traitant.

Les 16 autres patients n'avaient jamais ressenti d'effets indésirables. A la question « Savez-vous quoi faire si cela arrive un jour ? », un seul patient a répondu « prévenir le médecin ou le 15 » (11 patients n'ont donné aucune réponse, un patient a répondu « non », et 4 patients ont répondu « oui » mais sans précision).

- Question 11 : Selon vous, existe-t-il des précautions particulières à prendre pour les actes de la vie quotidienne ? Si oui, pouvez-vous en citer ?

8 personnes sur les 17 interrogées ont répondu oui, tandis que 9 patients ont répondu non.

Le diagramme ci-dessous reprend les précautions citées par les 8 patients ayant répondu oui :



Il ressort de cette question qu'à peine la moitié des patients traités par AOD ont bien conscience qu'il existe des précautions à prendre dans les actes de la vie quotidienne. Les résultats sont encore moins bons que pour les AVK ! Il ressort souvent en discutant avec les patients l'idée qu'étant donné qu'il n'y a pas de surveillance de routine, les risques sont plus souvent négligés. Il faut donc insister sur le fait qu'il n'y a aucune surveillance biologique certes, mais cela ne doit faire que renforcer la surveillance clinique.

### Troisième partie du questionnaire = Les entretiens pharmaceutiques à l'officine :

Je tiens à préciser qu'au moment où les questionnaires ont été distribués, ces entretiens n'étaient pas encore mis en place pour les patients traités par AOD. La mise en place s'est faite après. Cependant, j'avais décidé d'aborder ce thème étant donné qu'il était question que ces entretiens s'étendent ensuite aux AOD.

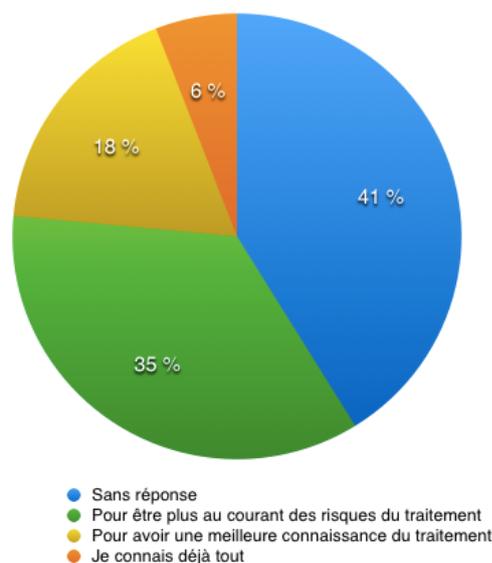
- Question 1 : Avez-vous déjà entendu parler des entretiens pharmaceutiques ?

Une seule personne avait déjà entendu parler des entretiens pharmaceutiques, les 16 autres non.

- Question 2 : Pensez-vous que ces entretiens seraient un point positif ? Dans tous les cas, expliquez votre réponse.

12 patients ont répondu oui et estiment que ce serait quelque chose de positif que ces entretiens existent pour les AOD, tandis que 5 patients ont répondu non. Voici les explications que les personnes ont pu rajouter (à la fois les personnes intéressées et celles non intéressées).

Justifications données par les patients sur les entretiens AOD.



Le premier point ressortant de cette question est que les patients semblent plus intéressés par les entretiens pharmaceutiques que chez les patients traités par AVK. Les patients semblent avoir connaissance qu'il existe des risques liés au traitement, mais ne semblent pas forcément bien les connaître. En effet, sur les 12 patients étant intéressés pour participer aux entretiens AOD, une majorité a cité comme justification le fait de vouloir être plus au courant des risques liés au traitement. Par ailleurs, d'autres patients ont cité comme justification le fait de souhaiter avoir une meilleure connaissance globale du traitement.

### **Conclusion des questionnaires :**

En conclusion, nous pouvons dire que l'étude réalisée en officine à travers 2 questionnaires AVK et AOD nous a montré que les patients sont loin d'avoir toutes les connaissances nécessaires pour la gestion de leur traitement. Il est donc primordial pour le pharmacien d'officine, ainsi que tous les autres professionnels de santé intervenants, d'agir dans l'éducation thérapeutique du patient, que ce soit à l'instauration mais aussi tout au long du traitement. On peut constater que les patients sous AVK semblent juger leurs connaissances assez bonnes et donc ne semblent pas particulièrement ouverts à une participation aux entretiens AVK. Au contraire, les patients sous AOD semblent plus ouverts pour une participation aux entretiens, en jugeant leurs connaissances moins bonnes. Les risques liés au traitement semblent notamment mal connus.

#### **4. Elaboration d'une brochure d'informations à l'aide des questionnaires**

J'ai choisi d'utiliser les résultats des questionnaires afin d'élaborer une brochure d'informations. Il s'agit d'une brochure qui pourrait être remise à l'officine, lors de l'initiation du traitement, ou lors de la dispensation d'une ordonnance. Ayant distingué 2 types de questionnaires, j'ai donc créé 2 brochures. Toutes les 2 ont été construites selon le même schéma. Dans un premier temps, j'ai effectué un rapide rappel sur le médicament : indications, administration, surveillance du traitement, effets indésirables possibles, règles de vie essentielles à connaître et respecter. Pour finir, sur l'arrière de la brochure, j'ai mis en place une rubrique « questions/réponses ». Il peut s'agir de questions que les patients se poseraient éventuellement. Enfin, pour finir, tout en bas de la page arrière, j'ai laissé un emplacement dans lequel peuvent apparaître les coordonnées de l'officine. Ainsi, le patient est en mesure de joindre la pharmacie si besoin.

##### **a) Brochure AVK**

J'ai repris tout en bas de la brochure, un schéma reprenant les mots clés en relation avec les AVK :

- Concernant le médicament à proprement parler : Traitement AVK, anticoagulant, sang.
- Concernant les indications : Phlébite, embolie pulmonaire, trouble du rythme cardiaque, valve cardiaque.
- Concernant la surveillance biologique : INR, valeur cible, prise de sang, dosage.
- Concernant les effets indésirables liés au traitement : Risques, caillot, thrombose, hémorragie.

Voici la brochure :

### Questions/Réponses :

- « J'ai entendu dire qu'il existait un carnet AVK. Est-ce vrai? »

Effectivement, un carnet AVK peut vous être donné par votre pharmacien. Ce carnet sert notamment à noter les résultats des différents INR, ainsi que les changements éventuels de posologie. Vous devez donc le remplir régulièrement. Les éventuels oublis doivent également être notés dans ce carnet.

A la fin du carnet, vous trouverez une carte : il s'agit de la carte patient AVK. Cette carte est à remplir et à découper, et à toujours conserver dans votre portefeuille. Vous devez toujours signaler à n'importe quel professionnel de santé que vous prenez ce type de traitement.

- « J'ai oublié de prendre mon comprimé hier soir. Que dois-je faire? »

2 situations sont possibles :

- Il s'est écoulé moins de 8 heures par rapport à l'heure habituelle de prise de votre comprimé : prenez votre dose d'AVK que vous avez oubliée, et continuez ensuite normalement votre traitement.
- Il s'est écoulé plus de 8 heures par rapport à l'heure habituelle de prise du comprimé : ne prenez pas la dose que vous avez oubliée, et continuez ensuite votre traitement normalement. Notez alors cet oubli de prise dans votre carnet AVK, et prévenez le laboratoire lors du prochain INR, car cet oubli peut avoir une influence sur le résultat de l'INR.

### GÉRER MON TRAITEMENT PAR ANTIVITAMINE K (AVK) AU QUOTIDIEN



### Pourquoi dois-je prendre un traitement antivitamine K (AVK)?

Les médicaments AVK sont connus en France sous les noms de Prévican®, Coumadin®, Sintrom® ou encore Minisintrom®. Ce sont des médicaments anticoagulants, ayant pour objectif de fluidifier le sang.

Un tel traitement peut être mis en place dans différentes situations :

- En cas de phlébite ou d'embolie pulmonaire
- En cas de problèmes cardiaques, surtout pour des troubles du rythme, essentiellement en prévention du risque d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral)
- Dans certains cas d'IDM (Infarctus Du Myocarde)

- « Je prends un traitement AVK. J'ai des douleurs et je voudrais de l'ibuprofène. »

Lorsque l'on suit un traitement anticoagulant, il est déconseillé de prendre un médicament anti-inflammatoire tel que de l'ibuprofène ou encore l'Aspirine. En effet, en associant ces 2 types de traitement, le risque de saignements est augmenté. Il est donc préférable de prendre du Paracétamol (Doliprane®, Dafalgan® ou Efferalgan®) en cas de douleur ou de fièvre. La prise de Paracétamol se fera pendant une durée la plus courte possible.

De façon générale, ne prenez jamais vous-même d'autre(s) médicament(s) que ceux prescrits par votre médecin, et demandez toujours conseil à votre médecin et/ou votre pharmacien.

- « J'utilise un pilulier pour gérer mes médicaments. Est-ce gênant pour mon traitement AVK? »

Vous pouvez utiliser un pilulier pour gérer vos médicaments sans aucun problème. Cependant, il faut toujours que les comprimés (ou fractions de comprimés) soient bien conservés dans leur emballage d'origine. En effet, il ne faut surtout pas mélanger des comprimés sans emballage avec d'autres médicaments, sous peine de modifier l'action de votre traitement anticoagulant.

**Pour toute question ou tout renseignement, vous pouvez contacter votre pharmacien.**

Pharmacie ...  
Téléphone : ...

### Comment prendre mon traitement AVK?

Ce traitement doit être pris en une seule fois, tous les jours, de préférence à la même heure le soir. Il peut être pris pendant ou en dehors du repas, sans oublier. Il faut parfaitement suivre la posologie indiquée par votre médecin, car elle est strictement individuelle.

### À quoi sert l'INR?

- Au minimum une fois par mois, une prise de sang doit être effectuée, afin de doser l'INR. Ce dosage a pour but de déterminer si l'anticoagulation est suffisante ou non, c'est à dire si le médicament « fluidifie assez le sang » ou au contraire s'il y a un risque hémorragique.
- C'est le médecin qui décide de la fréquence de dosage de l'INR : au minimum, il sera fait une fois par mois, mais peut être fait plus souvent selon les cas (toutes les semaines, tous les 15 jours...).
- Il faut impérativement connaître la valeur « idéale » de votre INR : le plus souvent, l'INR doit être compris entre 2 et 3, mais cela peut varier selon l'indication. Vous devez donc connaître cette « fourchette » dans laquelle doit se trouver votre INR.
- L'INR doit être dosé le matin, de façon à connaître le résultat dès le soir même et adapter si besoin la posologie au plus vite.
- Si le résultat d'INR n'est pas bon, il faut prendre contact avec le médecin.
- Dans tous les cas, il ne faut jamais modifier soi-même la posologie.

### Quels sont les effets indésirables possibles?

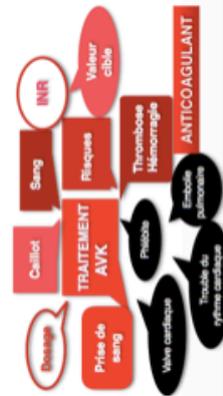
Le traitement doit être très bien suivi, en étant très vigilant des éventuels effets indésirables.

Il existe 2 principaux effets indésirables possibles :

- Risque de **saignements** : ces saignements peuvent se manifester surtout si l'INR est trop élevé (supérieur à la « fourchette » souhaitée). Il peut s'agir de saignements de différents types : saignements de nez, des gencives, présence de sang dans les urines ou dans les selles... En cas de saignement (quelque soit le type de saignement), il faut consulter le médecin, voire les urgences selon la situation.

