

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 7 Octobre 2020

Par **Amélie DUQUESNOY**

LE SUIVI DES PATIENTS SOUS ANTI-COAGULANTS ORAUX ET RÔLE DU
PHARMACIEN D'OFFICINE

Membres du jury :

Président : Monsieur Gressier Bernard

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pharmacologie,
Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Dine Thierry

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pharmacologie,
Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Université de Lille

Assesseur(s) : Madame Dehaene Margaux

Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine à Dunkerque



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



Faculté de Pharmacie 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 Gressier,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver dans cette thèse le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur Dine,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail et de votre disponibilité. Veuillez trouver le témoignage de mes sincères remerciements.

A Madame Dehaene,

Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine à Dunkerque

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ces années de fac à tes côtés et tous ces moments partagés. En espérant que cela continue encore longtemps.

A **mes parents**, pour votre soutien et votre présence depuis toujours. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir supporté même en période de révisions et d'examens.

A **mon frère**, pour ton soutien et tes conseils.

J'espère que vous êtes fiers de moi. Même si je ne le dis pas souvent, je vous aime.

A **mon chéri**, pour ton soutien et ta présence depuis 2 ans. Une nouvelle étape passée à tes côtés et le début d'une « nouvelle vie ». Je t'aime.

A **ma famille et belle famille**, pour votre soutien durant toutes ces années.

A **ma meilleure amie**, merci d'être là depuis plus de 20 ans et pour ton soutien sans faille. Love you.

A **Laura**, ma relectrice attirée. Merci pour tes conseils et ta présence même à 700 kilomètres de distance.

A **mes ami(e)s**, pour votre présence et votre soutien. Une pensée pour mon acolyte et nos soirées décompression avant mes examens.

A **mes amies de la fac**, pour ces années d'études à vos côtés. J'espère que nous continuerons à passer de bons moments ensemble malgré nos chemins qui se séparent.

Aux **pharmacies Beniac & Labbe, Burgault, Barbieux et Quin** de m'avoir accueilli au sein de leurs officines. Merci pour votre confiance et de m'avoir permis de m'épanouir dans mon métier.

Je dédie cette thèse à papy Daniel, tonton Denis, papy Maurice et mamy Raymonde partis trop tôt. J'aurais aimé que vous soyez là avec nous aujourd'hui. J'espère que vous êtes fiers de là où vous êtes.

Sommaire

Remerciements	13
Glossaire	19
Liste des figures et des tableaux	21
Listes des annexes	23
Introduction.....	25
I. Généralités.....	27
1. Le vaisseau sanguin.....	27
1.1 Anatomie	27
1.2 Composition.....	28
1.3 Pathologies	28
2. L'hémostase.....	29
2.1 Physiologie de l'hémostase primaire.....	30
2.1.1 L'endothélium vasculaire	30
2.2.2 Les plaquettes	30
2.1.3 Le facteur Willebrand	31
2.1.4 Le fibrinogène.....	31
2.2 Physiologie de la coagulation.....	32
2.2.1 Les facteurs de la coagulation	33
2.2.2 La cascade de coagulation	35
2.2.3 Les inhibiteurs de la coagulation	36
2.2.4 Méthodes d'exploration de la coagulation	37
2.3 La fibrinolyse	39
2.3.1 Activateurs de la fibrinolyse.....	40
2.3.2 Inhibiteurs de la fibrinolyse	40
3. La vitamine K	41
3.1 Découverte et historique	41
3.2 Propriétés	41
3.3 Indications thérapeutiques	43
3.4 Sources et besoins	43
3.5 Carences	44
II. Des anti-vitamine K aux nouveaux anti-coagulants oraux	45
1. Les AVK.....	45
1.1 Découverte des AVK	45

1.2 Indications thérapeutiques	46
1.3 Spécialités disponibles en France.....	47
1.4 Propriétés pharmacodynamiques	48
1.5 Propriétés pharmacocinétiques	48
1.6 Instauration de traitement et surveillance biologique	50
1.6.1 Dispositifs d'automesure.....	55
1.6.2 Projet Diapason : un nouveau parcours de soin connecté	58
1.7 Effets indésirables	58
1.8 Interactions médicamenteuses	59
1.9 Prévention des erreurs médicamenteuses et du risque de confusion à l'officine.....	64
2. Les nouveaux anti-coagulants oraux	66
2.1 Etat des lieux	66
2.2 Indications thérapeutiques	68
2.3 Spécialités disponibles en France.....	71
2.4 Mécanisme d'action	72
2.5 Propriétés pharmacocinétiques	73
2.6 Instauration et suivi de traitement	74
2.7 Effets indésirables	77
2.8 Interactions médicamenteuses	78
2.9 Antidotes spécifiques des NACO	79
3. AVK ou AOD	83
4. Cas particuliers	87
4.1 Grossesse et allaitement	87
4.2 Relais entre les différents anti-coagulants.....	88
4.3 La personne âgée.....	89
4.4 Fonction rénale altérée	93
4.5 Surdosage, situations à risque ou accidents hémorragiques	94
4.6 Insuffisance hépatique	100
III. Le rôle du pharmacien d'officine	101
1. La loi HPST	101
2. L'éducation thérapeutique	102
2.1 Le diagnostic éducatif.....	103
2.2 Le contrat éducatif.....	104

2.3 Le suivi éducatif	105
2.4 Evaluation individuelle	106
3. Mise en place des entretiens pharmaceutiques.....	107
3.1 Convention nationale et avenants	107
3.2 Patients éligibles et adhésion	109
3.3 Guides d'accompagnement	110
3.4 Déroulement des entretiens	110
3.4.1 Entretien d'évaluation.....	111
3.4.2 Les effets du traitement et signes évocateurs d'un dosage inadapté	113
3.4.3 L'observance	114
3.4.4 La surveillance biologique.....	115
3.4.5 Vie quotidienne et alimentation.....	116
3.4.6 Entretien AVK de Madame X.....	117
3.4.7 Entretien AOD de Madame Z.....	120
3.5 Rémunération.....	122
3.6 Bilan de l'Assurance Maladie	123
4. Enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine.....	125
4.1 La démarche.....	125
4.2 Le questionnaire.....	125
4.3 Résultats de l'enquête.....	127
5. Pharmacien, acteur de santé de proximité	132
5.1 Observance	132
5.2 Modalités d'administration.....	133
5.3 Compréhension du traitement et suivi.....	134
5.4 Oubli de prise.....	135
5.5 Auto-médication	135
5.6 Dossier pharmaceutique.....	136
5.7 Précautions.....	137
5.8 Contention	138
5.9 Sous-dosage et surdosage.....	139
5.10 La relation avec le pharmacien	140
Conclusion	141
Bibliographie.....	143
Annexes.....	159

Glossaire

AAS : Acide AcétylSalicylique

ADP / ATP : Adénosine DiPhosphate / Adénosine TriPhosphate

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AM : Assurance Maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

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

AOD : Anti-coagulants Oraux Directs

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CA²⁺ : Calcium

CAC : Clinique des Anti-Coagulants

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

COX : CycloOXygénase

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRCV : Centre de Rééducation Cardio-Vasculaire

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DP / DMP : Dossier Pharmaceutique / Dossier Médical Partagé

DPC : Développement Professionnel Continu

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EP : Embolie Pulmonaire

ES : Embolie Systémique

ETP : Education Thérapeutique du Patient
FA / FANV : Fibrillation Auriculaire / Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire
FDA : Food and Drug Administration
HAS : Haute Autorité de Santé
HNF / HBPM : Héparine Non Fractionnée / Héparine de Bas Poids Moléculaire
HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoire
IH : Insuffisance Hépatique
INR : International Normalized Ratio
IR : Insuffisance Rénale
IRSNA : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
JO : Journal Officiel
MTEV : Maladie Thombo-Embolique Veineuse
NACO : Nouveaux Anti-Coagulants Oraux
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PPP : Plasma Pauvre en Plaquettes
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
QCM / QROC : Questionnaire à Choix Multiples / Question à Réponse Ouverte Courte
ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
SC : Sous-Cutanée
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
TCA : Temps de Céphaline + Activateur
t-PA : Activateur du facteur tissulaire
TQ / TP : Temps de Quick / Taux de Prothrombine
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
UGD : Ulcère Gastro-Duodéal
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
USPO : Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine

Liste des figures et des tableaux

Liste des figures :

Figure n°1 : Anatomie d'un vaisseau sanguin

Figure n°2 : L'hémostase primaire

Figure n°3 : Les facteurs et inhibiteurs de la coagulation

Figure n°4 : La cascade de coagulation

Figure n°5 : La vitamine K1

Figure n°6 : La vitamine K2

Figure n°7 : La vitamine K3

Figure n°8 : Structure chimique de l'acénocoumarol

Figure n°9 : Structure chimique de la warfarine

Figure n°10 : Structure chimique de la fluindione

Figure n°11 : Formule de l'INR

Figure n°12 : INRatio 2

Figure n°13 : Coaguchek® XS

Figure n°14 : Coaguchek® INRange

Figure n°15 : Pourcentage concernant le lieu d'activité des pharmaciens répondants

Figure n°16 : Pourcentage vis-à-vis du nombre de patients sous anti-coagulants
oraux

Figure n°17 : Pourcentage selon le nombre d'entretiens effectués

Figure n°18 : Pourcentage concernant la durée des entretiens

Figure n°19 : Pourcentage vis-à-vis de cette mission de santé publique

Figure n°20 : Pourcentage concernant la rémunération des entretiens

Figure n°21 : Pourcentage selon les difficultés ou refus des patients

Figure n°22 : Pourcentage concernant l'utilité des entretiens

Figure n°23 : Pourcentage selon la totalité des entretiens

Figure n°24 : Pourcentage vis-à-vis de la formation

Figure n°25 : Pourcentage selon le contact avec le médecin

Figure n°26 : Pourcentage concernant le développement à d'autres pathologies
chroniques

Liste des tableaux :

Tableau n°1 : Les AVK commercialisés en France

Tableau n°2 : Propriétés pharmacocinétiques des AVK

Tableau n°3 : Score CHA2DS2-VASc

Tableau n°4 : Score HAS-BLED

Tableau n°5 : INR cible en fonction des indications

Tableau n°6 : Contre-indications des AVK

Tableau n°7 : Associations déconseillées des AVK

Tableau n°8 : Indications de Pradaxa®

Tableau n°9 : Indications de Eliquis®

Tableau n°10 : Indications de Xarelto®

Tableau n°11 : Les AOD commercialisés en France

Tableau n°12 : Propriétés pharmacocinétiques des AOD

Tableau n°13 : Comparatif AVK/ AOD

Tableau n°14 : Utilisation des AOD en cas d'âge > 75 ans et/ou de poids < 60 kg

Tableau n°15 : Différents stades de l'insuffisance rénale

Tableau n°16 : Prescription des AOD en cas d'insuffisance rénale chronique

Tableau n°17 : Mesures correctrices en cas de surdosage asymptomatique

Tableau n°18 : Recommandations en cas d'actes nécessitant l'interruption des AVK

Listes des annexes

Annexe n°1 : Carnet de suivi AVK

Annexe n°2 : Aliments et vitamine K

Annexe n°3 : Confusion Lisinopril® / Previscan®

Annexe n°4 : Changement de conditionnement du Previscan®

Annexe n°5 : Coloration du comprimé de Previscan®

Annexe n°6 : Erreurs de délivrance Previscan® / Preservision®

Annexe n°7 : Erreurs de délivrance Previscan® / Permixon®

Annexe n°8 : Atteintes immuno-allergiques du Previscan®

Annexe n°9 : Prescription restreinte du Previscan®

Annexe n°10 : Les NACO

Annexe n°11 : Carte de surveillance Pradaxa®

Annexe n°12 : Précautions d'emploi concernant Pradaxa® et Xarelto®

Annexe n°13 : Les AOD et le syndrome des antiphospholipides

Annexe n°14 : Contre-indication des AVK au cours de la grossesse

Annexe n°15 : Mention d'information pour le dispositif d'accompagnement

Annexe n°16: Bulletin d'adhésion

Annexe n°17 : Plan d'accompagnement

Annexe n°18 : Exemple du formulaire concernant la surveillance biologique

Annexe n°19 : Dépliant patient AVK / AOD

Annexe n°20 : Les 7 règles d'or

Annexe n°21 : Quizz à destination du patient

Annexe n°22 : Questions / Réponses pour les patients et professionnels de santé

Annexe n°23 : Phytothérapie

Introduction

Les anti-coagulants oraux, connus et utilisés depuis de nombreuses années, sont indispensables dans le traitement et la prévention des pathologies thrombo-emboliques et leur efficacité a largement été démontrée. Ils sont destinés à une large population, souvent fragile et pour de longues durées de traitement. Cependant, ces médicaments sont associés à un risque hémorragique élevé. Avec plus d'1,5 % de la population française sous anti-vitamine K, un nombre de ventes qui a doublé en une décennie (1), ils se classent au premier rang des accidents iatrogènes entraînant une hospitalisation en France. En effet, ils sont responsables d'environ 17 000 hospitalisations et 4000 décès par an. (2) Depuis 1999, l'ANSM est engagée dans un programme de prévention de la iatrogénie liée à ces AVK. La prise en charge de cette iatrogénie constitue donc un enjeu de santé publique majeur en termes de morbi-mortalité, de coût et de prévention. (3) En effet, ils représentent un coût important pour le système de santé français qui serait estimé à plus de 90 millions d'euros concernant les hospitalisations pour hémorragies majeures liées aux AVK. (4)

Ces anti-vitamine K nécessitent une grande observance de la part des patients et une surveillance renforcée. Du fait de leur marge thérapeutique étroite, les AVK exposent à un risque hémorragique s'ils sont trop dosés ou au contraire à un risque thrombotique s'ils sont sous dosés.