- Risque de **thrombose** : un caillot peut se former dans le sang, lorsque l'INR est trop bas (inférieur à la « fourchette » souhaitée). Le médicament n'agit alors pas suffisamment. Les symptômes peuvent être par exemple une zone douloureuse, chaude et dure, avec une rougeur possible, au niveau d'un membre inférieur (jambe), mais cela peut aussi parfois toucher le bras.

Ces 2 types d'effets indésirables expliquent l'importance pour toute personne traitée par AVK, d'effectuer les dosages d'INR au rythme indiqué par le médecin.



### Règles de vie essentielles à associer à tout traitement AVK :

- **Faire attention à tout signe de surdosage, c'est à dire tout signe de saignements.** Pour cela, respecter des précautions particulières pour les actes de la vie quotidienne : attention aux risques de coupures/blessures, en particulier en cas de bricolage ou d'activité physique par exemple. Pour prévenir cela, ayez à la maison un pansement type **Coalgan®**, qui permettra de stopper tout saignement éventuel. Pour les messieurs, privilégiez par exemple plutôt le rasoir électrique (moins de coupures) plutôt que le rasoir manuel.
- **Prévenir tout professionnel de santé que vous rencontrez de la prise d'un traitement anticoagulant** (chirurgien, dentiste, ophtalmologiste, masseur kinésithérapeute, pédicure...).
- Avoir une alimentation adaptée en limitant les aliments riches en vitamine K : choux, choucroute, épinards, brocolis, asperges, tomates... Vous pouvez manger ces légumes, mais toujours en quantité modérée. Dans tous les cas, ne changez pas brutalement votre alimentation.
- Éviter de prendre de vous même d'autres médicaments que ceux prescrits par votre médecin. N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin et/ou pharmacien.

## **b) Brochure AOD**

J'ai repris en bas de la brochure, un schéma reprenant les mots clés en relation avec les AOD :

- Concernant le médicament à proprement parler : Traitement AOD, anticoagulant, sang.
- Concernant les indications : Phlébite, embolie pulmonaire, troubles du rythme cardiaque, prothèse de hanche ou du genou.
- Concernant la surveillance du traitement : Surveillance. Je me suis contentée de ce mot clé étant donné qu'il n'y a pas de surveillance biologique spécifique concernant les AOD. La notion de surveillance clinique est reprise au sein de la brochure.
- Concernant les effets indésirables liés au traitement : Risques, caillot, thrombose, hémorragie.

Voici la brochure :

### Questions/Réponses :

- « J'ai entendu dire qu'il existait une carte NACO. Est-ce vrai? »

Effectivement, une carte NACO est disponible à l'intérieur de la boîte de votre médicament anticoagulant. **Vous devez remplir cette carte et toujours la conserver dans votre portefeuille.** Cette carte permet également de vous informer sur différents points : signes de saignements, mode d'administration de votre médicament, attitude à adopter en cas d'oubli de prise...

- « Je viens de me rendre compte que j'ai oublié de prendre mon comprimé. Que dois-je faire? »

• Si votre médicament est le **Pradaxa®** : la dose de **Pradaxa®** peut être rattrapée jusqu'à 6 heures avant la dose suivante prévue. Par contre, si vous constatez votre oubli dans les 6 heures précédant la prise suivante, la dose oubliée ne sera alors pas rattrapée. Ensuite, poursuivez votre traitement tout à fait normalement.

• Si votre médicament est le **Xarelto®** : la dose de **Xarelto®** oubliée doit être prise immédiatement le jour de la prise dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Poursuivez ensuite votre traitement normalement.

• Si votre traitement est le **Eliquis®** : Le comprimé **d'Eliquis®** oublié peut être rattrapé immédiatement dès que l'oubli est constaté. Ensuite, poursuivez votre traitement normalement avec les 2 prises par jour.

- « Je prends un traitement anticoagulant. J'ai des douleurs et je voudrais de l'ibuprofène. »

Lorsque l'on suit un traitement anticoagulant, il est déconseillé de prendre un médicament anti-inflammatoire, tel que l'ibuprofène ou encore l'Aspirine. En effet, en associant ces 2 types de traitement, le risque de saignement est augmenté. Il est donc préférable de prendre du Paracétamol (**Doliprane®**, **Dafalgan®** ou **Efferalgan®**) en cas de douleur ou de fièvre. La prise de Paracétamol se fera pendant la durée la plus courte possible.

De façon générale, ne prenez jamais vous-même d'autre(s) médicament(s) que ceux prescrits par votre médecin, et demandez toujours conseil à votre médecin et/ou pharmacien.

- « J'utilise un pilulier pour gérer mes médicaments. Est-ce gênant pour mon traitement anticoagulant? »

Vous pouvez tout à fait utiliser un pilulier pour gérer vos médicaments. Par contre, il faudra bien veiller à conserver votre médicament anticoagulant dans son emballage d'origine (dans la plaquette aluminium), et ne sortir le médicament qu'au moment de la prise.

Si votre médicament est le **Pradaxa®**, vous veillerez à sortir la gélule de l'emballage en tirant sur l'opercule niveau de la flèche.

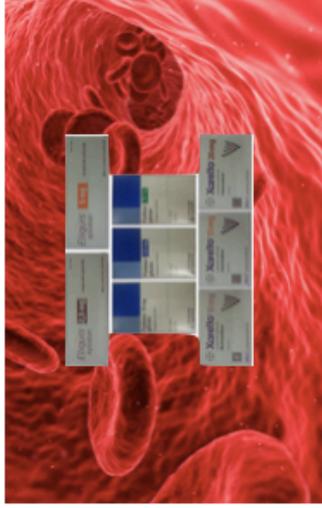


**Pour toute question ou tout renseignement, vous pouvez contacter votre pharmacien.**

Pharmacie : ...

Téléphone : ...

## GÉRER MON TRAITEMENT ANTICOAGULANT ORAL DIRECT (AOD) AU QUOTIDIEN



### Pourquoi dois-je prendre un traitement anticoagulant oral (AOD)?

Les médicaments AOD sont connus en France sous les noms de **Pradaxa®**, **Xarelto®** et **Eliquis®**. Ce sont des médicaments anticoagulants, ayant pour objectif de fluidifier le sang.

Un tel traitement peut être mis en place dans différentes situations :

- En cas de problèmes cardiaques, surtout pour des troubles du rythme (fibrillation auriculaire), essentiellement en prévention du risque d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral)
- En cas de phlébite ou d'embolie pulmonaire
- En cas de chirurgie pour la mise en place d'une prothèse de hanche ou du genou, en prévention du risque de phlébite

### Comment prendre mon traitement anticoagulant?

Il faut impérativement respecter la posologie prescrite par votre médecin. Le plus possible, le traitement devra être pris à heure fixe, sans oublier.

Vous prendrez votre médicament :

- Pendant un repas si votre médicament est le **Xarelto®**
- Pendant ou en dehors du repas si votre médicament est le **Pradaxa®**. La gélule doit être sortie de l'emballage juste avant l'administration, en ouvrant le revêtement aluminium à l'aide de la flèche présente.
- Pendant ou en dehors du repas si votre médicament est l'**Eligis®**.

### Quelle est la surveillance pendant le traitement?

- Il n'existe pas de surveillance spécifique au niveau biologique (prise de sang). Un contrôle de la fonction rénale doit être fait avant le début du traitement, puis ensuite au minimum une fois par an.
- La surveillance du traitement repose surtout sur la surveillance des éventuels signes de saignements.

### Quels sont les effets indésirables possibles?

Le traitement doit être très bien suivi, en étant très vigilant des éventuels effets indésirables.

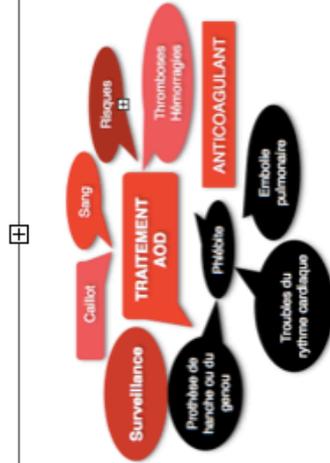
Il existe 2 principaux effets indésirables possibles :

- **Risque de saignements** : des saignements de différents types peuvent se manifester (saignements de nez, des gencives, présence de sang dans les urines ou dans les selles...).

En cas de saignement (quelque soit le type de saignement), il faut consulter le médecin, voire les urgences selon la situation.

- **Risque de thromboses** : un caillot peut se former dans le sang, s'il y a eu un oubli de prise du médicament anticoagulant. Les symptômes peuvent alors être par exemple une zone douloureuse, chaude et dure, avec une rougeur possible, au niveau d'un membre inférieur (jambe), mais cela peut aussi parfois toucher le bras.

Ces 2 types d'effets indésirables expliquent que la prise du médicament sans oubli est essentielle.



### Règles de vie essentielles à associer à tout traitement par anticoagulant oral :

- **Faire attention à tout signe de surdosage, c'est à dire tout signe de saignement.**

Pour cela, respecter des précautions particulières pour les actes de la vie quotidienne : attention aux risques de coupures/blessures, en particulier en cas de bricolage ou d'activité physique par exemple.

Pour les messieurs, privilégiez par exemple plutôt le rasoir électrique (moins de coupures) plutôt que le rasoir manuel.

- **Prévenir tout professionnel de santé que vous rencontrez de la prise d'un traitement anticoagulant** (chirurgien, dentiste, ophtalmologiste, kinésithérapeute, pédicure...).

- Ne sortez les comprimés/gélules qu'au moment de la prise du médicament.

- Éviter de prendre vous même d'autres médicaments que ceux prescrits par votre médecin. N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin et/ou pharmacien.

## Conclusion

Cette thèse a permis de revoir les deux classes d'anticoagulants oraux disponibles en France actuellement, l'une étant ancienne et l'autre étant d'apparition beaucoup plus récente. Nous avons ainsi évoqué les caractéristiques pharmacologiques de ces médicaments, ainsi que les différences majeures existant entre ces 2 classes d'anticoagulants. Prochainement, un nouvel AOD, le Lixiana® pourrait faire son apparition.

L'étude réalisée en pharmacie d'officine en 2016, a permis de se rendre compte que même si les patients semblent juger bonnes leurs connaissances sur le traitement, toutes les notions importantes à connaître ne sont pas acquises. Par ailleurs, le pharmacien d'officine reste assez mal placé dans l'opinion des patients par rapport à son rôle général d'accompagnement. Cela nous montre encore une fois, la nécessité de proposer aux patients une participation aux entretiens pharmaceutiques en officine. Ces entretiens ont été créés dans le but d'intervenir dans la lutte contre l'iatrogénie et dans l'éducation thérapeutique patient. Le pharmacien étant un acteur de santé publique, et un intervenant facilement accessible, son rôle est essentiel. Pour l'aider dans son rôle, 2 brochures ont été élaborées : elles sont destinées à communiquer sur les anticoagulants oraux et sur les informations importantes à connaître.

## BIBLIOGRAPHIE

1/ ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), Les anticoagulants en France en 2014, état des lieux, synthèse et surveillance, avril 2014.

Disponible sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

2/ Philippe de Moerloose et Françoise Boehlen, Hémostase 2005-2006, Service d'Angiologie et hémostase, Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève.