Depuis 2009, de nouveaux anti-coagulants oraux (AOD ou NACO) sont apparus sur le marché. Cette nouvelle classe représente une alternative aux AVK et/ou aux héparines dans certains cas. Ils ne nécessitent pas de surveillance biologique en routine mais ne sont pas dénués pour autant de risque hémorragique.

C'est pourquoi le pharmacien d'officine a un rôle primordial dans le suivi de ces patients. De la création du Dossier Pharmaceutique pour éviter les interactions médicamenteuses, en passant par l'éducation thérapeutique du patient depuis la loi HPST de 2009 afin d'obtenir des compétences et être acteur de sa santé, et les entretiens pharmaceutiques, il a un rôle clé pour aider ces patients à obtenir les informations nécessaires au bon usage du médicament. Le suivi et l'éducation permettent de diminuer les hospitalisations iatrogènes liées aux AVK et de ce fait les coûts liés à celles-ci.

Nous allons voir dans une première partie quelques généralités concernant notamment la physiologie de l'hémostase, la vitamine K et ses propriétés.

Nous allons ensuite étudier en détail les anti-vitamine K de leur découverte, aux dispositifs d'automesure de l'INR, pour ensuite arriver aux nouveaux anti-coagulants oraux. Nous verrons également quelques cas particuliers (grossesse, prise en charge de surdosage, personne âgée...). En dernière partie, nous allons étudier le rôle du pharmacien d'officine et ses différentes missions, en abordant l'éducation thérapeutique, les entretiens pharmaceutiques avec également le résultat d'une enquête sous forme de questionnaire dans les Hauts-de-France et également son rôle de conseil sur de nombreux points.

I. Généralités

1. Le vaisseau sanguin

1.1 Anatomie

Les vaisseaux sanguins forment un circuit qui permet la distribution d'éléments nutritifs mais aussi la récupération des déchets métaboliques. Ils forment un réseau fermé divisé en deux circulations : une grande et une petite.

Ils sont constitués d'une paroi qui possède 3 tuniques différentes : (5)

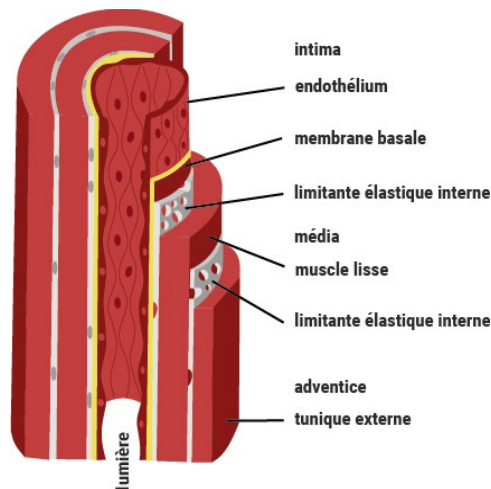


Figure n°1 : Anatomie d'un vaisseau sanguin
source : fedecardio.org

- *L'intima* ou tunique interne : elle tapisse la surface interne et est composée de collagène qui donne sa rigidité aux tissus. Elle est recouverte d'un revêtement qui est l'endothélium.
- La *média*, ou la tunique moyenne : elle constitue la couche intermédiaire composée de cellules musculaires lisses et de fibres élastiques. Elle permet à l'artère de modifier son calibre permettant soit une vasoconstriction soit une vasodilatation du vaisseau.
- *L'adventice* ou tunique externe : elle constitue la couche externe composée de tissu conjonctif.

1.2 Composition

Les vaisseaux sanguins sont divisés en différents groupes : les artères, les veines et les capillaires. Il existe des artères de grand calibre, de type élastique, constituées d'une paroi épaisse et de fibres élastiques. Elles sont localisées essentiellement près du cœur. Les artères constituent les vaisseaux où le sang riche en oxygène part du cœur pour atteindre les différentes structures du corps (excepté les circulations pulmonaire et placentaire).

Il existe également des artères de plus faible diamètre avec une paroi constituée de fibres musculaires lisses.

Pour finir, à la fin du réseau artériel, nous avons les artérioles entre les artères et les capillaires qui sont dénuées de tunique externe et qui permettent de contrôler le débit sanguin vers les capillaires d'un tissu.

Les veines quant à elles ont une paroi plus mince que les artères, avec moins de fibres élastiques et musculaires mais sont constituées d'une tunique externe plus épaisse. Elles ont la capacité de contenir plus de sang que les artères (réservoir sanguin) et permettent au sang, pauvre en oxygène, de quitter la périphérie pour rejoindre le cœur (retour veineux).

Les valvules veineuses permettent d'empêcher le reflux du sang vers le bas.

Enfin, les capillaires sont des vaisseaux sanguins très fins (entre 5 et 15 μ mètres de diamètre). Ils permettent la distribution du sang oxygéné et des nutriments mais également la récupération du dioxyde de carbone et des déchets métaboliques. C'est le lieu où se font les échanges entre le sang et les cellules.

1.3 Pathologies

De nombreuses pathologies peuvent être liées aux vaisseaux sanguins. C'est notamment le cas de l'hypertension artérielle qui est causée par une pression excessive du sang contre les parois des artères, ce qui peut engendrer des risques de maladies vasculaires.

Un caillot sanguin peut se former au niveau d'un vaisseau (thrombose), au niveau des veines (phlébite), ou l'obstruction d'un vaisseau sanguin cérébral peut être à l'origine d'un AVC.

On peut également rajouter l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine... où les vaisseaux sont touchés et il y a un apport insuffisant en oxygène.

En fonction de la pathologie, il existe différents traitements : anti-agrégants, anti-coagulants, traitement chirurgical.

2. L'hémostase

C'est un processus physiologique fondamental qui va assurer l'arrêt des hémorragies en cas de brèche vasculaire. Tout ceci est extrêmement régulé à la fois dans l'espace et dans le temps. Il existe un équilibre entre les éléments favorisant la coagulation du sang et les mécanismes limitant la coagulation. Cet équilibre est essentiel. Une rupture ayant pour conséquence d'entraîner soit la survenue d'une hémorragie ou au contraire un risque de thrombose chez le patient.

L'hémostase fait intervenir à la fois des cellules mais également des protéines qui vont coopérer pour aboutir à la formation d'un thrombus pour arrêter le saignement.

Il y a 3 étapes :

- L'hémostase primaire : elle va conduire à la formation d'un amas plaquettaire.
- La coagulation : elle va conduire à la formation d'un caillot fibrino-plaquettaire.
- La fibrinolyse : elle va permettre la dissolution du caillot une fois le vaisseau réparé.

Nous allons voir ces différentes étapes plus en détail.

2.1 Physiologie de l'hémostase primaire

Différents acteurs vont intervenir dans ce processus : d'un côté, nous avons des cellules avec les cellules endothéliales et les plaquettes. De l'autre, nous avons des protéines : le facteur Willebrand et le fibrinogène. (6)

2.1.1 L'endothélium vasculaire

Une couche de cellules endothéliales tapissent la face interne des vaisseaux. Lorsque notre vaisseau est sain, elles sont thrombo-résistantes et empêchent ainsi la formation du thrombus en empêchant l'activation des plaquettes via la synthèse de la prostacycline, une protéine inhibitrice des fonctions plaquettaires et vasodilatatrice.

Lorsque le vaisseau est lésé, le sous endothélium est mis à nu, il va se trouver en contact avec les éléments du sang et notamment les plaquettes et les facteurs de la coagulation. C'est à ce moment là que va se déclencher l'hémostase primaire.

NB : Le sous endothélium est thrombogène et favorise la formation du thrombus lorsqu'il est en contact avec le sang.

2.2.2 Les plaquettes

Ce sont de toutes petites cellules (2 à 4 microns) qu'on trouve dans le sang et qui n'ont pas de noyau. Elles ont une durée de vie de 7 à 10 jours. Elles possèdent plusieurs particularités dont une membrane qui est une bicouche de phospholipides ayant une distribution asymétrique. Parmi ces phospholipides, on retrouve des phospholipides anioniques qui sont dits pro-coagulants et vont ainsi favoriser la coagulation.

De plus, ces plaquettes ont de nombreux récepteurs à leurs surfaces. Ils sont au nombre de 25, mais 3 d'entre eux sont indispensables pour comprendre le processus de coagulation. Ce sont des glycoprotéines portant le nom d'intégrines. Ils sont intégrés dans la membrane des plaquettes et jouent un rôle majeur dans l'activation des plaquettes.

Ce sont :

- Le récepteur GP Ia-IIa qui est le récepteur au collagène.
- Le récepteur GP Ib-IX, le récepteur du facteur Willebrand.
- Le récepteur GP IIb-IIIa, le récepteur du facteur Willebrand et surtout du fibrinogène.

Dans ces plaquettes, nous retrouvons différentes sortes de granules :

- Des granules α , qui vont contenir des protéines (facteur Willebrand et fibrinogène).
- Des granules denses qui vont contenir du calcium, des molécules d'énergie (ADP, ATP), de la sérotonine et de l'adrénaline.
- Et enfin des lysosomes qui vont contenir des enzymes que sont les protéases.

Elles contiennent un système canaliculaire ouvert sur l'extérieur, permettant aux granules de déverser leur contenu.

2.1.3 Le facteur Willebrand

C'est une glycoprotéine qu'on retrouve dans la circulation sanguine. Elle est fabriquée sous forme de sous-unités qui vont former des complexes et constituer des multimères.

Il est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il va jouer un rôle clé dans l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et dans l'agrégation de ces plaquettes entre elles.

De plus, il joue un rôle important dans le transport et la protection du facteur VIII : il est capable de fixer ce facteur dans la circulation et d'empêcher sa dégradation. (7)

2.1.4 Le fibrinogène

C'est une glycoprotéine synthétisée par le foie que l'on retrouve dans la circulation. Il va permettre l'agrégation des plaquettes entre elles.

Il joue un rôle clé dans la formation de fibrine pour consolider cet amas de plaquettes.

L'hémostase primaire s'organise en plusieurs étapes.

Suite à une lésion vasculaire, plusieurs étapes se succèdent :

1) Une **vasoconstriction** réflexe quasi immédiate. Cela va permettre de ralentir le débit sanguin et de favoriser les interactions entre les plaquettes et le sous endothélium. Cela permet également de diminuer l'hémorragie.

2) Une **adhésion** des plaquettes au sous endothélium.

3) Une **activation** des plaquettes qui va entraîner un changement de morphologie de celles-ci : elles vont s'étaler et émettre des pseudopodes.

De plus, elles vont sécréter leur contenu granulaire et libérer notamment le contenu des granules α . La concentration du calcium libéré va augmenter et entraîner l'activation d'une enzyme : la phospholipase A2. Celle-ci est capable de libérer de l'acide arachidonique qui va être transformé en présence d'une enzyme (la COX) en endoperoxydes. En présence de la thromboxane synthétase, présente uniquement dans les plaquettes, celles-ci seront alors capables de fabriquer et libérer du thromboxane A2 qui est vasoconstricteur.

4) Une **agrégation** des plaquettes via l'activation du récepteur GP IIb-IIIa qui va changer de conformation et fixer une molécule de fibrinogène qui elle même va se fixer au même récepteur d'une autre plaquette.

Nous constatons également une exposition à la surface des plaquettes des phospholipides anioniques qui vont favoriser la coagulation.

2.2 Physiologie de la coagulation

L'agrégat plaquettaire ainsi formé n'est pas très solide et l'organisme va le consolider en formant une sorte de gel, la fibrine, autour de ces plaquettes. Cette fibrine insoluble, provient de la transformation d'une protéine soluble qu'est le fibrinogène par la thrombine. Cette transformation nécessite du calcium.

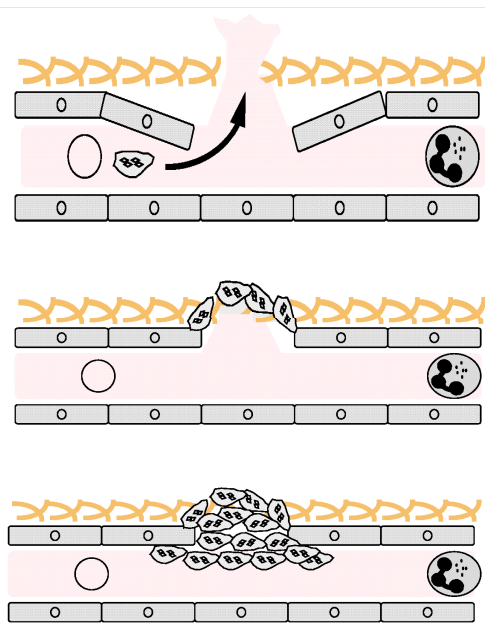


Figure n°2 : L'hémostase primaire
source : hematobiopharma.univ-lille2.fr

Cela se fait par une succession de réactions enzymatiques : la cascade de coagulation.