Disponible sur : [http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase\\_polycop.pdf](http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase_polycop.pdf)

3/ Jean-François Schved, Physiologie de l'hémostase, Faculté de Médecine de Montpellier-Nîmes, janvier 2007.

Disponible sur : [www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_1/PCEM2/modbase/M87 Bio Med/Ressources locales/HEMATO/H3 Hemostase-v2.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/modbase/M87_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf)

4/ Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Médicaments de l'hémostase.

Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.8.html>

5/ Françoise Balédent (Biologiste, Hôpital de Saint-Denis), Physiologie de l'hémostase.

Disponible sur : [documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10934.html](http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10934.html)

6/ Le Moniteur des Pharmacies, cahier de formation du numéro 2966, AVK et Nouveaux Anticoagulants Oraux 1ère partie, janvier 2013.

7/ Anne-Marie Fischer, Virginie Siguret, Jean-Noël Fiessinger, Les traitements antithrombotiques, édition de septembre 2014.

8/ Thériaque, Monographie de Préviscan®.

Consulté en décembre 2016.

9/ Thériaque, Monographie de Sintrom®/Minisintrom®.

Consulté en décembre 2016.

10/ Thériaque, Monographie de Coumadine®.

Consulté en décembre 2016.

11/ Vidal, Monographie de Préviscan®.

Consulté en décembre 2016.

12/ Vidal, Monographie de Sintrom®/Minisintrom®.

Consulté en décembre 2016.

13/ Vidal, Monographie de Coumadine®.

Consulté en décembre 2016.

14/ Thériaque, Monographie de Pradaxa®.

Consulté en décembre 2016.

15/ Thériaque, Monographie de Xarelto®.  
Consulté en décembre 2016.

16/ Thériaque, Monographie de Eliquis®.  
Consulté en décembre 2016.

17/ Vidal, Monographie de Pradaxa®.  
Consulté en décembre 2016.

18/ Vidal, Monographie de Xarelto®.  
Consulté en décembre 2016.

19/ Vidal, Monographie de Eliquis®.  
Consulté en décembre 2016.

20/ HAS, Lixiana® (Edoxaban).  
Consulté en mars 2017.

21/ CHU de Besançon, Pôle Coeur-Poumons, Professeur François Schiele,  
Anticoagulants : Principes et règles d'utilisation des Anti-Vitamines K, Octobre 2001.  
Disponible sur : <http://www.besancon-cardio.org/cours/55-anticoagulants-avk.php>

22/ B. Bartle, Information à l'intention des patients pregnant des anticoagulants oraux,  
2015.

Disponible sur : [http://www.ssvq.org/wp-content/uploads/2015/04/Anticoagulants\\_FR.pdf](http://www.ssvq.org/wp-content/uploads/2015/04/Anticoagulants_FR.pdf)

23/ ANSM, Fiche de transparence, Antivitamines K, janvier 2001.  
Disponible sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

24/ Le Moniteur des Pharmacies, cahier de formation du numéro 3066, Anticoagulants  
Oraux Directs, février 2015.

25/ ANSM, Rapport sur le bon usage des médicaments antivitamine K, Actualisation  
de juillet 2012.  
Disponible sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

26/ ANSM, Questions/Réponses "Traitement anticoagulant oral par antivitamine K",  
mars 2015.  
Disponible sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

27/ Cardiologie francophone, Le score CHA2DS2-VASc.  
Disponible sur : <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-CHA2DS2-VASc%20.pdf>

28/ Talbert, Willoquet, Gervais, Guide Pharmaco Clinique, édition de 2013.

29/ ANSM, "Préviscan®, changement de couleur des comprimés pour limiter le risque  
d'erreurs médicamenteuses", avril 2015.

30/ AVK control.

Disponible sur : [www.avkcontrol.com](http://www.avkcontrol.com)

31/HAS (Haute Autorité de Santé), "La HAS évalue les dispositifs d'automesure dans la surveillance de la coagulation du sang", février 2009.

Disponible sur le site internet de la HAS ([has-sante.fr](http://has-sante.fr)).

32/ HAS, "Prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des antivitamines K", avril 2008.

Disponible sur le site de la HAS ([has-sante.fr](http://has-sante.fr)).

33/ Omédit Centre, Modalités de relais des traitements anticoagulants, février 2015.

Disponible sur : [Omedit-centre.fr](http://omedit-centre.fr)

34/ ANSM, Déclaration d'effet indésirable concernant un médicament (Professionnel de Santé).

Disponible sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

35/ ANSM, "Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions", octobre 2008.

Disponible sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

36/ CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), Médicaments anticoagulants.

Disponible sur le site du CRAT (<http://lecrat.fr>).

Consulté en janvier 2016.

37/ ANSM, "Schéma commun Antivitamines K : Information destinée aux professionnels de santé", juillet 2008.

Disponibles sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante/fr>).

38/ T. Dine, Cours Iatrogénie 5ème Année Officine, Médicaments et grossesse, Année universitaire 2013/2014.

39/ ANSM, "Point d'information : Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir", avril 2012.

Disponible sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

40/ ANSM, "Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs", mars 2014.

Disponible sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

41/ Polyclinique Médicale Universitaire, Service d'Angiologie, utilisation des anticoagulants oraux, janvier 2013.

Disponible sur : [http://www.chuv.ch/angiologie/ang\\_utilisation\\_nv\\_x\\_anticoagulants.pdf](http://www.chuv.ch/angiologie/ang_utilisation_nv_x_anticoagulants.pdf)

42/ Vidal, "NACO : Insertion progressive de la carte de surveillance du patient dans les conditionnements", décembre 2014.

Disponible sur le Vidal en ligne.

43/ GITA Thrombose (Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques).

Disponible sur : [gita-thrombose.org](http://gita-thrombose.org)

Consulté en janvier 2016.

44/ Anne Godier, Isabelle Gouin-Thibault, Nadia Rosencher, Pierre Albaladejo, GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire), Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs, 2014.

Disponible sur : [http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Gestion\\_perioperatoire\\_des\\_anticoagulants\\_oraux\\_directs.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Gestion_perioperatoire_des_anticoagulants_oraux_directs.pdf)

45/ Cardio Online, "Avis positif du CMUH pour un antidote de l'anticoagulant oral Pradaxa®", septembre 2015.

Disponible sur : <http://pcr-seminars.com/Actualites/Depeches/Avis-positif-du-CMUH-pour-un-antidote-de-l-anticoagulant-oral-Pradaxa>

46/ Vidal, "Praxbind, l'antidote spécifique de Pradaxa, est commercialisé à l'hôpital", mars 2016.

Disponibles sur le Vidal en ligne.

47/ ACMTS (Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de Santé), "L'andexanet alfa pour traiter les épisodes hémorragiques", 2017.

Disponible sur : <https://www.cadth.ca/fr/landexanet-alfa-pour-traiter-les-episodes-hemorragiques>

48/ PAC 4.1 (Précis d'Anesthésie Cardiaque), "Chapitre 8 Coagulation, anticoagulation et hémostase", septembre 2015.

Disponible sur : <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/Chapitre8/lesanticoag.html>

49/ The new England journal of medicine, "Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors", août 2016.

Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607887>

Consulté en janvier 2017.

50/ Académie nationale de Médecine, Rapport sur les anticoagulants oraux directs, juin 2014.

Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/06/aod2805.pdf>

51/ Dr Noura Zannad, Dr Noël Blettner, CHR Metz-Thionville, Les nouveaux anticoagulants, janvier 2014.

Disponible sur : <http://docplayer.fr/861361-Les-nouveaux-anticoagulants-oraux.html>

52/ HAS, "Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux?", septembre 2015.

Disponible sur le site de la HAS (has-sante.fr).

53/ Vidal Recos 5ème édition, Recommandations en pratique, juin 2014.

54/ ANSM, Questions/Réponses "Anticoagulants et nouveaux anticoagulants", octobre 2013.

55/ E. Bertoux, Cours de Qualité à l'officine, 5ème Année Officine, Année universitaire 2013/2014.

- 56/ J. Léonhard, Cours de Législation, 5ème Année Officine, Le Droit pharmaceutique applicable à l'officine, Année universitaire 2013/2014.
- 57/ Site internet Légifrance.  
Disponible sur : [legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr)
- 58/ Ordre National des Pharmaciens, L'éducation thérapeutique, 2015.  
Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>
- 59/ C. Brunet, Cours de Qualité à l'officine, 5ème Année Officine, Année universitaire 2013/2014.
- 60/ HAS, "Recommandations Education thérapeutique du patient, Comment la proposer et la réaliser?", juin 2007.  
Disponible sur le site de la HAS ([has-sante.fr](http://has-sante.fr)).
- 61/ Vidal, "Accompagnement des patients sous AVK : le début des entretiens pharmaceutiques est officiel", juillet 2013.
- 62/ Le Moniteur des Pharmacies, cahier de formation du numéro 2972, AVK Les entretiens de suivi, mars 2013.
- 63/ Site internet Ameli, Accompagnement des patients sous AVK.  
Disponible sur : [Ameli.fr](http://Ameli.fr)
- 64/ Vidal, "Entretiens pharmaceutiques AVK : après 1 an, adhésion des pharmaciens et satisfaction des patients", décembre 2014.  
Disponible sur le Vidal en ligne.
- 65/ Journal International de Médecine, "Patients sous AVK : une meilleure observance grâce aux entretiens pharmaceutiques", mars 2017.  
Disponible sur : [jim.fr](http://jim.fr)
- 66/ Le Moniteur des Pharmacies, ROSP, quatre avenants conventionnels soumis à la signature, décembre 2015.  
Disponible sur : <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/151210-rosp-quatre-avenants-conventionnels-soumis-a-la-signature.html>
- 67/ Site internet Ameli, Accompagnement des patients sous AOD.  
Disponible sur : [Ameli.fr](http://Ameli.fr)
- 68/ ISMAAP Anticoagulated Patients (International Self Monitoring Association of oral Anticoagulated Patients).  
Disponible sur : [ismaap.org](http://ismaap.org)  
Consulté en juillet 2016.
- 69/ G. Barette, F. Barillec, Le syndrome de la traversée thoraco-brachiale, février 2013.  
Disponible sur : [itmp.fr/wp-content/uploads/STTB-JFK.pdf](http://itmp.fr/wp-content/uploads/STTB-JFK.pdf)  
Consulté en décembre 2016.

## Index des figures

- Figure 1 : Facteurs et inhibiteurs de la coagulation.
- Figure 2 : AVK disponibles sur le marché en France.
- Figure 3 : AOD disponibles sur le marché en France.
- Figure 4 : Schéma récapitulatif du mécanisme de coagulation et des cibles d'action des anticoagulants oraux en France.
- Figure 5 : Caractéristiques pharmacocinétiques des AVK disponibles en France.
- Figure 6 : Caractéristiques pharmacocinétiques des AOD disponibles en France.
- Figure 7 : Facteurs de risques déterminant la durée de traitement anticoagulant dans le cadre d'une MTEV (selon l'ANSM).
- Figure 8 : Carte patient AVK (site internet de l'ANSM, Cespharm).
- Figure 9 : Dispositif d'automesure de l'INR : le Coaguchek®.
- Figure 10 : Dispositif d'automesure de l'INR : l'INRatio2®.
- Figure 11 : Recommandations de l'HAS en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave chez un patient sous AVK.
- Figure 12 : Recommandations de l'HAS en cas d'hémorragie grave chez un patient sous AVK.
- Figure 13 : Relais AVK vers Héparine (selon l'ANSM).
- Figure 14 : Relais Héparine vers AVK (selon l'ANSM).
- Figure 15 : Relais AVK vers AOD (selon l'ANSM).
- Figure 16 : Relais AOD vers AVK (selon l'ANSM).
- Figure 17 : Médicaments interférant avec les AVK.
- Figure 18 : Schéma d'initiation de la Warfarine chez des patients de plus de 70 ans.
- Figure 19 : Carte de surveillance patient Pradaxa®/Eliquis®/Xarelto®.
- Figure 20 : Mesures en cas d'urgence ou d'hémorragies graves chez les patients sous AOD.
- Figure 21 : Modalités de prise en charge des hémorragies associées aux AOD (selon le GIHP).
- Figure 22 : Mesures à mettre en place en cas de chirurgie ou acte invasif chez un patient sous AOD.
- Figure 23 : Modalités de prise en charge chez un patient sous AOD nécessitant un acte invasif programmé.
- Figure 24 : Modalités de prise en charge chez un patient sous AOD nécessitant une intervention chirurgicale semi-urgente (exemple : fracture du col du fémur).
- Figure 25 : Modalités de prise en charge chez un patient sous AOD nécessitant une intervention urgente (exemple : péritonite, fracture ouverte).

## **Index des tableaux**

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des AVK disponibles en France actuellement.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des AOD disponibles en France actuellement.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des indications et posologies relatives du Pradaxa®.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des indications et posologies relatives du Xarelto®.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des indications et posologies relatives de Eliquis®.

Tableau 6 : Situations nécessitant une adaptation posologique du Pradaxa®.

## **Index des annexes**

Annexe 1 : Carnet de suivi AVK (ANSM, Cespharm).

Annexe 2 : Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament (ANSM).

Annexe 3 : Carnet NACO.

Annexe 4 : Fiche de suivi patient AVK (Ameli.fr).

Annexe 5 : Guide d'accompagnement des patients sous AVK (Ameli.fr).

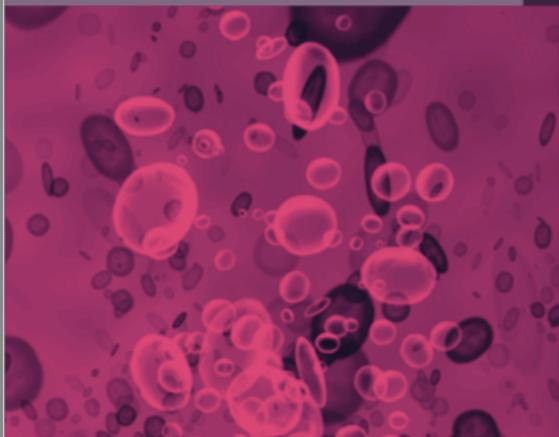
Annexe 6 : Fiche de suivi patient AOD (Ameli.fr).

Annexe 7 : Guide d'accompagnement des patients sous AOD (Ameli.fr).

# ANNEXES

## Annexe 1 : Carnet de suivi AVK (ANSM, Cespharm).

### Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)



**Carnet d'information et de suivi du traitement**  
Février 2013

Nom : .....  
Prénom : .....  
Adresse : .....  
Tél : .....

Nom et coordonnées de votre médecin traitant : .....

Eventuellement, nom et coordonnées d'un autre contact (cardiologue, chirurgien, infirmière, service hospitalier...) : .....

➤ Nom de l'AVK prescrit : .....

*Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit, n'oubliez pas de vous reporter à la notice contenue dans la boîte de celui-ci. N'hésitez pas à demander plus d'informations aux professionnels de santé (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière...) qui vous suivent et qui pourront vous aider à compléter votre carnet.*

➤ Indication thérapeutique : .....

➤ Durée prévisible du traitement : .....

Votre INR cible est de : .....

Il peut varier de : ..... à .....

**Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un médicament anticoagulant.**  
Un traitement antivitamine K (AVK) est un traitement anticoagulant. Les médicaments AVK utilisés en France sont la Coumadine® (warfarine), le Préviscan® (fluidione), le Sintrom® ou le Minisintrom® (acénocoumarol). Ces médicaments « fluidifient » votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie). L'AVK agit en s'opposant à l'action de la vitamine K. Il est prescrit dans certaines situations comme la phlébite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme cardiaque, certains infarctus du myocarde ou si vous êtes porteur d'une valve cardiaque artificielle.

**Ce carnet est destiné à :**

- rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR),
- répondre à des questions pratiques :
  - mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
  - comment le prendre,
  - quels sont les risques,
  - les 7 règles d'or pour bien suivre votre traitement,
  - ce que vous ne devez pas faire.

Il doit également permettre de mieux informer les professionnels de santé qui vous suivent.

Cette opération de prévention est réalisée par l'ANSM, la FFC et le Cespharm, en partenariat avec Bristol-Myers Squibb, Novartis Pharma SAS, et Merck Serono.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) 1

### MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

**Comment commencer votre traitement par AVK ?**  
Généralement, ce traitement débute par des injections d'héparine ; il est suivi par la prise d'un ou plusieurs comprimés (ou fractions de comprimés) d'antivitamine K. Au bout de quelques jours de prise simultanée de ces deux traitements anticoagulants, les injections d'héparine sont arrêtées et les comprimés d'antivitamine K sont poursuivis.

**Comment surveiller votre traitement par AVK ?**  
L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...).  
Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang au laboratoire d'analyses médicales ou à l'hôpital. Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).  
Lors de ces prises de sang, on mesure l'INR (International Normalised Ratio).  
L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang.  
**Cet examen est indispensable.**

2

En début de traitement, des contrôles sont effectués jusqu'à ce que l'INR atteigne la valeur souhaitée, appelée INR cible, et qu'il reste stable. Cet **INR cible** peut varier dans une fourchette acceptable (valeur basse et valeur haute) qui vous sera donnée par votre médecin. **Elle est spécifique de votre cas.** La posologie n'est adaptée et efficace que si l'INR se situe dans cette fourchette.

Tout au long du traitement, vous devez contacter votre médecin, si votre INR sort de la fourchette de valeurs (que vous aurez notées en première page de ce carnet avec l'aide de votre médecin).

Vous devez connaître ces valeurs car si votre INR dépasse cette valeur haute, il y a un risque de saignements important (traitement surdosé → hémorragie). Si votre INR est en dessous de la valeur basse, il existe un risque de formation de caillots (traitement sousdosé → thrombose) et parfois de récurrence de la maladie.

**Une fois l'INR cible atteint**, les contrôles seront espacés progressivement, mais seront réalisés au moins **une fois par mois**. Des circonstances particulières comme la **prise d'autres médicaments** peuvent provoquer un déséquilibre au traitement anticoagulant, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet. Des contrôles supplémentaires de l'INR sont alors nécessaires afin d'adapter la dose.

L'INR doit être fait au moins une fois par mois (plus souvent en début de traitement), le matin parce que l'AVK est généralement pris le soir (il n'est pas nécessaire d'être à jeun). Vous devez récupérer votre résultat d'INR le jour même, le noter dans votre carnet et le transmettre à votre médecin, qui pourra adapter votre posologie d'AVK si nécessaire.

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin :

- en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- en cas d'apparition de saignement, même minime,
- en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

3

## COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK ?

➤ **Le médicament doit être pris chaque jour à la même heure.**

Le médicament AVK est pris en une seule fois, de préférence le soir.

➤ **En cas d'oubli**, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de **8 heures** après l'heure habituelle de prise. Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.

Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).

➤ **Toute modification de dose doit être décidée par un médecin**, si possible celui qui suit votre traitement, et **jamais de votre propre initiative.**

➤ **En déplacement**, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi : certains AVK ne sont commercialisés qu'en France.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

➤ **Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine** et remplacez-y les fractions de comprimés non utilisés, immédiatement après leur découpe. Ceci pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire ou la prise accidentelle par un enfant.

4

## QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT PAR AVK ?

Le principal risque des traitements AVK est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament ; il faut donc être vigilant.

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

➤ **INR supérieur à la valeur haute** fixée par votre médecin traitant

➤ **Apparition d'un saignement**, même s'il semble mineur :

- saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
- présence de sang dans les urines,
- règles anormalement abondantes,
- apparition de « bleus » (hématomes),
- présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
- vomissements ou crachats sanglants,
- saignement qui ne s'arrête pas.

➤ **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :**

- fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
- pâleur inhabituelle,
- mal de tête ne cédant pas au traitement,
- malaise inexplicable.

**Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires** dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

### Cas particulier : la grossesse

Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. En général, **l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse**. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

5

## LES 7 RÈGLES D'OR À RESPECTER DANS LE CADRE DE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**
2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR**, qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**
5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, asperges, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicure, petite chirurgie, projet de voyage.**

6

## CE QUE VOUS NE DEVEZ PAS FAIRE

1. **N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin.**
2. **Ne prenez jamais un autre médicament, même un médicament disponible sans ordonnance (par exemple, de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires) ou à base de plantes (par exemple, du millepertuis) SANS en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales telles la survenue d'une douleur, d'une crise de rhumatisme ou d'une infection (fièvre, grippe, angine...), qui doivent impérativement amener à consulter un médecin.**
3. **Ne pratiquez pas de sport violent ou des travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute.**

Testez vos connaissances en vous connectant à l'adresse internet suivante :

[www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)  
ou  
[www.automesure.com](http://www.automesure.com)

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

Annexe 2 : Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament (disponible sur le site de l'ANSM).



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE  
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU  
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du  
Code de la Santé Publique**



Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 36 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veille à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de compiler d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ  
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 07)

<b>Patient traité</b> Nom (3 premières lettres) [ ][ ][ ] Prénom (première lettre) [ ] Sexe <input type="radio"/> F <input type="radio"/> M Poids [ ] kg <input type="radio"/> Taille [ ] m <input type="radio"/>	<b>Date de Naissance</b> Jour [ ] mois [ ] année [ ] Ou Age [ ] ans <input type="radio"/>	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> directement <input type="checkbox"/> via l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [ ] trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles <input type="checkbox"/> par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
---	--	--	---

**Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable**

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1	<input checked="" type="checkbox"/>				
2	<input checked="" type="checkbox"/>				
3	<input checked="" type="checkbox"/>				
4	<input checked="" type="checkbox"/>				
5	<input checked="" type="checkbox"/>				
6	<input checked="" type="checkbox"/>				

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré \_\_\_\_\_ Pharmacie qui a délivré le produit \_\_\_\_\_

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui  non

<b>Effet</b> Département de survenue [ ][ ] Date de survenue [ ][ ] Jour [ ] mois [ ] année [ ] Durée de l'effet [ ] ans <input type="radio"/>	<b>Gravité</b> <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> dû à l'effet <input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Inconnue
--	---	---

#### Description de l'effet indésirable

**Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :**

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'eff et indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.



**Vous et VOTRE NOUVEAU TRAITEMENT  
anticoagulant**

**Eliquis<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup>, Xarelto<sup>®</sup>**

Carnet-conseils appartenant à : .....

Adresse : .....

Tel : .....

Médecin Généraliste : ..... Médecin Spécialiste : .....

Adresse : ..... Adresse : .....

Tel : ..... Tel : .....