Il existe plusieurs voies de coagulation pour aboutir à la formation de thrombine : extrinsèque, intrinsèque qui aboutissent à une voie commune. Mais le concept moderne fait qu'aujourd'hui nous savons que dans la majorité des cas, il y aura activation de la voie extrinsèque et que la voie intrinsèque joue un rôle mineur.

De plus, la thrombine est également capable d'amplifier sa propre formation en allant activer la voie extrinsèque et la voie commune.

Tous ces systèmes sont régulés, il existe des inhibiteurs de la coagulation pour ne pas totalement boucher les vaisseaux.

2.2.1 Les facteurs de la coagulation

Ils sont présents dans la circulation, ce sont des glycoprotéines et sont synthétisés par le foie sous forme de précurseurs inactifs.

NB : Un patient insuffisant hépatique présentera un risque hémorragique important du fait d'un retentissement sur la coagulation et un déficit de certains facteurs.

Ces facteurs sont activés par protéolyse, le fait d'être clivé va entraîner leur activation. Ce sont des sérines protéases qui vont devenir des enzymes protéolytiques.

Il y a deux exceptions : les facteurs V et VIII. Ils vont acquérir des propriétés de catalyseur enzymatique, on parle de cofacteur des réactions enzymatiques.

	Synonyme	½ vie biologique (h)	Synthèse
Facteurs de la coagulation			
I	Fibrinogène	90-120	H
II	Prothrombine	65-80	H vit K dép
V	Proaccélérine	15-36	H + C endot
VII	Proconvertine	4-6	H vit K dép
VIII	anti-Hémophilique A	12-16	H + C endot
IX	anti-Hémophilique B	18-24	H vit K dép
X	Stuart	40	H vit K dép
XI	Rosenthal	45-70	H
XII	Hageman	50	H
XIII	Stabilisant de la fibrine	140	H
PK	Prékallicroïne	35	H
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire	150	H
Inhibiteurs de la coagulation			
	Antithrombine	60	H
	Protéine C	6	H vit K dép
	Protéine S	50	H vit K dép
	TFPI	0.03	H

Figure n°3 : Les facteurs et inhibiteurs de la coagulation
source : physiologiehémostase_coagulation2013

H : hépatique ; vit k dép : vitamine K dépendante ; C endot : cellules endothéliales.

Chaque facteur est désigné par un chiffre romain, soit sous sa forme inactive (exemple : FX) ou sous sa forme activée (FXa).

Certains facteurs et inhibiteurs ont besoin de vitamine K pour être correctement synthétisés au niveau du foie. Ce sont les facteurs II, VII, IX, X et les protéines C et S : PPSB. Pour jouer leur rôle, ils ont besoin de transformer leur acide aminé glutamine en acide carboxy glutamique. Ces acides vont alors devenir gamma carboxylés et la protéine acquiert toute sa fonctionnalité. Ceci se fait au niveau du foie via une enzyme, la carboxylase, qui a besoin de vitamine K à l'état réduit. Ce sont par ces domaines gamma carboxy glutamiques que les facteurs vont se fixer aux phospholipides à la surface des plaquettes activées.

Mais chez les patients qui présentent des déficits en vitamine K (les bébés, les personnes qui prennent des antibiotiques...), les protéines de la coagulation ne seront pas fonctionnelles et la coagulation ne peut avoir lieu. Cela pourra se traduire par une hémorragie importante. Les patients ayant tendance à thromboser sont mis sous traitement anti-vitamine K, ils vont bloquer cette vitamine et en conséquence bloquer la formation de ces facteurs de la coagulation. Nous développerons cela dans la deuxième partie.

2.2.2 La cascade de coagulation

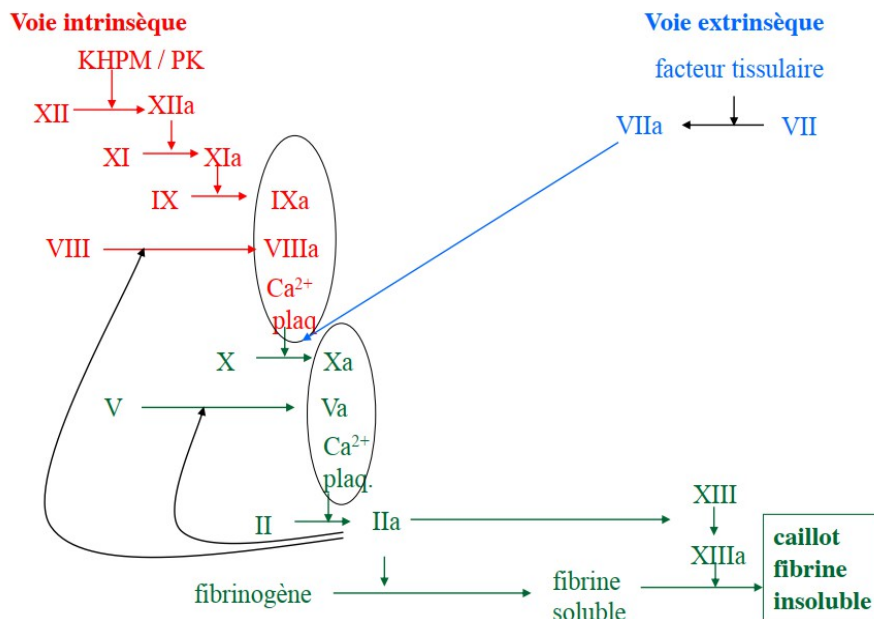


Figure n°4 : La cascade de coagulation
source : physiologiehémostase_coagulation2013

La voie extrinsèque ou exogène met en jeu une protéine présente dans le sous endothélium : le facteur tissulaire (FT).

- Le FT va former, en présence de Ca²⁺, des complexes avec le facteur VII : complexe F VII-FT. La formation de ce complexe déclenche la coagulation et active de suite le FVII en FVIIa. Nous avons également un processus d'auto-activation du facteur VII.
- Le FT-FVIIa va entraîner l'activation du F IX ou du facteur X selon la quantité de FT. Si cela active le F IX, ce F IXa sera capable d'activer le F X. Par l'intermédiaire de la formation du « complexe tenase », ce F IXa va se fixer sur nos plaquettes via le domaine GLA et le Ca²⁺.
- Les facteurs V et VIII jouent le rôle de co-facteurs : F VIII co-facteur pour le complexe tenase et cette colocalisation du F IX avec le F X en présence du F VIII va conduire à l'activation du facteur X en facteur Xa.
- Ce facteur Xa va lui même former un complexe « prothrombinase » qui va permettre d'activer le facteur II, la prothrombine, en thrombine : facteur IIa.
- Le facteur V joue un rôle d'accélérateur des réactions. Il est lui même activé par la thrombine, c'est un co-facteur du facteur Xa.

- La thrombine une fois formée va permettre la transformation du fibrinogène en fibrine. Elle va cliver les chaînes α et β , nous aurons alors des monomères de fibrine avec des zones chargées négativement et de l'autre côté positivement. Il y aura des liaisons électrostatiques entre différents monomères de fibrine, qui sont fragiles et qui vont aboutir à un polymère de fibrine qui est soluble. Il va falloir consolider celle-ci par des ponts covalents via le facteur XIII activé par la thrombine. Cela va donc aboutir à notre fibrine insoluble qui va consolider notre amas de plaquettes.

La thrombine formée peut elle-même activer un certain nombre de facteurs (V, VIII, XI) et participer à sa propre formation : processus d'amplification.

La voie endogène ou phase contact est quant à elle une voie très secondaire : elle met en jeu les facteurs XII, XI, KHMP et PK. Ils conduisent à l'activation du facteur XI, qui lui activera le facteur IX et on retombe sur la voie commune jusqu'à la formation de thrombine.

2.2.3 Les inhibiteurs de la coagulation

Dans l'organisme, un certain nombre de protéines sont capables d'inhiber la coagulation. Cette régulation négative est indispensable pour la limiter dans l'espace et dans le temps afin d'éviter la formation de thrombus dans un vaisseau sain.

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont au nombre de 3 :

- Le **TFPI** (Tissue factor pathway inhibitor) : c'est un inhibiteur du facteur tissulaire. La protéine va réguler négativement le facteur tissulaire produit par les cellules endothéliales et va former un complexe avec le FT, le F VIIa et le F Xa. Ce complexe entraîne alors l'inactivation de ces 3 facteurs.
- L'**anti-thrombine** (AT) : c'est une protéine synthétisée par le foie que l'on trouve dans le plasma. Elle va former un complexe avec notamment le facteur IIa, le Xa ou le IXa. La formation de ces complexes est accélérée par des sucres, les glycosaminoglycanes, présents à la surface des vaisseaux. L'AT va se fixer sur ces longues chaînes de sucres et va changer de conformation et cela va accélérer la capacité de l'AT à se fixer à ces facteurs de coagulation.

- Le système **protéine C – protéine S** : des récepteurs se trouvent à la surface d'un endothélium sain : la thrombomoduline. Ils vont être capables de fixer la thrombine, et une fois fixée à la thrombomoduline, la thrombine est capable d'activer la protéine C. Cette protéine C activée, en présence de la protéine S activée, de Ca^{2+} et de phospholipides membranaires sera capable d'inactiver les facteurs Va et VIIIa.

NB : Les protéines C et S ont une synthèse hépatique vitamine K dépendante. Les patients qui ont des déficits en vitamine K auront des déficits en protéines C et S.

2.2.4 Méthodes d'exploration de la coagulation

Cette exploration de la coagulation se fait en deux étapes. En première intention, des tests simples et peu coûteux permettent de faire un premier dépistage : ce sont le temps de Quick (ou taux de prothrombine) et le temps de céphaline + activateur.

Si ces tests sont normaux, on peut s'arrêter là. Dans le cas contraire, un dosage spécifique de facteurs permet d'identifier l'anomalie.

• Etape pré-analytique

L'étude des facteurs se fait à partir d'un tube de sang et le sang est prélevé sur du citrate. Celui-ci a comme intérêt d'être un inhibiteur de la coagulation, il va ainsi maintenir le sang à l'état liquide. De plus, il va chélater les ions calcium présents dans le sang du malade de façon réversible.

NB : Il est important de bien mélanger le tube et il doit ensuite être transporté à température ambiante dans les 2 à 4 heures suivant le prélèvement.

Ensuite, après centrifugation des tubes, les globules blancs et les globules rouges seront éliminés, et le travail se fera sur le PPP « plasma pauvre en plaquettes ».

• Exploration de la coagulation

A notre PPP, nous allons rajouter des phospholipides anioniques, des activateurs spécifiques et du Ca^{2+} : ces éléments vont ainsi déclencher la coagulation à 37°.

Nous allons ainsi mesurer le temps de formation d'un caillot de fibrine (en secondes). En fonction de l'activateur, nous allons activer soit la voie extrinsèque soit la voie intrinsèque : (8)

- Soit nous ajoutons au plasma du malade de la thromboplastine (facteur tissulaire + phospholipides anioniques) et du Ca^{2+} : la voie exogène sera activée. Nous mesurons ainsi le temps de Quick qui permet d'évaluer les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène.
- Soit nous ajoutons de la céphaline, du Ca^{2+} et un activateur : nous mesurons alors le temps de céphaline + activateur. Il permet d'évaluer le KHPM, la PK, les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène.

• Le temps de Quick (TQ)

Nous allons activer le facteur VII qui active le F X, qui lui va activer le F II en présence de F V pour donner la fibrine. Ce temps dure généralement entre 11 et 13 secondes. Si nous sommes au delà de 13 secondes, c'est qu'il y a une anomalie pour un ou plusieurs facteurs explorés par ce temps de Quick.

Dans les laboratoires, ce TQ est souvent rendu en taux de prothrombine. Pour cela, on mesure le TQ et on reporte ce temps sur la droite de Thivolle qui permet d'avoir le taux de prothrombine en pourcentage. Le taux normal de prothrombine se situe entre 70% et 130%.

Il existe une autre manière d'exprimer le TQ : il est utilisé pour la surveillance des patients sous AVK. Il est exprimé sous forme d'INR : International Normalized Ratio. Nous en reparlerons dans la deuxième partie consacrée à ces anti-coagulants. (II.1.6)

• Le temps de céphaline + activateur (TCA)

L'activateur sera soit du kaolin, soit de la silice. On met le tout à 37° pendant 4 minutes, en y ajoutant également du calcium, et on mesure ensuite le temps de formation du caillot.

En parallèle, après avoir mesuré le TCA d'un sujet sain, le TCA du malade n'est pas pathologique s'il est inférieur au TCA du témoin +/- 8 secondes. On peut également l'exprimer d'une autre manière en calculant le ratio TCA du malade / TCA du témoin et on considère que si le ratio est inférieur à 1,2, le TCA du malade est normal.

• Mesure du taux de fibrinogène

C'est un dosage fonctionnel. Au plasma du malade, nous allons rajouter de la thrombine en excès et du calcium. Ces deux éléments étant des éléments indispensables pour transformer du fibrinogène en fibrine.