### Comité de relecture

sous la présidence du Pr M.-M. Samama

**Conseil et comité scientifiques de la Ligue française  
contre la maladie VEineuse thrombo-embolique (LIVE)  
et  
Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau  
sur les Antithrombotiques (GITA)**

Dr A. Achkar Pr P. Albaladejo Pr J.-F. Bergmann Pr J.-P. Bassand Dr J.-P. Benigni Pr H. Boccalon Pr A. Bura-Rivière Dr M. Cazaubon Dr J. Conard Pr J. Constans Dr F. Couturaud Dr I. Crassard Pr J.-L. Diehl Pr H. Decousus Pr L. Drouet Pr I. Elalamy Pr J. Emmerich Pr E. Ferrari Dr P. Girard Pr J.-C. Gris Pr Y. Gruel Pr G. Helft Dr M.-H. Horellou	Mme S. Laporte Pr G. Le Gal Pr T. Lecompte Pr A. Leizorovicz Dr J. Lepercq Pr C. Leroyer Dr E. Marret Pr G. Meyer Pr P. Mismetti Pr D. Mottier Pr D. Musset Dr P. Nicolini Dr F. Parent Pr I. Querré Dr M.-P. Revel Pr P.-M. Roy Pr C.-M. Samama Pr A. Sautet Pr F. Schiele Pr P. Sié Pr M. Vayssairat Pr C. Vielpeau Pr D. Wahl
--	--

---

## « Mieux vaut prévenir que guérir »

**À lire attentivement et à relire souvent.**

- Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un anticoagulant.
- Ce carnet-conseils a pour but de vous informer sur ce que vous devez savoir et respecter concernant votre traitement.
- Les médicaments anticoagulants vous protègent contre la survenue de « caillots » ou thromboses dans les vaisseaux (phlébites, qui peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux par infarctus cérébral, etc...).
- Les 3 nouveaux médicaments disponibles **par voie orale** sont le :  
 Pradaxa<sup>®</sup> ou dabigatran éxetilate  
 Xarelto<sup>®</sup> ou rivaroxaban  
 Eliquis<sup>®</sup> ou apixaban
- Votre médecin vous a prescrit l'un de ces médicaments pour une période limitée, ou prolongée dans le temps.

Dans votre cas particulier, votre médecin a jugé que l'un de ces 3 nouveaux médicaments était plus adapté à votre traitement que les antivitamines K. Il est au moins aussi efficace et sûr que ceux-ci, et d'utilisation plus commode puisqu'il ne nécessite pas de surveillance régulière de la coagulation (INR), ni d'adaptation de posologie. Néanmoins, c'est un anticoagulant puissant et, à ce titre, il doit faire l'objet d'une attention particulière.

**Il est recommandé de lire et de relire régulièrement la notice de votre médicament.**

**Les saignements sont le principal risque de tout traitement anticoagulant**

De ce fait, les nouveaux, comme les anciens anticoagulants, peuvent être à l'origine de saignements anormaux plus ou moins sévères – ecchymoses au niveau de la peau, hématomes musculaires, saignements de plaies ou de blessures, saignement en cas d'intervention

chirurgicale, de traumatisme, de chute, de sport violent... Il est conseillé de surveiller la couleur de vos urines et de vos selles. Les injections intramusculaires et les infiltrations sont contre-indiquées.

La survenue d'un saignement extériorisé ou l'apparition de signes évocateurs d'un saignement interne non visible (voir tableau) doit vous conduire à informer votre médecin. S'il vous est possible de voir votre médecin dans un délai de 12 heures, alors vous pouvez ajourner la prise de votre médicament jusqu'à la consultation.

Vous pouvez prévenir les incidents ou accidents hémorragiques :

- en limitant le risque de traumatisme et de chute, en évitant les sports dangereux et
- en évitant la prise de certains médicaments courants comme **l'Aspirine et médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires, sauf s'ils vous ont été prescrits par votre médecin.** Le paracétamol sous toutes ses formes (Doliprane, Efferalgan, etc...) est autorisé.

Saignements visibles	Saignements internes non visibles
<ul style="list-style-type: none"> <li>• saignement des gencives</li> <li>• saignement du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale)</li> <li>• apparition de « bleus » (écchymoses, hématomes)</li> <li>• présence de sang dans les urines</li> <li>• règles anormalement abondantes</li> <li>• présence de sang rouge dans les selles ou selles noires</li> <li>• vomissements ou crachats sanglants</li> <li>• saignement qui ne s'arrête pas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fatigue inhabituelle</li> <li>• essoufflement anormal</li> <li>• pâleur inattendue</li> <li>• mal de tête ne cédant pas au traitement</li> <li>• malaise insolite</li> </ul>

**Régime alimentaire**

Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de régime alimentaire particulier.

**Médicaments associés**

Certains médicaments peuvent modifier l'action de votre médicament, c'est-à-dire augmenter son action [risque de saignement] ou la diminuer [risque d'échec du traitement].

### **Vos reins et votre foie vis-à-vis des nouveaux anticoagulants oraux**

Les nouveaux anticoagulants oraux sont éliminés en plus ou moins grande partie par le foie et surtout par le rein. Une maladie de ces organes peut contre-indiquer leur emploi.

Au-delà de 60 ans la fonction rénale est souvent diminuée. Avant de commencer le traitement, le médecin vérifie s'il le juge nécessaire l'état de fonctionnement de vos reins.

En cas de survenue d'une éventuelle affection médicale, le médecin peut être conduit à révéifier le fonctionnement de vos reins ou de votre foie pour éviter une accumulation du médicament dans votre sang, que le laboratoire pourra alors confirmer.

#### **Que faire en cas d'intervention chirurgicale ?**

Prévenez le chirurgien et l'anesthésiste de votre traitement.

#### **Que faire en cas de saignement inopiné ?**

Consultez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches en indiquant le nom du médicament, la dose du médicament et l'heure de la dernière prise.

En cas d'hémorragie importante, faites le 15 et précisez à l'urgentiste du SAMU le traitement anticoagulant que vous prenez.

#### **Que faire en cas de chirurgie dentaire ?**

Demandez au médecin qui vous a prescrit l'anticoagulant l'attitude à adopter.

#### **Que faire en cas de déplacement ou de voyage ?**

En cas de déplacement, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

Pour toute autre information, ne manquez pas de consulter votre médecin, votre pharmacien, votre biologiste et/ou votre infirmière, selon le cas.

Notez dans les dernières pages de ce carnet-conseils les incidents, événements survenus au cours de votre traitement anticoagulant.

**Il est recommandé de remplir les informations de la page 8 en cas de survenue d'un incident ou accident, ou lors de la prise d'un autre médicament.**

**Ce carnet doit être présenté à votre médecin lors des consultations.**

**Ne jamais omettre d'indiquer à tout personnel de santé que vous êtes sous traitement anticoagulant en précisant le nom du médicament utilisé pour éviter toute confusion avec les anciens anticoagulants et tout geste déconseillé (exemple : injection intra-musculaire, infiltrations ...).**

## ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE AVK FICHE DE SUIVI PATIENT

Ce questionnaire, élaboré à partir des documents de référence établis par l'ANSM, constitue une **trame d'échanges** avec le patient. Il aborde dans ce cadre l'ensemble des points qui apparaissent incontournables pour un suivi optimal du patient. Il doit ainsi être considéré comme un fil conducteur de l'entretien et non comme un *verbatim* précis des questions à poser. Vous devrez par conséquent vous l'approprier afin d'être en mesure de vous adapter à la situation réelle de l'entretien.

Ce questionnaire constitue également, pour vous, un support du suivi du patient qu'il conviendra de conserver afin de mieux appréhender le prochain entretien. A chaque question posée, complétez si nécessaire avec des explications et analysez les réponses faites par le patient afin d'adapter votre discours et vous assurer de la bonne compréhension des messages transmis. Le carnet d'information et de suivi du traitement par AVK remis au patient peut constituer un bon support d'informations complémentaires. Demandez au patient de vous le présenter ou, s'il n'en a pas, remettez-lui en un.

Vous devez enfin **évaluer la situation** et juger s'il est opportun ou non de contacter le médecin ou de conseiller au patient une consultation chez son médecin.

Il relève de la compétence du pharmacien d'apprécier le degré d'accompagnement qui doit être mis en œuvre ainsi que le nombre d'entretiens nécessaire au suivi optimal du patient. Ce degré d'accompagnement doit être adapté à chaque patient en fonction de sa réceptivité et de son appropriation des messages transmis. La convention stipule que l'accompagnement du pharmacien passe par un entretien à l'initialisation du traitement et la réalisation d'au moins deux entretiens annuels

L'appréciation de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon 3 niveaux :  Acquis (A)  Partiellement Acquis (PA)  Non Acquis (NA)

Le pharmacien considère qu'une notion est

1. - « acquise » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient,
2. - « partiellement acquise » dès lors que le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises,
3. - « non acquise » dès lors que le patient ne sait rien sur le sujet.

1

## INFORMATIONS GENERALES CONCERNANT LE PATIENT

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

N° d'Immatriculation : Régime d'affiliation : Adresse :

Date entretien 1 et nom du pharmacien : Date entretien 2 et nom du pharmacien :

Date entretien 3 et nom du pharmacien :

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
Poids			
Nom de l'AVK prescrit			
Nom du prescripteur			
Autres médicaments prescrits			
Autres médicaments/produits consommés par le patient			
Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement AVK			
Historique de la prescription des AVK			
Difficultés motrices/cognitives/sensorielles			
Laboratoire qui dose habituellement l'INR			
Le patient a-t-il un carnet de suivi et une carte AVK ?			
Demander au patient comment il vit globalement son traitement			

### 1- NOTIONS GENERALES SUR LE TRAITEMENT AVK Principes du traitement

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Le patient sait-il à quoi sert « nom de la spécialité AVK prescrite » ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
2. Le patient sait-il pourquoi « nom de la spécialité AVK prescrite » lui a été prescrit ? Si oui, dans quelle situation ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
3. Le patient sait-il si ce médicament comporte certains risques ? Si oui, le patient les connaît-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Le patient connaît-il la dose qu'a prescrite son médecin ? si oui, la respecte-t-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
5. Le patient sait-il à quelle heure il doit prendre ce médicament et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
6. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, explicitez.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA .....	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA .....	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA .....
7. Le patient sait-il qu'il est important :			
- de noter les prises sur son carnet de suivi ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
- de noter tout oubli éventuel dans son carnet de suivi ?			

### Surveillance biologique du traitement

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<b>8.</b> Le patient connaît-il la valeur de son INR cible ? Si oui, quelle est-elle ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<b>9.</b> Le patient sait-il que le dosage de l'INR doit être effectué impérativement selon le calendrier établi par le médecin et toujours dans le même laboratoire ? Vérifiez avec le patient qu'il dispose bien du calendrier de suivi de son INR.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<b>10.</b> A quelle période de la journée le patient fait-il faire sa prise de sang pour le dosage de l'INR ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<b>11.</b> Le patient sait-il que, dès qu'il la connaît, il doit immédiatement noter la valeur de l'INR dans son carnet de suivi et la transmettre à son médecin ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<b>12.</b> Observance de la régularité de la réalisation de l'INR	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

### Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<p><b>13.</b> Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un surdosage ?</p> <p>- signes plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant ;</p> <p>- signes trompeurs: fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicé ;</p> <p>- signes banals: saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes.</p>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

<b>14.</b> Lui est-il déjà arrivé de ressentir certains de ces signes ? Si oui, qu'a-t-il fait ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non .....	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non .....	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non .....
--	--	--	--

### Les autres médicaments

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<b>15.</b> Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<b>16.</b> Le patient connaît-il les médicaments qui sont contre-indiqués avec son traitement ?  Si oui, peut-il citer 3 médicaments d'usage courant contre-indiqués avec son traitement ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<b>17.</b> Arrive-t-il au patient de prendre de l'aspirine lorsqu'il a des douleurs?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<b>18.</b> Arrive-t-il au patient de prendre d'autres médicaments qu'il a par exemple dans son armoire à pharmacie ?  Si oui , lesquels	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

6

### L'alimentation

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<b>19.</b> Le patient connaît-il les principaux aliments riches en vitamine K ? Peut-il en citer 3 ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<b>20.</b> Le patient connaît-il les règles à suivre en matière d'alimentation ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<b>21.</b> Le patient sait-il qu'il ne doit pas prendre certaines tisanes, ni de complément alimentaire sans en parler à son médecin ou son pharmacien ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

### Les professionnels de santé

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<b>22.</b> En-dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?	.....	.....	.....
<b>23.</b> Le patient leur présente-t-il la carte « je prends un traitement anticoagulant par AVK » qui lui a été remise ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

<b>24.</b> Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale (extraction dentaire, petite chirurgie, etc.) ou changement dans sa situation (par exemple survenue d'une grossesse) ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
---	---	---	---

7

## 2- CONCLUSION POUR LE PATIENT

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<b>25.</b> Le patient a-t-il des questions ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

## 3- CONCLUSION POUR LE PHARMACIEN

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<b>26.</b> Petite synthèse de l'entretien			
<b>27.</b> Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient			
<b>28.</b> Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant			
<b>29.</b> Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

8

<b>30.</b> Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<b>31.</b> Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

## 4- SUIVI DE L'ACCOMPAGNEMENT

Convenir avec le patient des modalités de suivi de l'accompagnement.

Envisager avec lui le nombre et la fréquence des entretiens.

Switch d'AVK vers NACO oui/non Date : ....  
Le switch vers les NACO implique l'arrêt de l'accompagnement AVK.

## GUIDE D'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS ANTIVITAMINE K (AVK)

Ce guide, élaboré à partir des documents de références établis par l'ANSM, est conçu pour vous aider à appréhender au mieux la conduite de l'entretien pharmaceutique dans le cadre de l'accompagnement des patients nécessitant un traitement chronique par AVK.

Après plus de 40 ans d'utilisation, les AVK constituent le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes.

Ce traitement est indispensable mais nécessite toutefois certaines précautions. En effet, les traitements par AVK constituent la première cause d'accidents iatrogéniques en France. Ces médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitent donc une surveillance renforcée en raison du risque hémorragique élevé, mais également du risque thromboembolique qu'ils peuvent induire.

La délivrance et l'explication au patient sous AVK de l'ensemble des informations relatives à son traitement sont des éléments capitaux pour son appropriation et pour l'atteinte des objectifs thérapeutiques. En effet, un patient bien informé est un patient plus observant.

Plusieurs notions doivent être abordées lors de l'entretien. Il est possible (voire probable) que le patient ne puisse pas assimiler toutes ces notions dès le premier entretien. Il convient donc d'ajuster le niveau d'information en fonction de la compréhension du patient. Lors du premier entretien, le pharmacien peut être amené à prioriser les informations à délivrer. Des précisions seront apportées et des rappels seront effectués lors des entretiens ultérieurs et lors du contrôle de la réalisation de l'INR et de la fréquence de ce dernier.

Le pharmacien débute le premier entretien par le recueil d'informations générales relatives au patient. Il aborde ensuite les notions générales et fondamentales relatives au traitement proprement dit et à son suivi.

L'appréciation de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon 3 niveaux :

Acquis (A)  Partiellement Acquis (PA)  Non Acquis (NA)

Le pharmacien considère qu'une notion est :

- « acquise » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient,
- « partiellement acquise » dès lors que le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises,
- « non acquise » dès lors que le patient ne sait rien sur le sujet.

Lors de la prise de RDV, le pharmacien demande avec insistance au patient d'apporter son carnet de suivi AVK à chaque entretien et s'assure de l'existence d'un dossier pharmaceutique ouvert et actif.

## **1. informations générales concernant le patient**

1. Nom et prénom
2. Age
3. Poids
4. Nom du produit AVK prescrit
5. Autres médicaments prescrits
6. Autres médicaments/produits consommés par le patient
7. Habitudes de vie (alimentation, alcool, tabac, activité physique, sport de contact, activité manuelle, bricolage, jardinage, déplacement, voyage...)
8. Historique des AVK : date de première prescription (ou ancienneté du traitement), produits prescrits, posologies des derniers mois, éventuels incidents ou accidents rapportés au traitement
9. Vérification de l'absence de contre indications absolues ou relatives (cf. RCP)
10. Identification des situations nécessitant assistance (difficultés motrices, cognitives, sensorielles)
11. Identification du laboratoire qui dose habituellement l'INR
12. Vérification de la détention d'un carnet de suivi et d'une carte AVK
13. Perception globale par le patient de son traitement par AVK.

## **2. notions générales relatives au traitement par AVK**

### 2.1 informer le patient sur les principes du traitement

1. rôle de l'AVK
2. pourquoi le traitement a été prescrit
3. notion de marge thérapeutique étroite
4. risques hémorragiques et thrombotiques
5. posologie prescrite
6. horaire d'administration à respecter
7. que faire en cas d'oubli
8. importance de l'observance
9. importance de la surveillance

Le patient doit suivre avec une grande vigilance son traitement par AVK car celui-ci l'expose à deux risques principaux : l'hémorragie liée à un surdosage et la thrombose liée à un sous dosage.

L'effet anticoagulant des AVK est progressif, mais diminue en quelques jours après l'arrêt du traitement.

En cas d'oubli, la dose omise peut être prise dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Il devra signaler cet oubli lors du contrôle de son INR (examen biologique qui permet d'évaluer l'activité du traitement par antivitamine K) et le noter dans son carnet de suivi.

### 2.2 informer le patient sur les principes de la surveillance biologique du traitement

## INR

1. INR cible
2. Rythme des contrôles
3. Horaires des contrôles

L'INR mesure, sous certaines conditions, le temps de coagulation d'un patient et le compare à celui d'un sujet qui ne reçoit pas d'AVK. Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1.

L'INR « cible » est la valeur à rechercher pour obtenir un traitement efficace. Il dépend de la maladie pour laquelle le traitement est prescrit et, dans la plupart des cas, doit se situer entre 2 et 3 :

- un INR < 2 reflète une dose insuffisante
- un INR > 3 correspond à une dose trop forte, avec un risque potentiel d'hémorragie.

Dans certains cas, l'INR cible doit être plus élevé, compris entre 3 et 4,5 pour que le traitement soit efficace.

Dans tous les cas, un INR > 5 est associé à un risque hémorragique accru.

L'INR doit être contrôlé régulièrement et mesuré, si possible, par le même laboratoire, à une fréquence déterminée par le médecin.

En début de traitement, l'INR doit être mesuré fréquemment pour permettre de trouver la dose d'AVK qui convient, c'est-à-dire la dose d'AVK qui permet d'obtenir à plusieurs reprises l'INR « cible ».

Quand la dose appropriée est déterminée, la fréquence du contrôle de l'INR peut diminuer progressivement. Ce contrôle doit toutefois continuer à être effectué au moins une fois par mois afin d'éviter le surdosage et le risque de thrombose.

Certaines circonstances particulières peuvent provoquer un déséquilibre du traitement, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet anticoagulant. Ces circonstances, principalement représentées par la prise simultanée de certains médicaments, nécessitent des contrôles supplémentaires de l'INR afin d'adapter la dose d'AVK.

Transmission des résultats : un traitement par AVK se prenant préférentiellement le soir, il convient de s'assurer que les résultats de l'INR sont transmis au médecin qui suit le patient dans l'après-midi, de manière à ce que la dose puisse être modifiée, si besoin, le soir même.

2.3 informer le patient sur l'importance de la surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'un surdosage et s'assurer de sa vigilance sur l'apparition éventuelle de ces signes

1. Signes banals : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes

2. Signes plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant
3. Signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicable

2.4 informer le patient sur les interactions médicamenteuses et s'assurer qu'il ne s'y expose pas

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK et donc de modifier l'INR sont très nombreux.

La règle consiste à ne jamais prendre de médicaments qui n'aient été prescrits par un médecin ou conseillé par un pharmacien ni, *a fortiori*, un autre médicament de sa propre initiative. Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales, telle que la survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection, qui doivent amener à consulter le médecin traitant.

Habituellement, l'INR doit être contrôlé 3 à 4 jours après toute initiation, modification ou arrêt d'un médicament associé au traitement par AVK, afin de réajuster, si besoin, la dose de ce dernier.

Il est contre-indiqué d'associer les AVK avec notamment:

1. Acide acétylsalicylique
2. AINS pyrazolés (phénylbutazone)
3. Miconazole, utilisé par voie générale ou en gel buccal & Millepertuis

La liste complète des interactions médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi et à prendre en compte, est disponible dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses, rubrique anticoagulants oraux, sur le site internet de l'ANSM ([http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)).

2.5 informer le patient sur l'alimentation

Aucun aliment n'est interdit. Cependant, l'apport du régime alimentaire en vitamine K doit être régulier et sans excès, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR.

Les aliments les plus riches en vitamine K sont : brocolis, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles, épinards, laitue.

Attirer l'attention du patient sur les compléments alimentaires et les tisanes qui peuvent contenir du millepertuis.

2.6 informer le patient sur la nécessité de signaler à tous les professionnels de santé qu'il prend un traitement par AVK

Médecin, chirurgien, anesthésiste, dentiste, sage-femme, kinésithérapeute, infirmière, biologiste, pharmacien...

Le patient doit toujours porter sur lui la carte mentionnant qu'il prend un traitement par AVK, carte figurant au dos du carnet d'information remis par le médecin, le biologiste ou le pharmacien.

### **3 Conclusion**

A la fin de l'entretien, demander au patient s'il a des questions à poser.

Lui remettre un carnet de suivi de traitement par AVK s'il n'en a pas et lui rappeler l'importance de le remplir.

Fixer la date du prochain RDV. En fonction du niveau de connaissance du patient constaté à l'issue de l'entretien, cette date sera fixée à plus ou moins brève échéance.

Eventuellement, prévoir ou inciter le patient à se faire accompagner d'une personne de son choix lors de l'entretien suivant.

Présenter la façon dont va se dérouler l'accompagnement ainsi que la coordination que le pharmacien va instaurer avec le médecin désigné par le patient.

Il relève de la compétence du pharmacien d'apprécier le degré d'accompagnement qui doit être mis en œuvre ainsi que le nombre d'entretiens nécessaire au suivi optimal du patient. Ce degré d'accompagnement doit être adapté à chaque patient en fonction de sa réceptivité et de son appropriation des messages transmis.

Téléchargez ce document via votre Espace pro. Renseignez-le à l'écran, hors connexion.

**INFORMATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LE PATIENT  
SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS**

Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Nom : .....  
Prénom : .....  
Date de naissance : .....  
N° de Sécurité sociale : .....  
Régime d'affiliation : .....  
Adresse : .....

Date entretien 1 et nom du pharmacien : .....  
Date entretien 2 et nom du pharmacien : .....  
Date entretien 3 et nom du pharmacien : .....