Nous allons mesurer le temps de formation du caillot de fibrine en présence d'un excès de thrombine. Il sera directement proportionnel à la quantité de fibrinogène dans le plasma du malade et à sa quantité.

Un taux de fibrinogène normal doit se situer entre 2 et 4 g/L.

Ce dosage est très utilisé dans les laboratoires car elle joue un rôle majeur dans la coagulation et voit ses taux augmenter lors d'un syndrome inflammatoire.

NB : Il existe des anomalies génétiques où des patients vont synthétiser peu de fibrinogène ou alors vont synthétiser du fibrinogène qui n'est pas très fonctionnel.

En résumé, nous pouvons mesurer le TQ, le TCA, le fibrinogène et s'ils sont normaux, nous pouvons arrêter là. Si les résultats des tests globaux sont anormaux, nous allons alors doser les facteurs de manière séparée. Il est possible de doser séparément tous les facteurs de la coagulation.

Si les deux tests sont pathologiques, nous allons doser en priorité les facteurs de la voie commune que sont les facteurs X, V, II et le fibrinogène.

Ces dosages sont exprimés en pourcentage : un sujet sain se trouve autour de 100%. Cela se fait à partir de la mesure d'un temps de coagulation du plasma du malade que l'on dilue dans un plasma qui contient tous les facteurs sauf celui que l'on cherche à doser.

2.3 La fibrinolyse

L'objectif est de faire disparaître notre caillot une fois le vaisseau réparé. Il est important que la fibrinolyse s'active de façon retardée et qu'elle soit limitée au caillot.

La plasmine va transformer la fibrine insoluble en produits de dégradation de fibrine et donc dissoudre le caillot.

2.3.1 Activateurs de la fibrinolyse

La plasmine est une enzyme clé qui découle d'un précurseur inactif, le plasminogène. Celui-ci va être transformé en plasmine par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Le plasminogène est synthétisé au niveau du foie et se retrouve dans la circulation, les plaquettes et à la surface des cellules endothéliales.

Il a une forte affinité pour la fibrine, il va venir se fixer sur celle-ci via ses sites de liaison. La formation d'un complexe plasminogène/ t-PA / fibrine va aboutir à la dégradation de la fibrine.

Il existe un autre activateur de la fibrinolyse que le t-PA, le système prourokinase-urokinase. Celui-ci est assez secondaire, il a peu d'affinité pour la fibrine. Il va surtout jouer un rôle dans le remodelage et la réparation tissulaire de la plasmine.

2.3.2 Inhibiteurs de la fibrinolyse

Tout cela doit être régulé pour ne pas que le saignement reprenne.

Les inhibiteurs sont au nombre de 3 :

- Le **PAI-1** : il va inhiber le t-PA qui n'est pas lié à la fibrine, il empêche ainsi la transformation du plasminogène en plasmine. Il est synthétisé par beaucoup de tissus (cellules endothéliales, macrophages...). Il est également capable d'inhiber l'urokinase.
- L'**alpha 2 anti-plasmine** : c'est une molécule de synthèse hépatique qui va neutraliser la plasmine circulante.
- Le **TAFI** (Thrombin activable fibrinolysis inhibitor) : il est synthétisé au niveau du foie et activé par notre complexe thrombine-thrombomoduline vu précédemment. Il sera ainsi transformé en carboxy-peptidase qui va cliver les sites de fixation de la fibrine pour le fibrinogène et le t-PA, ce qui les empêche de venir se fixer sur la fibrine et empêche sa dégradation.

3. La vitamine K

3.1 Découverte et historique

La découverte de la vitamine K s'est faite par hasard dans les années 1920.

En effet, deux chimistes danois Henrick Dam et Schönheyder, faisaient des recherches sur le cholestérol et ont découvert et conclu qu'il existait une substance inconnue dont l'absence entraînait des hémorragies.

C'est en 1935 qu'ils identifient cette vitamine responsable de la coagulation et la nomme Vitamine K (Koagulation vitamin, la lettre K faisant référence au mot allemand Koagulation).

Il faudra attendre les années 50 pour que le rôle de la vitamine K soit clairement établi. (9)

3.2 Propriétés

La vitamine K regroupe en réalité tout un ensemble de composés naturels, liposolubles, appelés « quinones ». Leur structure comporte un noyau 2-méthyl-1,4 naphthoquinone relié à une chaîne aliphatique.

- La vitamine K1 « phylloquinone » est obtenue par synthèse en 1939 par E.Doisy. Seule cette vitamine est utilisée comme médicament. Elle est d'origine végétale et est transformée par notre flore intestinale en vitamine K2. Elle peut également être synthétisée chimiquement.

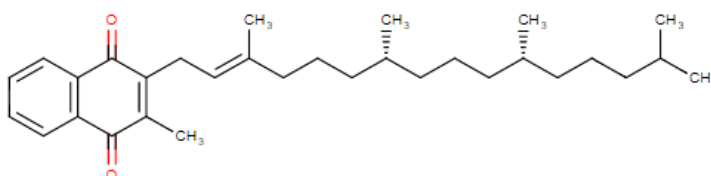


Figure n°5 : La vitamine K1
source : drugbank.ca

- La vitamine K2 « ménaquinone » est d'origine bactérienne. Sa synthèse a été réalisée par Mac Kee.

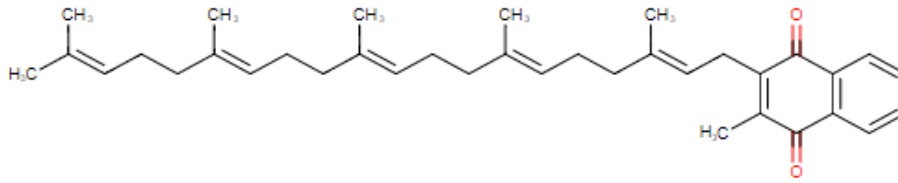


Figure n°6 : La vitamine K2
source : drugbank.ca

- La vitamines K3 « ménadione » : c'est un produit de synthèse et contrairement aux deux autres, elle est soluble dans l'eau.

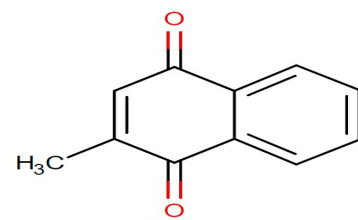


Figure n°7: La vitamine K3
source : drugbank.ca

La vitamine K est une vitamine liposoluble (soluble dans les graisses) qui est synthétisée en grande partie par les bactéries intestinales. Nous la trouvons également dans notre alimentation.

C'est une vitamine qui résiste à la chaleur et donc à la cuisson mais qui est détruite par les acides, la lumière, les agents oxydants et également par la congélation.

Elle est absorbée dans l'intestin en présence de sels biliaires puis est stockée dans le foie en petite quantité pour être redistribuée dans les muscles, les os et la peau.

Son élimination se fait sous forme conjuguée par voie biliaire et urinaire.

Il faut noter que la vitamine K passe mal la barrière placentaire donc on ne la retrouve que très peu dans le lait maternel.

Elle joue un rôle très important dans la coagulation. Sans celle-ci, le corps est soumis à des hémorragies spontanées étant donné que la coagulation est plus lente.

De plus, elle joue un rôle dans la minéralisation des os. En effet, la vitamine K est nécessaire à la synthèse de certains acides aminés qui interviennent dans la fixation du calcium dans les os. (10)

3.3 Indications thérapeutiques

La vitamine K est souvent utilisée en médecine pour traiter certains troubles tels que :

- La prophylaxie de la carence en vitamine K notamment chez les nouveaux nés. En effet, ce n'est qu'à partir du 6ème mois que les bactéries intestinales synthétisent assez de vitamine K. C'est le cas également chez le prématuré en cas d'allaitement maternel exclusif ou encore chez le sujet hépatique.
- L'hypoprothrombinémie induite par les AVK ou d'origine médicamenteuses (traitement par antibiotiques par exemple)
- Chez la femme enceinte traitée par un inducteur enzymatique où la vitamine K sera prescrite dans les 15 derniers jours précédant l'accouchement pour éviter les hémorragies chez le nouveau-né.

NB : Les antibiotiques réduisent la production de vitamine K étant donné qu'ils détruisent la flore intestinale. De plus, des résines peuvent réduire également l'absorption intestinale de vitamine K (ex : la cholestyramine).

3.4 Sources et besoins

Une alimentation équilibrée est largement suffisante pour apporter les apports journaliers recommandés en vitamine K.

La vitamine K1 est essentiellement retrouvée dans les légumes verts (brocoli, chou, épinards, artichauts...), le foie d'animaux, les œufs, les produits laitiers ou encore certaines céréales.

La vitamine K2 est quant à elle produite par les bactéries du colon et de l'intestin grêle et couvre la majorité de nos besoins. Certains aliments fermentés en possèdent également.

Nous en reparlerons dans la partie des interactions des AVK avec l'alimentation.
(II.1.8)

Nous avons des besoins différents en fonction de l'âge : les apports nutritionnels conseillés varient de 10 à 70 µgrammes par jour. En effet, on estime qu'ils sont de 1 µgramme par kilo de poids corporel et par jour pour permettre une activité coagulante normale chez un adulte.

Les femmes enceintes et allaitantes, les sportifs et les personnes-âgées ont un besoin supérieur en vitamine K. (11)

3.5 Carences

Une carence en vitamine K est assez rare chez l'adulte, elle se manifeste par des hémorragies et des ecchymoses. Cependant, elle peut être redoutable et provoquer une anémie ou dans le pire des cas des hémorragies avec séquelles irréversibles voire mortelles.

Par exemple, une carence chez le nouveau-né peut provoquer des hémorragies digestives au 2ème ou 3ème jour de vie. Celle-ci sera traitée par une supplémentation en vitamine K.

Après avoir vu la coagulation, la vitamine K, ainsi que leurs objectifs, nous allons étudier les anti-coagulants oraux, leurs propriétés et quelques cas particuliers pour terminer cette partie.

II. Des anti-vitamine K aux nouveaux anti-coagulants oraux

1. Les AVK

1.1 Découverte des AVK

Les AVK ont été découverts aux alentours des années 1930. Aux États-Unis et au Canada, des hémorragies ont été observées dans des troupeaux de bétails ayant consommé du mélilot avarié qui contenait de la bishydroxycoumarine qui s'est avéré avoir une activité anti-vitamine K.

La warfarine est un dérivé de synthèse de cette bishydroxycoumarine mais elle a d'abord été utilisée comme raticide avant d'être utilisée en thérapeutique à partir des années 1950. (12)

Ce sont les anti-coagulants par voie orale les plus courants et les plus anciens.

Ils sont destinés à empêcher la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (thrombose), afin de prévenir leurs complications comme la migration de ce caillot dans les poumons (embolie pulmonaire) ou dans le cerveau (embolie cérébrale). Ce sont des médicaments qui font l'objet d'une surveillance renforcée du fait de leur dangerosité notamment en cas de surdosage (hémorragies parfois fatales).

Au cours de l'année 2013, plus de 3 millions de patients ont reçu un anti-coagulant dont 1,49 million qui ont reçu un anti-coagulant oral. (13)

On distingue deux classes chimiques :

- Les dérivés coumariniques : l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®) et la warfarine (Coumadine®).

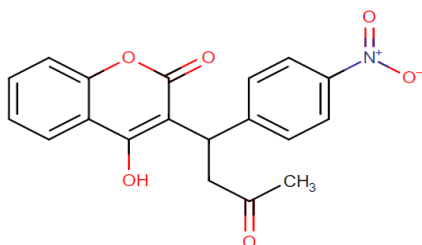


Figure n°8 : Structure chimique de l'acénocoumarol
source : drugbank.ca

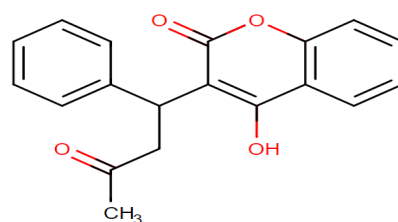


Figure n°9 : Structure chimique de la warfarine
source : drugbank.ca

- Les dérivés de l'indanedione : la fluindione (Previscan®).

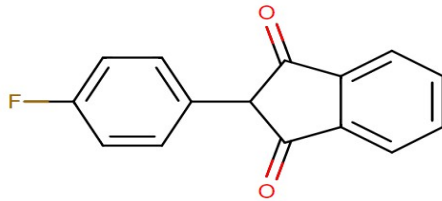


Figure n°10 : structure chimique de la fluindione
source : drugbank.ca

De manière singulière, la prescription de la fluindione est très majoritaire en France (plus de 70% des patients). La warfarine est globalement l'AVK le plus prescrit dans le reste du monde et le plus étudié.

Ce sont des médicaments listés (liste I) et disponibles uniquement sur ordonnance. Ils se présentent sous forme de comprimés sécables afin de mieux adapter la posologie.

1.2 Indications thérapeutiques

Les AVK sont en majorité indiqués dans le cadre d'un traitement chronique. L'utilisation de ces médicaments ne se conçoit que dans les indications validées et après évaluation individuelle. Il faut notamment prendre en compte le risque thrombotique et le risque hémorragique, les fonctions cognitives du patient ainsi que son contexte psychologique et social, étant donné les contraintes liées à ce traitement. Une réévaluation du rapport bénéfice/risque est indispensable tout au long du traitement.

Les AVK sont indiqués dans les cas suivants :

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale...), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.

- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... en relais de l'héparine.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que leurs préventions et leurs récives, en relais de l'héparine.

1.3 Spécialités disponibles en France

Les spécialités commercialisées en France à ce jour sont au nombre de 5.



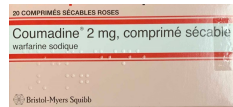
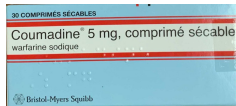

Dénomination Commune Internationale	Spécialités	Conditionnement	Laboratoire & taux de remboursement
<i>Acénocoumarol</i>	Sintrom® 4 mg 	Boite de 20 comprimés quadrisécables	Serb laboratoire Remboursable à 65%
<i>Acénocoumarol</i>	Minisintrom® 1 mg 	Boite de 20 comprimés	Serb laboratoire Remboursable à 65%
<i>Warfarine</i>	Coumadine® 2 mg 	Boite de 20 comprimés rose sécables	Bristol-Myers Squibb Remboursable à 65%
<i>Warfarine</i>	Coumadine® 5 mg 	Boite de 30 comprimés blanc sécables	Bristol-Myers Squibb Remboursable à 65%
<i>Fluindione</i>	Previscan® 20 mg 	Boite de 30 comprimés rose quadrisécables	Merck Serono Remboursable à 30%

Tableau n°1: Les AVK commercialisés en France

1.4 Propriétés pharmacodynamiques

Les AVK interviennent au niveau des hépatocytes dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. Ils ont un effet anti-coagulant en empêchant et en diminuant la synthèse des formes actives des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX, X, protéine C et S).

La vitamine K réduite est le co-facteur de la carboxylase qui va convertir l'acide glutamique en acide gamma carboxy-glutamique. Les 6 facteurs cités précédemment possèdent ces résidus nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions.

Les AVK vont inhiber la régénération de cette vitamine K réduite. En effet, il y a une inhibition compétitive de deux enzymes : la K-époxyde réductase et la K-NADH réductase, responsables de la régénération de la vitamine K à partir de la vitamine K oxydée. Il y aura donc une inhibition de la synthèse de facteurs vitamine K dépendants dont la concentration va chuter.

Après administration d'AVK, ce sont d'abord les facteurs qui ont la demi-vie la plus courte qui verront leur activité diminuer et par la suite ceux ayant une demi-vie plus longue. C'est pourquoi, l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours et qu'en raison de ce temps de latence, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence. En effet, administrés par voie orale, leur effet est retardé : ils ont un délai d'action de 36 à 72 heures.

Après l'arrêt de l'AVK, il faut prendre en compte que l'effet anti-coagulant va persister pendant 2 à 4 jours.

1.5 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique a pour objectif d'étudier le devenir du médicament dans notre organisme. (14)

On distingue 4 étapes :

- 1) L'absorption : le médicament va passer de son site d'administration à la circulation générale.
- 2) La distribution : le médicament va se distribuer dans l'organisme.
- 3) Le métabolisme : transformation du médicament par des réactions enzymatiques.

4) L'élimination du médicament par différentes voies possibles.

Les AVK s'administrent par voie orale.

Ils possèdent une absorption digestive rapide et presque complète mais celle-ci peut être diminuée par l'absorption de topiques digestifs et de cholestyramine.

90 à 97% des AVK sont fixés aux protéines plasmatiques. Ils sont donc présents dans le plasma sous deux formes : une forme libre active et une forme inactive liée aux protéines. Il faudra faire attention à certains médicaments qui peuvent déplacer les AVK de leur site de fixation et modifier ainsi l'efficacité des AVK. Nous reverrons cela dans la partie consacrée aux interactions. (II.1.8)

Les AVK subissent un métabolisme hépatique important notamment par hydroxylation. L'administration d'inducteurs enzymatiques accélère leur métabolisme et diminue leurs effets. Au contraire, les inhibiteurs enzymatiques vont quant à eux inhiber leur catabolisme pouvant provoquer un surdosage par accumulation du médicament dans l'organisme.

Ils sont éliminés par voie urinaire. De plus, ils traversent le placenta et passent dans le lait.

La demi-vie plasmatique des AVK varie entre 8 et 45 heures. Il y aura des AVK à demi-vie courte qui nécessiteront plusieurs prises par jour et où le traitement sera plus difficile à équilibrer. Au contraire, ceux à demi-vie longue nécessiteront alors qu'une prise par jour, de préférence le soir.

DCI	Spécialités	Demi-vie (h)	Durée d'action (jours)	Délai d'action (heures)
<i>Acénocoumarol</i>	Sintrom® Minisintrom®	8	2-3	24-48
<i>Warfarine</i>	Coumadine®	35-45	3-5	36-72
<i>Fluindione</i>	Previscan®	31	3-4	36-72

Tableau n°2 : Propriétés pharmacocinétiques des AVK

1.6 Instauration de traitement et surveillance biologique

Un traitement anti-coagulant par les AVK ne doit être entrepris qu'après avoir éliminé toutes les contre-indications possibles et après une information précise du patient. La décision de prescrire ce traitement doit prendre en compte le risque thromboembolique ainsi que le rapport bénéfice/risque. (15)

• Evaluation du rapport bénéfice/risque

Le risque thromboembolique associé à la FA est estimé par le score CHA2DS2-VASc qui est défini par l'European Society of Cardiology. Ce nom est l'acronyme des facteurs de risque suivants, en anglais : Congestive hear failure, Hypertension, Age > 75 years, Age between 65 and 75 years, Stroke/ TIA/TE, Vascular disease, Diabetes mellitus, Female. (16) Ce score allant de 0 à 9 repose sur 8 items :

Items	Point(s)
Insuffisance cardiaque	1
HTA	1
Age \geq 75 ans	2
Diabète	1
Antécédent d'AVC ou AIT ou embolie périphérique	2
Atteinte artérielle (IDM, athérome aortique, AOMI, incluant les revascularisations, les amputations)	1
Age 65-74 ans	1
Sexe féminin	1

Tableau n°3 : Score CHA2DS2 VASc

Selon le score, un traitement par anti-coagulant :

- Est recommandé chez les patients en fibrillation auriculaire dont le score est \geq 2.
- Doit être envisagé après évaluation du risque hémorragique et concertation du patient si le score est égal à 1.
- N'est pas recommandé si le score est égal à 0. En effet, le risque embolique est faible. Ceci est également le cas si le score est égal à 1 pour une femme avec une FA isolée et âgée de moins de 65 ans.

Un deuxième score, le score HAS-BLED, va quant à lui permettre d'évaluer le risque hémorragique. Il est également défini par l'European Society of Cardiology.

Ce nom est l'acronyme des facteurs de risque suivants : Hypertension, Abnormal liver/ renal fonction, Stroke, Bleeding history of predisposition, Labile INR, Elderly (> 65), Drugs/alcohol concomitantly. Ce score va de 0 à 8.

Contrairement au précédent, il est plutôt utilisé pour identifier des facteurs de risque modifiables à prendre en charge et non pas pour exclure la prescription d'un anti-coagulant.

S'il est ≥ 3 , le risque hémorragique est élevé et nécessite la prudence et une réévaluation régulière du traitement anti-coagulant.

Items	Point(s)
HTA	1
Insuffisance rénale / Insuffisance hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Saignement	1
INR labile	1
Age > 65 ans	1
Prise d'alcool ou de traitements médicamenteux	1 ou 2

Tableau n°4 : Score HAS-BLED

• Instauration de traitement

Lorsqu'un traitement anti-coagulant est indiqué, il est débuté par un anti-coagulant injectable : l'héparine. C'est la seule façon d'obtenir rapidement un effet.

Le traitement par héparine sera arrêté lorsque 2 INR consécutifs à 24 heures d'intervalle sont dans la zone thérapeutique du patient.

NB : Il ne faut pas commencer trop précocément le traitement par AVK si une thrombopénie a été induite par l'héparine.

La dose nécessaire à l'équilibre du traitement varie d'un individu à l'autre.

Les adaptations de dose se font en général par demi ou quart de comprimé. De plus, chez le sujet âgé, la dose initiale est généralement réduite de moitié.

Une dose de charge est à proscrire, les posologies sont différentes en fonction de l'AVK :

- Pour le Sintrom® et le Minisintrom® : la dose initiale est de 4 mg par jour puis 1 à 8 mg par jour en deux prises.
- Pour la Coumadine® : la dose initiale est de 4-5 mg par jour (2 mg chez la personne âgée) puis 1 à 20 mg par jour en une prise.
- Pour le Previscan®, la dose initiale est de 20 mg par jour puis 5 à 20 mg par jour en une prise.

• Surveillance

Ce traitement par AVK nécessite une surveillance biologique pour adapter la dose optimale de chaque patient afin d'obtenir une efficacité thérapeutique. Étant donné leur marge thérapeutique étroite, ils font courir aux patients des risques d'hémorragie en cas de surdosage ou au contraire de thrombose si l'AVK est sous-dosé. C'est pourquoi, cette surveillance est primordiale : pas seulement à l'instauration du traitement afin de trouver l'équilibre mais également tout au long du traitement pour s'assurer que l'efficacité perdure. En effet, il y a des interactions extérieures (médicaments, alimentation...) pouvant modifier cet équilibre.

Le test de surveillance biologique utilisé est le TQ ou le TP que nous avons vu précédemment. Cette efficacité des AVK est contrôlée en mesurant l'INR (International Normalized Ratio) : il est effectué à partir d'un prélèvement de sang et il permet d'évaluer l'efficacité du traitement anti-coagulant. Celui-ci mesure le temps de coagulation du patient et le compare à un sujet ne recevant pas de traitement AVK. Le prélèvement de sang est effectué le matin (le patient n'a pas besoin d'être à jeûn) et le tube doit être transmis dans un délai inférieur à 2 heures. Il est conseillé de faire mesurer son INR dans le même laboratoire si possible.

L'INR cible est la valeur d'INR à rechercher pour avoir une efficacité thérapeutique. Il est spécifique à un individu et à son traitement.

L'INR se définit de la manière suivante :

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

↑ Temps de Quick

← Indice de sensibilité international, spécifique du réactif thromboplastine utilisé

Figure n°11 : Formule de l'INR
source : bio-top.net

- L'INR d'un sujet non traité est de 1.
- Chez les patients sous anti-coagulants, l'INR sera augmenté : plus il est élevé, plus le sang met du temps à coaguler.
- L'INR cible d'un patient se situe en général entre 2 et 3.
- Si l'INR < 2 : il y a une action insuffisante et un risque de thrombose.
- Si l'INR > 3 : il y a un surdosage et un risque d'hémorragie. S'il dépasse 5, le risque hémorragique est très significatif.

On préconise aux patients de prendre si possible leur traitement le soir à la même heure. En effet, en effectuant la prise de sang le matin, les résultats seront transmis au médecin dans l'après midi même afin que la dose puisse être modifiée si besoin le soir même en fonction des résultats. L'ajustement de la posologie se fait par quart de comprimé.

Un carnet de suivi (Annexe 1) sera remis au patient soit par son médecin, son biologiste ou son pharmacien. Celui-ci comporte les données concernant le patient, les coordonnées du médecin, l'indication du traitement, l'INR souhaité ainsi que les médicaments associés. Il contient les éléments indispensables au bon usage des AVK et au suivi du traitement, il sert à noter les résultats biologiques d'INR, s'il y a eu un oubli de prise... Il comporte également une carte détachable signalant la prise d'un traitement AVK qui est à conserver dans le portefeuille du patient.

Le médecin pourra juger de l'efficacité du traitement lors des consultations et ajuster si besoin.

Lors de l'instauration de traitement, l'INR doit être mesuré fréquemment. Le premier contrôle de l'INR doit être effectué le matin du 4ème jour après la première prise.

En début de traitement, les contrôles sont réalisés tous les 2 à 4 jours durant les deux premières semaines jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique lors de 2 contrôles consécutifs à 24 heures d'intervalle. Ensuite, ils seront réalisés 2 à 3 fois par semaine et enfin élargis tout en gardant un minimum d'un INR tous les mois. (17)

L'INR cible diffère en fonction des indications :

Indications	INR cible
Prévention primaire des thromboses veineuses Traitement pour TVP et EP en relais de l'administration d'héparine Prévention des ES en cas de fibrillation auriculaire ou d'infarctus aigu du myocarde	2 à 3
Valvulopathies mitrales Prothèse valvulaire mécanique ES récidivantes Syndrome des antiphospholipides	3 à 4,5

Tableau n°5 : INR cible en fonction des indications

Il a été rapporté que 40% des patients traités ignorent leur fourchette acceptable d'INR et que 25% ne font pas leur prise de sang aux dates prescrites. (18) Il est donc indispensable de faire ces examens avec rigueur de la part des patients.

Certaines circonstances peuvent provoquer un déséquilibre du traitement en augmentant ou en diminuant son effet anti-coagulant. C'est notamment le cas lors de la prise simultanée d'autres médicaments.