La santé progresse avec vous

02-2016 1424-général-0215106

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
Poids au moment de l'entretien Le patient a-t-il maigri récemment ?			
Nom de l'AOD prescrit			
Nom et spécialité du prescripteur			
Autres médicaments prescrits			
Autres médicaments/compléments alimentaires consommés par le patient			
Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement par AOD notamment activités ou sport à risque			
Historique de la prescription des ACO			
Difficultés motrices/cognitives/sensorielles			
Vérification de l'absence de contre-indication au TT			
Le patient a-t-il un carnet de suivi et/ou une carte AOD?			
Demander au patient comment il vit globalement son traitement			

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
Poids au moment de l'entretien Le patient a-t-il maigri récemment ?			
Nom de l'AOD prescrit			
Nom et spécialité du prescripteur			
Autres médicaments prescrits			
Autres médicaments/compléments alimentaires consommés par le patient			
Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement par AOD notamment activités ou sport à risque			
Historique de la prescription des ACO			
Difficultés motrices/cognitives/sensorielles			
Vérification de l'absence de contre-indication au TT			
Le patient a-t-il un carnet de suivi et/ou une carte AOD?			
Demander au patient comment il vit globalement son traitement			

## Notions générales sur le traitement AOD

Ces items sont explicités dans le document « guide d'accompagnement des patients sous AOD »

### 1- Principes du traitement

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Le patient sait-il à quoi sert [Pradaxa® / Xarelto® / Eliquis®] ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
2. Le patient sait-il pourquoi [Pradaxa® / Xarelto® / Eliquis®] lui a été prescrit ? Si oui, est-il capable de restituer en termes simples l'indication thérapeutique ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
3. Le patient sait-il si ce médicament comporte certains risques ? <input checked="" type="radio"/> Si oui, le patient les connaît-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Le patient connaît-il la dose prescrite par son médecin ? <input checked="" type="radio"/> Si oui, la respecte-t-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
5. Le patient sait-il quand prendre ce médicament et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?  Pour le Xarelto® 15 mg et 20 mg, le patient sait-il qu'il doit être pris avec des aliments ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

## 2 - Importance de l'observance

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
6. Le patient sait-il qu'il est important d'être observant ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
7. Questionnaire de Morisky (voir modèle en annexe) : score	<input type="checkbox"/> =6 <input type="checkbox"/> = 4 ou 5 <input type="checkbox"/> ≤ 3	<input type="checkbox"/> =6 <input type="checkbox"/> = 4 ou 5 <input type="checkbox"/> ≤ 3	<input type="checkbox"/> =6 <input type="checkbox"/> = 4 ou 5 <input type="checkbox"/> ≤ 3
8. Le patient connaît-il les risques en cas d'oubli ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
9. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? 👉 Si oui, explicitiez.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

### 3 - Importance du suivi de la fonction rénale et de l'hémoglobine

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
10. Le patient sait-il que la fonction rénale (ci creat évaluée par la méthode de Cockcroft) doit être surveillée au moins une fois par an ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
11. Le patient connaît-il les situations cliniques possibles associées à une fonction rénale altérée ? <input type="checkbox"/> Si oui, explicitiez	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
12. Le patient sait-il s'il est fragilisé ? <input type="checkbox"/> Si oui, pourquoi	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
13. Le patient sait-il qu'il doit boire régulièrement, sans attendre d'avoir soif, notamment l'été, en cas de chaleur ou en cas de diarrhée ?			
14. Le patient sait-il que le taux d'hémoglobine doit être surveillé au moins une fois par an ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

#### 4 - Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
15. Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un surdosage et la conduite à tenir ? -signes inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, épistaxis, saignement persistant ; -signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicable ; -signes banals : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
16. Lui est-il déjà arrivé de ressentir certains de ces signes ? ☛ Si oui, qu'a-t-il fait ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non .....	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non .....	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non .....

#### 5 - Les autres médicaments

17. Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
18. Le patient connaît-il les médicaments qui sont contre-indiqués avec son traitement ? ☛ Si oui, peut-il citer des médicaments d'usage courant contre-indiqués avec son traitement ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
19. Arrive-t-il au patient de prendre, sans avis médical ou conseil pharmaceutique, d'autres médicaments qu'il a par exemple dans son armoire à pharmacie ? ☛ Si oui, lesquels ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

### 6-7 - Vie quotidienne et alimentation

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
20. Le patient connaît-il son poids ? Si poids < 60 kg (< 50 kg pour Pradaxa®), sait-il qu'il doit le surveiller régulièrement et alerter son médecin en cas de perte de poids ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
21. Le patient connaît-il les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique dans la vie quotidienne (prévention des chocs et blessures lors d'activités sportives ou de loisirs) ? <input checked="" type="radio"/> Peut-il en citer trois ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
22. Le patient sait-il qu'il ne doit pas prendre de compléments alimentaires, de produits de phytothérapie ni d'aromathérapie sans en parler à son médecin ou son pharmacien ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

### 8 - Les professionnels de santé

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
23. En-dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?	.....	.....	.....
24. Le patient leur présente-t-il la carte « je prends un traitement anticoagulant par AOD » qui lui a été remise ? Vérifier.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
25. Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale, même bénigne (extraction dentaire, petite chirurgie, etc.) ou d'un changement de situation (par exemple grossesse) ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

### Conclusion pour le PATIENT

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
26. Le patient a-t-il des questions ? ☺ Si oui, lesquelles ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non .....	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non .....	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non .....

### Conclusion pour le PHARMACIEN

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
27. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative			
28. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient			
29. Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant			
30. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

31. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
32. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

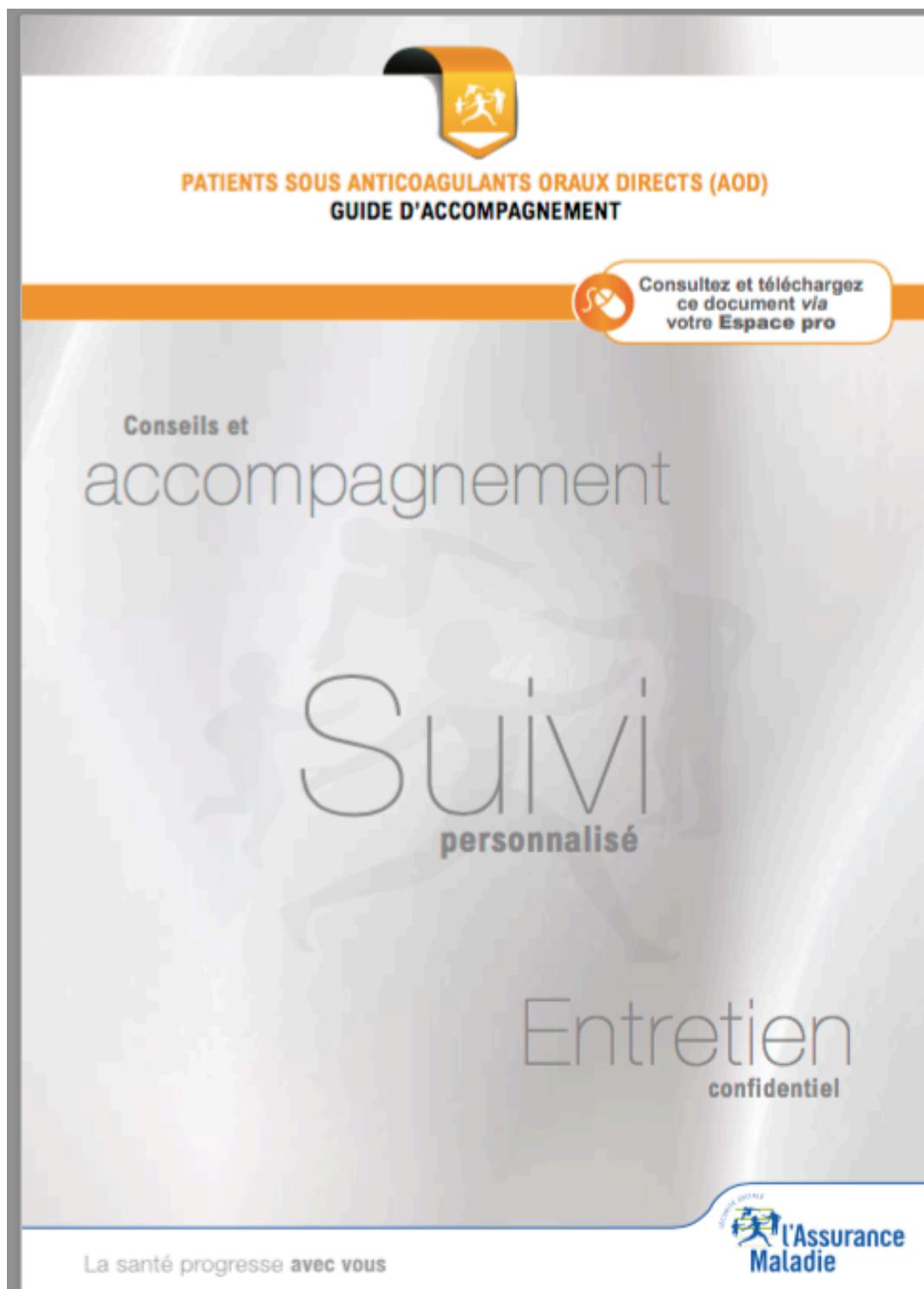
### Suivi de l'accompagnement

- Convenir avec le patient des modalités de suivi de l'accompagnement. Envisager avec lui le nombre et la fréquence des entretiens.
- Adapter l'accompagnement en fonction de la réceptivité du patient et de son appropriation des messages transmis et en fonction du nombre d'entretiens AOD déjà réalisés.

Il peut se traduire par un seul entretien à partir de l'année N+1 en fonction du degré d'observance du patient et de la bonne compréhension de sa maladie.

Arrêt du traitement anticoagulant  oui  non Date : ... / ... / ...

L'arrêt du traitement anticoagulant implique l'arrêt de l'accompagnement AOD



Ce guide, élaboré à partir des documents de références établis par la HAS et l'ANSM, est conçu pour vous aider à appréhender au mieux la conduite de l'entretien pharmaceutique dans le cadre de l'accompagnement des patients nécessitant un traitement chronique par anticoagulants oraux directs (AOD).

## Pourquoi accompagner les patients sous AOD ?

Après plus de 40 ans d'utilisation, les AVK constituent le traitement anticoagulant de référence dans la fibrillation auriculaire, notamment. Depuis 2012, de nouveaux médicaments sont remboursables dans cette indication et ont désormais une place importante dans la prise en charge de cette pathologie. À ce jour, il s'agit de Xarelto® (rivaroxaban), Pradaxa® (dabigatran) et Eliquis® (apixaban). Ils sont préconisés en 2<sup>nd</sup>e intention par la HAS dans cette indication au long cours, en raison de l'absence de mesure de surveillance du degré d'anticoagulation induit en routine, de la brièveté de leur demi-vie plus courte que celle des AVK qui rend leur action très sensible à l'oubli d'une prise et de l'absence d'antidote.

Les traitements anticoagulants oraux (AVK ou AOD) sont indispensables à la prise en charge de la fibrillation auriculaire mais nécessitent des précautions d'utilisation importantes pour être efficaces, notamment une **prise régulière sans oubli** et une **surveillance renforcée** en raison du **risque hémorragique** élevé en cas de surdosage, mais également du **risque thromboembolique** en cas de sous-dosage.

La délivrance et l'explication au patient sous AOD de l'ensemble des informations relatives à son traitement sont des éléments capitaux pour son appropriation et pour l'atteinte des objectifs thérapeutiques. En effet, **un patient bien informé est un patient plus attentif** aux conseils de surveillance de son traitement et plus observant.