Un contrôle supplémentaire de l'INR sera effectué 3 à 4 jours après toute modification, mise en route ou arrêt de traitement.

Il faudra également renforcer le contrôle en cas d'infection, de déshydratation, de dénutrition, ou encore de troubles digestifs pouvant influencer sur l'activité des AVK et donc sur le dosage de l'INR.

1.6.1 Dispositifs d'automesure

Il existe également des dispositifs d'automesure de l'INR : une goutte de sang est déposée sur une bandelette qui est lue par un petit appareil en quelques minutes.

Depuis 2007, la HAS a recommandé la prise en charge de ces dispositifs par l'Assurance Maladie en cas de traitement au long cours par AVK chez l'enfant. (19)

En effet, c'est une population restreinte où les prélèvements sont difficiles à réaliser.

Cependant, la HAS ne recommande pas la prise en charge chez l'adulte.

Il faut néanmoins une formation préalable du patient : une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi et une formation pratique à l'auto-piqûre et à l'utilisation de l'appareil.

Il existe différents lecteurs :



Le lecteur **INRatio 2**, commercialisé par le laboratoire Alere, est remboursé uniquement chez les patients de moins de 18 ans qui ont un traitement AVK au long cours. De plus, la prescription doit être faite par un service de cardiologie ou de pédiatrie ayant une activité en cardiopédiatrie congénitale.

Cet appareil permet de donner un résultat de l'INR en une

Figure n°12 : INRatio 2 minute. (20)

source :

lemoniteurdespharmacies.fr

Le système **CoaguChek® XS** est utilisé par plus d'un million de patients dans le monde. Il a été fabriqué par Roche Diagnostics et il est également pris en charge pour les enfants de moins de 18 ans. Il est utilisé avec des bandelettes spécifiques CoaguChek XS PT Test. (21)



Figure n°13 : CoaguChek XS

source :
cobas.fr



Figure n°14 :
CoaguChek INRange
source :
diagnostics.roche.com

Le **CoaguChek® INRange** est un dispositif sorti en 2017 par le laboratoire Roche Diagnostics. Inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables (22), il a une base de remboursement fixée à 685 euros (650 euros au 1er juillet 2019). Il est remboursé à 60% dans les deux cas suivants : les enfants de moins de 18 ans qui ont un traitement AVK au long cours comme les dispositifs précédents, et également pour les adultes porteurs de valve mécanique cardiaque traités par AVK. (23)

Ce dispositif s'utilise avec les bandelettes CoaguChek XS PT Test PST. Elles sont remboursées à 60% et ont une base de remboursement de 100 euros.

Par rapport au lecteur XS, il est possible par exemple d'ajouter des commentaires, de transférer les données, de configurer des rappels...

La formation préalable requise peut être dispensée dans un service de cardiologie/ chirurgie cardiaque, une clinique des anti-coagulants (CAC), un centre de rééducation cardiovasculaire (CRCV) ou une clinique de soins de suite et de réadaptation (SSR). De plus, la prescription initiale doit se faire par un médecin spécialiste en chirurgie cardiaque. Un courrier doit être adressé aux intervenants impliqués dans le suivi du traitement (médecin traitant, cardiologue, pharmacien, laboratoire).

A l'initiation du traitement, un INR en laboratoire et par automesure sont réalisés de manière concomitante pour voir la concordance des mesures. Il est recommandé de faire ce contrôle tous les six mois pour contrôler la concordance des mesures.

Par la suite, il y aura au moins un INR par automesure/semaine puis un toutes les deux semaines lorsque l'INR est stabilisé.

Après chaque changement de posologie ou évènement susceptible de modifier l'INR, un contrôle par lecteur peut être réalisé 48 heures après.

NB : Il faut savoir qu'un seul lecteur est remboursable par la sécurité sociale tous les cinq ans. Il n'y a pas de restriction quant au nombre de bandelettes remboursables.
(24)

Il existe plusieurs CAC en France. Il y a notamment le CREATIF : centre de référence et d'éducation des anti-thrombotiques d'Ile de France. Ce sont des cliniques qui assurent une prise en charge depuis l'hôpital jusqu'au suivi des patients en ville. Ils sont également présents pour les conseils et l'éducation thérapeutique des patients. (25)

• Exemple d'utilisation avec le lecteur Coaguchek INRange (26)

L'appareil doit être préalablement paramétré : le patient choisit l'unité qu'il souhaite pour l'expression du résultat.

Avant toute mesure, le patient doit se laver les mains au savon et à l'eau chaude et les sécher soigneusement.

- Placer le lecteur sur une surface plane et l'allumer.
- Une fois démarré, « Test » est présélectionné. Appuyer sur Entrée pour lancer la mesure.
- Retirer une bandelette test du tube et reboucher immédiatement celui-ci.
- Introduire la bandelette dans la glissière d'insertion du lecteur dans le sens des flèches jusqu'à la butée.
- Une fois le « bip » entendu, le lecteur est prêt à effectuer le test. Attention, le sang doit être appliqué dans les 180 secondes.
- Piquer la pulpe du doigt sur le côté à l'aide de l'autopiqueur et masser jusqu'à ce qu'une goutte de sang se forme. *Il ne faut pas écraser ni comprimer le doigt.*
- Appliquer la goutte de sang sur la zone de dépôt dans un délai de 15 secondes après piqure. *Passé ce délai, le processus de coagulation a déjà commencé et le résultat risque d'être erroné.*
- Un « bip » indique que la quantité de sang est suffisante.
- Le lecteur procède à un contrôle de qualité et commence la mesure de la coagulation.
- Le résultat est automatiquement enregistré et le résultat est exprimé selon l'unité sélectionnée par le patient.
- Retirer la bandelette et éteindre le lecteur.

Les valeurs obtenues avec l'appareil sont à noter dans le carnet de suivi que le patient présentera au médecin à chaque consultation.

Si jamais le résultat se situe en dehors de l'intervalle thérapeutique, il faut refaire le test. Si le résultat est à nouveau en dehors de l'intervalle, le patient doit contacter immédiatement son médecin.

1.6.2 Projet Diapason : un nouveau parcours de soin connecté

Un arrêté du 4 octobre 2019 paru au Journal Officiel du 12 octobre 2019 (27) permet la mise en place de ce dispositif. (28)

L'expérimentation Di@pason va durer 18 mois et concerne six régions : l'Auvergne Rhône-Alpes, le Grand-Est, le centre Val de Loire, l'Occitanie et la Nouvelle Aquitaine. Elle prévoit d'inclure 10 000 patients courant 2020.

15 millions d'INR sont pratiqués chaque année en ville. Cette expérimentation a pour but de diminuer le nombre d'hospitalisations évitables, d'augmenter l'accès aux soins à tous, et également de réduire les coûts relatifs au suivi biologique annuel d'un patient sous AVK. De plus, l'objectif premier est de réduire la durée du parcours de soin qui est de 6 à 12 heures actuellement à seulement 15 minutes.

L'infirmier pourra ainsi réaliser l'INR capillaire du patient puis se connecter à un dispositif portable de lecture (LabPad INR) pour télétransmettre le résultat au biologiste médical. Il pourra si besoin adapter la posologie ou en cas d'urgence prendre en charge le patient notamment en cas de surdosage asymptomatique. Le médecin recevra à posteriori les résultats d'INR.

Cela peut se faire à domicile, en EHPAD ou dans des services médico-sociaux. (29)

La prise en charge de ce parcours se fait au travers d'un forfait rattaché au patient regroupant les actes infirmiers et de biologie médicale.

1.7 Effets indésirables

Un effet indésirable est défini comme « toute réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit de santé en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, erreur médicamenteuse). » (30)

Il y a deux catégories d'effet indésirable :

- Effet indésirable **grave** : il est mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, entraînant une hospitalisation ou une invalidité/ incapacité importante ou durable.
- Effet indésirable **inattendu** : la nature, la sévérité et l'évolution ne correspondent pas aux informations réglementaires du médicament.

Les patients et les associations agréées peuvent déclarer tout effet indésirable auprès du centre de pharmacovigilance dont ils dépendent.

Les professionnels de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens, sages-femmes) ont également l'obligation de déclarer immédiatement au CRPV tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament.

Les entreprises pharmaceutiques doivent quant à elles déclarer tout effet indésirable survenu en Europe à la base de données européenne Eudravigilance par voie électronique.

Les effets indésirables des AVK sont essentiellement hémorragiques tels que gingivorragie, épistaxis, règles très abondantes, hématome, hématurie, rectorragie et méléna, hématémèse, hémoptysie.

Il peut également y avoir des éruptions cutanées allergiques telles que urticaire ou prurit qui sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Des manifestations immuno-allergiques peuvent être observées essentiellement avec les dérivés de l'indanedione tel que la fluindione (Previscan®).

On retrouve plus rarement des affections musculo-squelettiques et systémiques (arthralgies) et des affections de la peau et des tissus sous-cutanés (alopécie, nécrose cutanée localisée).

1.8 Interactions médicamenteuses

L'effet anti-coagulant est sensible à diverses interactions notamment médicamenteuses.

Il est primordial de ne jamais prendre de médicament sans avis médical.

Différents niveaux d'interactions peuvent provoquer ou majorer des effets indésirables ou entraîner une moindre efficacité des traitements. (31)

- La contre-indication a un caractère absolu et ne doit être transgressée.
- L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée et impose une surveillance étroite du patient.
- La précaution d'emploi : c'est le cas le plus fréquent. L'association est possible à partir du moment où les recommandations permettant d'éviter la survenue de l'interaction sont respectées.
- A prendre en compte : le risque d'interaction médicamenteuse existe, il correspond le plus souvent à l'addition d'effets indésirables.

Le métabolisme des médicaments fait intervenir des cytochromes qui sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes dont les médicaments. (32)

Les AVK sont notamment les substrats du cytochrome 2C9.

Une augmentation de l'activité enzymatique peut avoir lieu du fait de la présence de substances inductrices qui majorent la synthèse et l'activité des cytochromes (le tabac, l'alcool en prise chronique, les anti-convulsivants...). Cela va augmenter le métabolisme et donc l'élimination de ces produits ce qui aura pour conséquence de diminuer l'efficacité du médicament administré. L'induction atteint son maximum en 15 jours et cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur.

Dans ce cas, il est recommandé d'augmenter la posologie du médicament associé pour contrebalancer l'effet et éviter le sous-dosage.

Au contraire, une diminution de l'activité enzymatique est due à des substances inhibitrices (pamplemousse, antifongiques azolés, macrolides...). Cette inhibition va ralentir le métabolisme et majorer le risque d'effets indésirables du fait de l'augmentation de leurs concentrations plasmatiques. Dans ce cas, on va recommander une diminution de posologie du médicament associé pour éviter le surdosage.

Cette diminution ou augmentation de posologie sera revue dès l'arrêt de l'inhibiteur ou de l'inducteur afin de revenir à la posologie initiale du médicament associé.

• **Contre indications des AVK**

De très nombreux médicaments interfèrent avec les AVK en les potentialisant avec une majoration du risque hémorragique ou en les inhibant. (33)

L'introduction ou l'arrêt d'un de ces médicaments nécessite une surveillance plus étroite, qui pourrait nécessiter une modification de posologie de l'AVK prescrit. Toute modification thérapeutique doit faire contrôler l'INR 3 à 4 jours après.

DCI	Conséquences
Acide acétylsalicylique : Pour des doses anti-inflammatoire $\geq 1g$ / prise et/ou $\geq 3g$ /jour Pour des doses antalgiques ($\geq 500mg$ /prise et/ou $< 3g$ /jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal	Majoration du risque hémorragique
AINS pyrazolé : phénylbutazone (BUTAZOLIDINE®)	Augmentation du risque hémorragique
Miconazole (DAKTARIN® par voie générale et gel buccal)	Hémorragies
Millepertuis	Diminution des concentrations plasmatiques en raison de son effet inducteur enzymatique avec risque de baisse d'efficacité et risque d'évènement thrombotique.*

Tableau n°6 : Contre-indications des AVK

*En cas d'association avec le millepertuis, ne pas interrompre brutalement la prise de celui-ci mais contrôler l'INR du patient avant puis après l'arrêt du millepertuis.

Ils sont également contre-indiqués en cas de grossesse (sauf pour les femmes porteuses de valve cardiaque), d'allaitement, d'hypersensibilité connue au médicament, d'injections intra-musculaires, d'insuffisance hépatique ou rénale, d'ulcère gastro-duodéal en évolution, de syndrome hémorragique ou encore de varices oesophagiennes.

• **Associations déconseillées et précautions d'emploi des AVK**

DCI	Conséquences
Acide acétylsalicylique : Pour des doses antalgiques ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour en l'absence d'UGD Pour des doses anti-agrégantes (de 50 à 375 mg/jour) et en cas d'antécédent d'UGD	Majoration du risque hémorragique
AINS (sauf AINS pyrazolés)	Augmentation du risque hémorragique
5 Fluoro-Uracile, Tegafur, Capécitabine	Augmentation de l'effet anti-coagulant et du risque hémorragique. Adaptation de la posologie pendant le traitement par le cytotoxique puis 8 jours après son arrêt.

Tableau n°7 : Associations déconseillées des AVK

De nombreuses associations font l'objet de précautions d'emploi. Selon les mécanismes d'interaction en jeu, il peut advenir :

- Une augmentation du risque hémorragique avec les gluco-corticoïdes, les HBPM et apparentés, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les anti-fongiques, les antibiotiques (céphalosporines, macrolides, cyclines), les hypolipémiants (fibrates, statines), l'allopurinol, la colchicine, ou encore les cytotoxiques.
- Une diminution de l'effet anti-coagulant avec les anti-convulsivants, les immuno-suppresseurs, les anti-infectieux, l'aprepitant, la cholestyramine.

Si l'une de ces précautions d'emploi se présente, il faudra renforcer la surveillance et éventuellement adapter la posologie de l'anti-coagulant oral pendant la durée de l'association.

La totalité des interactions médicamenteuses est présente dans le Thesaurus qui est à disposition des professionnels de santé.

• Alimentation

Les patients sous AVK doivent être prudents avec les aliments contenant une forte quantité de vitamine K. La vitamine K est présente en quantité variable dans les aliments et sa concentration peut varier selon le mode de préparation, de cuisson et de conservation.

De nombreux aliments modifient l'effet des anti-coagulants. Une consommation importante et irrégulière des apports alimentaires en vitamine K provoque une instabilité de l'INR et peut perturber le traitement. C'est pourquoi, une consommation régulière, ni restreinte, ni excessive d'aliments riches en vitamine K permet de limiter ces variations. (34)

Les principaux aliments riches en vitamine K sont les légumes verts, les brocolis, les épinards, la laitue. Il est recommandé d'éviter ces aliments en trop grande quantité afin d'éviter des apports brutaux de vitamine K. Il ne faut pas interdire certains aliments mais connaître leur richesse en vitamine K afin d'adapter le régime alimentaire du patient.

Un tableau des aliments selon leur teneur en vitamine K est disponible en annexe. (Annexe 2)

Il faut faire attention à certaines périodes, comme l'été, ou lors d'un changement brutal d'alimentation dans le cadre d'un régime où l'on va augmenter la consommation de végétaux. Il faut éviter une diète, un jeûne prolongé qui diminuerait nos apports en vitamine K et qui augmenteraient par conséquent l'effet anti-coagulant.

NB : La consommation aigue d'une forte dose d'alcool peut inhiber le métabolisme des AVK et ainsi retarder leur élimination. Ce qui aura pour conséquence une augmentation du risque hémorragique. A contrario, une consommation chronique d'alcool va augmenter leur métabolisme et entrainer un risque thrombotique.

En résumé, il faut conseiller au patient une alimentation équilibrée et une consommation modérée d'alcool qui seront compatibles avec leur traitement.

1.9 Prévention des erreurs médicamenteuses et du risque de confusion à l'officine

• Risque de confusion

Durant ces dix dernières années, l'ANSM a attiré l'attention des professionnels de santé sur le risque de confusion entre certaines spécialités et les AVK.

C'est notamment le cas en 2010 avec un risque de confusion entre Previscan® et Lisinopril®. En effet, ces comprimés tous les deux quadrisécables et en forme de trèfle à 4 feuilles ont de grandes ressemblances. Plusieurs signalements d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés. L'ANSM a ainsi recommandé aux patients de conserver leurs traitements dans leur plaquette de présentation afin d'éviter ces confusions. (35) (Annexe 3)

Par la suite, il y a eu un changement de forme du comprimé de Previscan®.

Mais avant cela, en 2013, pour limiter davantage le risque de confusion, le laboratoire Merck a signalé le changement de conditionnement du Previscan® qui se présente désormais en plaquettes prédécoupées (2 plaquettes de 15 comprimés quadrisécables) permettant l'identification de chaque comprimé. Ce nouveau conditionnement est disponible depuis le 1er Mars 2013. (36) (Annexe 4)

De plus, à compter du 13 avril 2015, les comprimés du Previscan® ont été colorés en rose pour minimiser le risque de confusion. Ceci a été fait dans le but d'une meilleure identification du comprimé de Previscan® et d'éviter les erreurs médicamenteuses. (37) (Annexe 5)

Ces mesures semblent avoir été efficaces puisqu'aucune erreur médicamenteuse en lien avec la forme ou la couleur de Previscan® n'a depuis été signalée.

A chacun de ces changements, une lettre de l'ANSM a été envoyée aux professionnels de santé pour les avertir afin qu'ils puissent faire le nécessaire vis-à-vis des patients pour faciliter la transition. Il faut rappeler qu'il est essentiel de conserver les comprimés dans leur emballage afin de pouvoir les identifier jusqu'au moment de leur prise. De plus, il faut bien insister sur le fait de bien lire l'étiquetage afin d'éviter tout automatisme lié à la forme du comprimé. Tout ceci pour limiter le risque d'erreur médicamenteuse.

Des erreurs de délivrance et une confusion entre Previscan® et le complément alimentaire Preservision® ont été à l'origine de manifestations hémorragiques graves durant l'année 2010.

L'AFSSAPS a ainsi demandé aux pharmaciens d'être vigilants lors de la délivrance de ces deux spécialités et de vérifier la prescription auprès du médecin au moindre doute. (Annexe 6)

En 2016, des erreurs de délivrances ont été rapportées à l'ANSM concernant Previscan® et Permixon®, indiqué dans la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Elles résultaient d'ordonnances manuscrites peu lisibles et ont pour certaines eu des conséquences graves notamment hémorragiques. (38)

Dans une lettre de l'ANSM (Annexe 7), il a été recommandé aux médecins prescripteurs de mentionner sur l'ordonnance la DCI, le dosage, la forme pharmaceutique et le nom de marque en lettres capitales, ainsi qu'aux pharmaciens de joindre directement le médecin au moindre doute. (39)

Dernièrement, fin 2019, l'ANSM a demandé aux pharmaciens de vérifier les blisters de Mini-sintrom® 1mg avant de les remettre aux patients et d'être vigilants lors de la dispensation. En effet, la présence de deux comprimés au lieu d'un dans une enveloppe d'un blister a été observée à plusieurs reprises. (40)

• Risque immuno-allergique et prescription restreinte du Previscan®

Le Previscan® est l'AVK majoritairement prescrit en France.

Une enquête de pharmacovigilance a confirmé que l'utilisation de la fluindione était fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques par rapport à la warfarine et l'acénocoumarol en terme de nature, de sévérité et d'incidence. Ces atteintes sont souvent rares mais sévères : on a des atteintes rénales, hépatiques, hématologiques ou cutanées. (41)

Ces réactions immuno-allergiques surviennent dans les 6 premiers mois de traitement et l'évolution est généralement favorable après l'arrêt du traitement et la mise en place d'une corticothérapie. (42)

Néanmoins, il a également été montré qu'une altération de la fonction rénale pouvait persister chez certains patients notamment en cas de retard au diagnostic ou d'arrêt tardif du traitement.

L'ANSM a donc demandé aux professionnels de santé de privilégier la prescription d'AVK de la famille des coumariniques lors d'une initiation de traitement et d'être attentifs à ces risques au cours des 6 premiers mois. L'initiation de traitement n'est plus autorisée depuis le 1er décembre 2018. La fluindione sera prescrite uniquement dans le cadre d'un renouvellement. (Annexe 8 et 9)

En cas de confirmation de l'atteinte immuno-allergique, le traitement doit être interrompu rapidement et définitivement.

Chez les patients ayant débuté un traitement depuis plus de 6 mois, s'ils sont bien équilibrés et ont une bonne tolérance au traitement, il n'y a aucune raison de l'arrêter. Cependant, la fonction rénale doit être surveillée ainsi que tout signe pouvant évoquer un effet indésirable immuno-allergique. (43)

Il faut bien rappeler aux patients qu'ils ne doivent jamais arrêter leur traitement sans en avoir parlé préalablement à leur médecin même s'ils observent des symptômes inhabituels. Il ne faut pas hésiter à en parler à leur médecin ou même leur pharmacien avant de faire quoi que ce soit.

2. Les nouveaux anti-coagulants oraux

2.1 Etat des lieux

Face à la iatrogénie importante engendrée par les AVK, de nouveaux anti-coagulants oraux non anti-vitamine K ou NACO ont été commercialisés en France depuis 2008. (44)

Ils sont autorisés dans des indications communes aux AVK et aux héparines de bas poids moléculaires mais contrairement aux anti-coagulants traditionnels, ils permettent une utilisation à dose fixe et ne nécessitent pas de surveillance biologique de l'activité anti-coagulante. (45) (46)

Néanmoins, leur utilisation peut être associée, comme tout anti-coagulant à la survenue de complications hémorragiques parfois graves. (Annexe 10)

Ces NACO ont tous été comparés à un AVK, la warfarine et ont obtenu un avis favorable au remboursement.

Ces nouveaux anti-coagulants sont une alternative aux AVK notamment en cas de fluctuations de l'INR en dehors de la zone thérapeutique ou pour les patients pour

lesquels les AVK sont contre-indiqués ou acceptant mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Cependant, les risques majeurs restent les mêmes c'est-à-dire un risque d'hémorragie en cas de surdosage et un risque de thrombose en cas de sous-dosage.

Ce risque hémorragique est majoré dans certaines situations : patients âgés, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, un faible poids corporel, certaines interactions médicamenteuses, ou certaines comorbidités... (47)

Une étude a montré que la vente de NACO a rapidement progressé depuis leur introduction sur le marché français en 2008. (48) Les données de vente recueillies par l'Assurance Maladie ont montré que 30% des anti-coagulants utilisés en 2013 étaient des NACO. (49)

Cependant, une étude réalisée à partir des données du SNIIRAM et du PSMI a mis en évidence une utilisation inappropriée de ces NACO qui majorait notamment le risque hémorragique.

Au dernier trimestre 2012 :

- 15% des patients suivaient en parallèle un traitement par anti-agrégant plaquettaire.
- 21% suivaient un traitement à l'amiodarone.
- 10% des patients débutant un traitement par NACO étaient des patients de 80 ans et plus, sans surveillance de leur fonction rénale.

De plus, selon les données de l'Assurance Maladie, on estime entre 5 à 10% les prescriptions des NACO réalisées dans des indications non validées.

Dans ce contexte, les autorités ont prévu des plans d'actions visant à renforcer la surveillance de ces produits et à informer régulièrement les professionnels de santé et les patients pour améliorer leur bon usage.

L'EMA et l'ANSM ont mis en place une surveillance renforcée de ces produits en France et en Europe (les NACO disposent d'une AMM européenne) étant donné que les risques de mésusage et de iatrogénie restent importants pour ces nouvelles molécules. En France, un suivi national de pharmaco-vigilance a été mis en place depuis la mise sur le marché de ces spécialités.

Au niveau européen, un suivi régulier du profil de sécurité de ces produits est mis en place. Ils font l'objet d'un plan de gestion des risques (50) (51) comprenant le suivi des risques identifiés et probables de ces produits. (52)

Cette surveillance renforcée comporte le plan de gestion des risques européen et un plan de minimisation de risques. Dans le cadre de ce dernier, une carte de surveillance doit être remise à tous les patients sous NACO. Ceci a été mis en place depuis décembre 2014 pour Pradaxa® et Xarelto®, et avril 2015 pour Eliquis®. (53) Auparavant, ce document était généralement remis par le médecin prescripteur.

Cette carte contient notamment les messages suivants :

- Les signes et symptômes de saignements.
- A quel moment consulter un professionnel de santé.
- L'importance de l'observance.
- La nécessité de garder cette carte sur soi en permanence.
- La nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par un NACO.
- La modalité d'utilisation du NACO prescrit.
- Et en plus pour Xarelto®, la nécessité de prendre les comprimés de Xarelto® 15 et 20 mg au cours des repas.

NB : Xarelto® 10mg n'est pas concerné par ce changement. (Annexe 11)

Contrairement aux AVK, ils ne nécessitent pas de surveillance biologique mais cela peut être un désavantage en situation d'urgence étant donné que l'on ne dispose pas de méthode pour mesurer leur activité anti-coagulante.

Il faut savoir que les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses qu'avec les AVK, et que l'alimentation ne modifie pas l'action de ces anti-coagulants. (54)

De plus, l'observance des patients est essentielle. En effet, l'action des NACO est très sensible à l'oubli d'une prise compte tenu de leur demi-vie brève, plus courte que celle des AVK.

2.2 Indications thérapeutiques

Ces anti-coagulants d'action directe sont indiqués dans les situations suivantes :

DCI	Spécialités	Indications
<i>Dabigatran</i>	Pradaxa® 75 et 110mg	Prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
	Pradaxa® 110 et 150mg	Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque*. Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et prévention des récurrences chez l'adulte.

Tableau n°8 : Indications du Pradaxa®

CI	Spécialités	Indications
<i>Apixaban</i>	Eliquis® 2,5mg	Prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque*. Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et prévention des récurrences chez l'adulte.
	Eliquis® 5mg	Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque*. Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et prévention des récurrences chez l'adulte.

Tableau n°9 : Indications d'Eliquis®

DCI	Spécialités	Indications
<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto® 10 mg	Prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et prévention des récurrences chez l'adulte. (Il est non remboursable dans cette indication)
	Xarelto® 15 et 20mg	Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque*. Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et prévention des récurrences chez l'adulte.
	Xarelto® 2,5 mg	Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques. (coadministré avec de l'acide acétylsalicylique seul ou de l'AAS + du clopidogrel ou de la ticlopidine).