Plusieurs notions doivent être abordées lors de l'entretien. Il est possible (voire probable) que le patient ne puisse pas assimiler toutes ces notions dès le premier entretien. Il convient donc d'**ajuster le niveau d'information** en fonction de la compréhension du patient. Lors du premier entretien, le pharmacien peut être amené à sélectionner les informations prioritaires à délivrer. Des précisions seront apportées et des rappels seront effectués lors des entretiens ultérieurs.



## Mener l'entretien pharmaceutique

Le pharmacien débute le premier entretien par le recueil d'informations générales relatives au patient. Il aborde ensuite les notions générales et fondamentales relatives au traitement proprement dit et à son suivi.

### Acquisition des informations données au patient :

- L'appréciation de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon 3 niveaux :
  - Acquis (A)    Partiellement Acquis (PA)    Non Acquis (NA)
- Le pharmacien considère qu'une notion est :
  - « Acquis » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient et qu'il est capable de la restituer avec ses propres termes et de la mettre en pratique ;
  - « Partiellement Acquis » dès lors que le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises ;
  - « Non Acquis » dès lors que le patient ne sait rien sur le sujet.

Lors de la prise de RDV, le pharmacien demande au patient d'apporter à chaque entretien tout support de suivi de son traitement AOD dont il dispose et s'assure de l'existence d'un dossier pharmaceutique ouvert et actif. A défaut, il propose au patient d'ouvrir un dossier pharmaceutique, selon les dispositions réglementaires en vigueur, notamment le libre choix du patient d'accepter ou non l'ouverture d'un dossier pharmaceutique.



## Recueillir des informations générales concernant le patient

- Nom et prénom
- Age
- Poids
- Nom du produit AOD prescrit
- Autres traitements médicamenteux au long cours
- Autres médicaments/produits consommés par le patient
- Recherche d'activités ou de sport à risque qui sont déconseillés car susceptibles d'entraîner des blessures ou des coupures
- Historique des ACO (AVK + AOD) : date de première prescription (ou ancienneté du traitement), médicaments prescrits, posologies, éventuels incidents ou accidents rapportés au traitement, changements de traitement
- Vérification de l'absence de contre-indications absolues ou relatives (cf. RCP)
- Vérification de la détention d'une carte AOD et, éventuellement, d'un support de suivi
- Perception globale par le patient de son traitement par AOD
- Identification des situations nécessitant une assistance (difficultés cognitives, sensorielles)



## Informer le patient sur 9 grands thèmes liés à son traitement

### 1 Principes du traitement

- rôle de l'AOD
- pourquoi le traitement a été prescrit
- importance de l'observance
- importance de la surveillance
- risques hémorragiques et thrombotiques
- posologie prescrite
- horaire d'administration à respecter
- que faire en cas d'oubli ?

Le patient doit suivre avec une grande vigilance son traitement par AOD car celui-ci l'expose à deux risques principaux : l'hémorragie liée à un surdosage et la thrombose liée à un sous-dosage.

### 2 Observance

L'observance du patient à ce type de traitement est particulièrement importante, d'autant plus que l'absence de suivi biologique en routine et **l'apparente facilité d'utilisation** des AOD peut « banaliser » le traitement et se traduire par une moindre observance.

Pour apprécier cette observance, le questionnaire de Morisky<sup>1</sup> constitue un support adapté. Il est reproduit dans la fiche de suivi mise à votre disposition.

<sup>1</sup> Support utilisé majoritairement par la communauté médicale pour évaluer l'observance des traitements chroniques.



**Le questionnaire de Morisky** est habituellement utilisé pour apprécier et mesurer l'observance médicamenteuse d'un patient. Il est composé de questions simples, auxquelles le patient répond par oui ou par non. Il existe sous forme de 4 à 8 questions. Le questionnaire proposé ici comporte 6 questions. Chaque réponse positive vaut un point. L'observance est appréciée comme suit :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score = 4 ou 5
- non observance : score  $\leq$  3

**Que faire en cas d'oubli ?** En cas d'oubli d'une prise d'un AOD, en aucun cas la prise suivante ne doit être doublée. La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante : jusqu'à 6 h après l'oubli pour un médicament en 2 prises par jour, jusqu'à 12h pour un médicament en 1 prise par jour.

Rappeler que ces médicaments sont très sensibles à l'oubli d'une prise en raison de leur brève demi-vie plus courte que celle des AVK.

### **3 Suivi de la fonction rénale et de l'hémoglobine**

- La fonction rénale doit être surveillée **au moins une fois par an** et plus fréquemment dans certaines situations à risque :
  - situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée (hypovolémie, déshydratation, diarrhée, associations médicamenteuses) ;
  - patients fragilisés (patients de plus de 75 ans, comorbidités, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale).

Attirer l'attention des patients sur les situations sus-décrites. Si nécessaire, une orientation vers le médecin traitant sera envisagée.

- Sur le suivi de l'hémoglobine, attirer l'attention des patients sur la nécessité d'effectuer un dosage au moins une fois par an, et plus si besoin en cas d'événements intercurrents.



#### **4 Surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'une situation de surdosage ou de sous-dosage**

Surveiller les signes cliniques hémorragiques dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (âge supérieur à 75 ans, insuffisance rénale, poids inférieur à 60 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).

##### **Surdosage : les principaux signes cliniques hémorragiques sont**

- Signes banals : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes.
- Signes plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant.
- Signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicé.

##### **Sous-dosage : les principaux signes cliniques évocateurs de thrombose (signes de phlébite, d'embolie pulmonaire, d'AVC)**

- Signes cliniques évocateurs de phlébite :
  - œdème (gonflement) unilatéral de la cuisse, de la jambe ou seulement du mollet,
  - douleur unilatérale avec ou sans œdème, notamment au niveau d'un des deux mollets.
- Signes cliniques évocateurs d'embolie pulmonaire :
  - essoufflement soudain,
  - douleur thoracique,
  - crachat sanglant.
- Signes cliniques évocateurs d'AVC :
  - violent mal de tête ;
  - déformation de la bouche ;
  - faiblesse d'un côté du corps, bras ou jambe ;
  - troubles de la parole ou de la vision.

Informez le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants, un avis médical urgent est nécessaire.



### 5 Interactions médicamenteuses (cf. mémo)

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AOD sont très nombreux. Il est important de s'assurer que le patient ne s'y expose pas.

La règle consiste à **ne jamais prendre de médicaments qui n'aient pas été prescrits par un médecin ou conseillés par un pharmacien** ni, *a fortiori*, un autre médicament de sa propre initiative. Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales, telle que la survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection, qui doivent amener à consulter le médecin traitant.

Il n'y a pas de contre-indication formelle spécifique au rivaroxaban ni à l'apixaban.

La liste complète des interactions médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi et à prendre en compte, est disponible dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses, rubrique anticoagulants oraux, sur le site internet de l'ANSM : ([http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)).

Par ailleurs, il convient d'être vigilant sur les associations déconseillées, notamment avec les médicaments disponibles en automédication tels que les AINS, qui potentialisent le risque hémorragique.

### 6 Autre point de vigilance

Un **faible poids** est un facteur de risque de saignement dont il faut tenir compte : poids inférieur à 50 kg pour le dabigatran et poids inférieur à 60 kg pour l'apixaban et le rivaroxaban.

Une vigilance particulière des patients présentant ce profil doit être mise en œuvre. Ils doivent être invités à surveiller leur poids et alerter leur médecin en cas de perte de poids.



### 7 L'alimentation et les compléments alimentaires

Aucun aliment n'est interdit. Il n'y a pas d'interaction avec l'alimentation. Attirer l'attention du patient sur les compléments alimentaires, les produits de phytothérapie et aromathérapie, notamment ceux contenant du millepertuis : le millepertuis est déconseillé avec le dabigatran et à prendre en compte avec le rivaroxaban et l'apixaban.

Le rivaroxaban 15 mg et 20 mg doit être pris avec des aliments.

### 8 Information des professionnels de santé

Il est important de rappeler au patient la nécessité de signaler qu'il prend un traitement par AOD à tous les professionnels de santé consultés.

Médecin, chirurgien, anesthésiste, dentiste, sage-femme, kinésithérapeute, infirmière, biologiste, pharmacien, podologue...

Le patient doit toujours porter sur lui une carte mentionnant qu'il prend un traitement par AOD.

### 9 Précaution particulière

Informez le patient que toute **injection intramusculaire** est contre-indiquée lors d'un traitement anticoagulant. Les injections sous-cutanées sont autorisées.



## Conclusion

La fin de l'entretien peut être l'occasion d'un temps d'échanges plus informels avec le patient, notamment pour lui proposer de poser des **questions complémentaires**.

**Fixer la date du prochain rendez-vous.** En fonction du niveau de connaissance du patient constaté à l'issue de l'entretien, cette date sera fixée à plus ou moins brève échéance.

Éventuellement, prévoir ou inciter le patient à se faire accompagner d'une personne de son choix lors de l'entretien suivant.  
Présenter la façon dont va se dérouler la suite de l'accompagnement ainsi que la coordination que le pharmacien va instaurer avec le médecin désigné par le patient.

Il relève de la compétence du pharmacien d'apprécier le degré d'accompagnement qui doit être mis en œuvre ainsi que le nombre d'entretiens nécessaire au suivi optimal du patient, au-delà des deux entretiens minimum prévus par la convention. Ce degré d'accompagnement doit être adapté à chaque patient en fonction de sa **réceptivité** et de son **appropriation des messages** transmis. La première année, deux entretiens doivent être réalisés. Les années suivantes, deux entretiens peuvent être réalisés ou un entretien unique accompagné de deux suivis de l'observance.

Le pharmacien doit dans ce cadre et *a minima*, procéder :

- au recueil des éléments nouveaux intervenus depuis le dernier entretien (modifications de traitement, d'environnement, d'alimentation, d'état de santé...);
- à la reprise et à l'explication des points pas ou mal acquis lors du dernier entretien consignés en synthèse par le pharmacien ;
- à la reprise et à l'explication des points importants impactant l'efficacité du traitement (prise régulière du médicament, signes de surdosage...).



Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom : Legrain**  
**Prénom : Floriane**

**Titre de la thèse :**  
**Education thérapeutique à l'officine des patients sous anticoagulants oraux.**  
**Place du pharmacien et intérêts des entretiens pharmaceutiques.**

**Mots-clés : Anticoagulant, AVK, NACO, Education thérapeutique, Entretiens pharmaceutiques, étude pratique, brochure informative.**

---

**Résumé :**

Les médicaments anticoagulants sont délivrés régulièrement en officine. Si les médicaments AVK sont connus depuis de très nombreuses années, il n'en est pas de même pour les médicaments AOD. Même si les risques sont connus depuis longtemps, ces médicaments restent encore responsables d'hospitalisations chaque année en France.

Cette thèse a pour but de rappeler les éléments essentiels à connaître quant aux traitements anticoagulants oraux disponibles en officine. Elle fournit les informations importantes pour le pharmacien d'officine. Pour appuyer ces informations, une brochure est mise à disposition pour le pharmacien, dans le but de l'aider dans son travail d'éducation thérapeutique patient.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mr Dine Thierry, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie Lille.

**Assesseur(s) :** Mr Gressier Bernard, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie Lille.

**Membre(s) extérieur(s) :** Mr Touzet Ludovic, Pharmacien d'Officine, Pharmacie Touzet Watten.