Tableau n°10 : Indications du Xarelto®

**Tels que antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II) ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40% ; âge ≥ 75 ans, âge ≥ 65 ans associé à du diabète, une coronaropathie ou une hypertension artérielle.*

Depuis 2011, Pradaxa® et Xarelto® ont bénéficié d'une extension d'indication dans le champ de la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque.

Ils représentent une alternative aux AVK mais ont un profil similaire de tolérance en ce qui concerne ce risque hémorragique. (55)

C'est pourquoi, suite à des signalements d'accidents hémorragiques graves, l'AFSSAPS (ancienne ANSM) a rappelé les précautions nécessaires à ces deux spécialités dans cette nouvelle indication. (Annexe 12)

2.3 Spécialités disponibles en France










DCI	Spécialités	Conditionnement	Laboratoire & taux de remboursement
<i>Apixaban</i>	Eliquis® 2,5mg 	Boite de 10, 20, ou 60 comprimés	Laboratoire Bristol-Myers Squibb Remboursable à 65%
	Eliquis® 5mg 	Boite de 60 comprimés	Laboratoire Bristol-Myers Squibb Remboursable à 65%
<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto® 10 mg 	Boite de 30 comprimés	Laboratoire Bayer Healthcare SAS Remboursable à 65%
	Xarelto® 15 mg 	Boite de 28 comprimés	Laboratoire Bayer Healthcare SAS Remboursable à 65%
	Xarelto® 20mg 	Boite de 28 comprimés	Laboratoire Bayer Healthcare SAS Remboursable à 65%
	Kit d'initiation* 	Boite de 49 comprimés (42 comprimés à 15 mg + 7 comprimés à 20mg)	Laboratoire Bayer Remboursable à 65%
<i>Dabigatran</i>	Pradaxa® 75mg 	Boite de 10, 30 ou 60 comprimés	Laboratoire Boehringer France Remboursable à 65%
	Pradaxa® 110 mg 	Boite de 10, 30 ou 60 comprimés	Laboratoire Boehringer France Remboursable à 65%
	Pradaxa® 150mg 	Boite de 60 comprimés	Laboratoire Boehringer France Remboursable à 65%

Tableau n°11 : Les AOD commercialisés en France

*Ce conditionnement est uniquement destiné au premier mois de traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. Il est destiné aux patients pour lesquels un changement de dose de 15 mg deux fois par jour à 20 mg une fois par jour est prévu à partir du Jour 22. (56)

Ce sont des comprimés à prendre par voie orale, sur liste I et disponibles uniquement sur ordonnance.

2.4 Mécanisme d'action

Les AOD comprennent 2 sous classes :

- Les inhibiteurs directs du facteur IIa («-gatran ») représenté par le dabigatran commercialisé sous le nom de Pradaxa®. (Le ximélagatran a été retiré du marché en 2006 en raison d'un risque d'hépatite grave).
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa (« -xabans ») avec le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®). L'edoxaban n'est pas commercialisé en France.

L'action de ces NACO est dose dépendante.

Ils vont agir en inhibant de façon spécifique, directe et réversible certains facteurs activés de la coagulation. Cela aura pour conséquence d'interrompre les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation empêchant ainsi la formation de fibrine et le développement du thrombus.

Du fait de ce mécanisme, ils exercent une action rapide permettant de s'affranchir de la nécessité d'un relais héparinique contrairement aux AVK. (57)

2.5 Propriétés pharmacocinétiques

DCI	Spécialités	Demi-vie (heures)	Délai d'action (heures)
<i>Apixaban</i>	Eliquis®	12	3-4
<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto®	7-11	2-4
<i>Dabigatran</i>	Pradaxa®	12-14	0,5-2

Tableau n°12 : Propriétés pharmacocinétiques des AOD

• Rivaroxaban

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose du médicament administré qui atteint la circulation générale ainsi que la vitesse à laquelle elle l'atteint. Le rivaroxaban a une biodisponibilité de 80 à 100%.

L'action se fait sur toutes les formes (formes libres et liées) du facteur Xa, ce qui permet une utilisation d'emblée sans traitement préalable par héparine. Après une prise par voie orale, le pic plasmatique est obtenu en 2 à 4 heures.

Son élimination se fait majoritairement par voie rénale (40%) et sa demi-vie permet une seule prise par jour. (58)

• Apixaban

Par rapport au premier -xaban, la biodisponibilité est ici de 50 à 60% et le pic plasmatique est obtenu en 3 à 4 heures.

Il est métabolisé via le cytochrome 3A4, il faudra donc éviter la co-administration d'inhibiteurs de cette enzyme. (59)

L'élimination se fait à 25 % par voie rénale et 55% par voie fécale.

• Dabigatran

Après administration orale, le dabigatran exilate (prodrogue) est rapidement converti et absorbé en dabigatran, la forme active dans le plasma et dans le foie. Le pic plasmatique est obtenu en 30 minutes à 2 heures.

L'action sur toutes les formes du facteur comme le rivaroxaban permet une utilisation d'emblée sans traitement préalable par l'héparine.

C'est l'AOD qui est le plus éliminé par voie rénale (80%) et sa demi-vie permet une seule prise par jour.

Il a une biodisponibilité très basse par rapport aux -xabans qui est de l'ordre de 7%.

Tous les NACO sont des substrats de la glycoprotéine P, qui joue un rôle de pompe d'efflux vis-à-vis de nombreux médicaments. Au niveau intestinal, elle va limiter leur absorption et cela va affecter leur biodisponibilité. (60)

Les -xabans, se caractérisent notamment par un métabolisme hépatique dépendant des cytochromes P450 notamment les CYP 3A4/ 3A5 qui expose à un risque d'interactions médicamenteuses.

Il faut également noter que les -xabans sont fortement liées aux protéines plasmatiques alors que le dabigatran est très faiblement lié à celles-ci ce qui le rend dialysable.

2.6 Instauration et suivi de traitement

Lors de l'instauration de traitement, un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention. (61) Néanmoins, en cas de prescription d'un AOD, il va falloir prendre en compte son élimination rénale et les modalités de prescription propres à chaque médicament (les interactions médicamenteuses, le nombre de prises...).

Il est essentiel que le prescripteur prenne en compte le risque de complications hémorragiques et respecte le strict cadre des conditions de l'autorisation de mise sur le marché en respectant la posologie, les contre-indications et également les précautions d'emploi de ces médicaments. Le rapport bénéfice/risque doit également être évalué notamment chez des patients recevant des traitements qui augmentent le risque de saignement.

Le nombre de prises quotidiennes diffère selon l'AOD et l'indication.

• Prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

Le *rivaroxaban* : 20 mg par jour en une prise quotidienne. La posologie est réduite à 15 mg par jour en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère et il n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale terminale.

Il doit être pris au cours du repas pour optimiser sa biodisponibilité.

L'*apixaban* : 10 mg par jour en deux prises quotidiennes.

La posologie est réduite à 5 mg en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids < 60kg, âge > 80 ans, créatinine sérique > 1,5 mg/dL.

Il n'est pas recommandé de l'utiliser en cas d'insuffisance rénale terminale.

L'alimentation ne modifie pas son efficacité.

Le *dabigatran* : 300 mg par jour en deux prises quotidiennes. La posologie est réduite à 220 mg par jour chez les personnes de plus de 80 ans, ou en cas de co traitement avec du Vérapamil. Il est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et terminale.

L'alimentation ne modifie pas son efficacité.

Nous reverrons l'utilisation de ces AOD en cas d'insuffisance rénale dans la partie concernant les cas particuliers. (II.4.4)

• Prévention de la MTEV chez les patients subissant une arthroplastie de la hanche ou du genou

Rivaroxaban : 10 mg une fois par jour. Le traitement doit être débuté 6 à 10 heures après l'intervention. Il doit être poursuivi pendant 5 semaines pour l'arthroplastie de la hanche et pendant 2 semaines pour celle du genou. (62)

Apixaban : 2,5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être commencé 12 à 24 heures après l'opération. Il est poursuivi pendant 32 à 38 jours pour l'arthroplastie de la hanche et pendant 10 à 14 jours pour celle du genou. (63)

Dabigatran : Une gélule de 110 mg 1 à 4 heures après l'intervention, puis 2 gélules de 110 mg par jour en une prise. Le traitement est poursuivi pendant 10 à 35 jours selon l'opération. La posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale (150 mg une fois par jour), ou d'association avec un médicament contenant de l'amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil et également chez les patients de plus de 75 ans. (64)

• **Traitement de la TVP et l'embolie pulmonaire**

Rivaroxaban : les posologies recommandées au cours des 4 premières semaines d'une TVP ou d'une EP sont les suivantes :

Jours 1-21 : 2 prises par jour de 15 mg = dose quotidienne de 30mg.

Jour 22 et jours suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg = dose quotidienne.

Le traitement est poursuivi pendant au moins 6 mois. Le traitement est poursuivi au delà de cette période à cette posologie de 20 mg par jour en prévention chez des patients à risque élevé de récurrence. La posologie est réduite à 15 mg par jour pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère.

Apixaban : 10 mg deux fois par jour pendant la première semaine suivie de 5 mg deux fois par jour pendant au minimum 3 mois.

Pour éviter les récurrences, la dose recommandée est de 2,5 mg deux fois par jour. (65)

Dabigatran : 150 mg deux fois par jour après un traitement par anti-coagulant injectable pendant au moins 5 jours.

• **Prévention des événements athérombotiques chez les patients ayant eu un syndrome coronarien aigu**

Rivaroxaban : 2,5 mg deux fois par jour. Il doit être pris en association avec des anti-plaquettaires qui empêchent la formation de caillots sanguins. Il s'agit soit de l'aspirine, soit de l'aspirine et du clopidogrel, soit de l'aspirine et de la ticlopidine.

Durant toute la durée du traitement, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes de saignement.

De plus, il est primordial de porter une attention particulière à la fonction rénale du patient étant donné qu'une insuffisance rénale peut constituer une contre-indication ou un critère de diminution de dose.

Avant la mise en route du traitement, il est impératif d'évaluer la clairance de la créatinine, la fonction hépatique et de doser l'hémoglobine.

En fonction de la clairance de la créatinine du patient au départ, il va falloir évaluer la fonction rénale du patient plus régulièrement qu'un patient ayant une fonction rénale normale.

- Tous les 3 mois si la clairance est < 30 mL/min.
- Tous les 6 mois si la clairance est comprise entre 30 et 60 mL/min, et chez les sujets de plus de 75 ans ou pesant moins de 60kg.
- Tous les ans, évaluation de la fonction rénale, de la fonction hépatique et dosage de l'hémoglobine.

2.7 Effets indésirables

Les effets indésirables de ces anti-coagulants sont principalement représentés par des manifestations hémorragiques (gingivorragies ou hémorragies majeures). Le risque hémorragique est estimé entre 1% et 5%, ce qui n'est pas négligeable.

On retrouve des effets indésirables plus spécifiques à chacun de ces AOD.

Pour des patients sous Xarelto®, on retrouve des effets tels qu'une anémie, des étourdissements, des maux de tête, une hypotension, des nausées et vomissements, des éruptions cutanées, une insuffisance rénale...

Concernant l'Eliquis®, les effets indésirables les plus fréquents sont une anémie, une hypotension, des ecchymoses, et des éruptions cutanées.

Pradaxa® peut engendrer des troubles digestifs, pouvant être source d'une mauvaise observance de la part du patient.

Pour tous les AOD, des réactions allergiques et une perturbation du bilan hépatique ont été rapportées, ce qui impose la réalisation régulière de bilans hépatiques.

2.8 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les NACO semblent moins importantes qu'avec les AVK. Cependant, deux cibles significatives pouvant entraîner des interactions ont été identifiées : la P-gp et le CYP 3A4.

La P-gp joue un rôle fondamental dans la pharmacocinétique du dabigatran notamment en limitant le passage digestif. De nombreux substrats de ce transporteur peuvent moduler l'activité et entraîner des modifications de l'exposition à ce médicament.

Il y a notamment les inhibiteurs ou inducteurs puissants de la P-gp qui vont entraîner des interactions avec le dabigatran.

D'un autre côté, le rivaroxaban et l'apixaban sont des substrats du CYP 3A4 hépatique dont l'activité est soumise d'une part à une forte variabilité dépendante des facteurs environnementaux mais également de l'administration concomitante de médicaments. Des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP 3A4 vont alors entraîner des interactions avec ces médicaments.

• Contre-indications communes de ces AOD

Ces 3 AOD possèdent des contre-indications communes :

- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie considérée comme à risque significatif de saignement majeur.
- Traitement concomitant avec tout autre anti-coagulant.

Comme pour les AVK, ils sont contre-indiqués avec l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ou antalgiques (en cas d'antécédent d'ulcère gastro duodénal) et les AINS (phénylbutazone®) étant donné la majoration du risque hémorragique.

Le **dabigatran** possède des contre-indications qui lui sont propres avec la ciclosporine, la tacrolimus, la dronédarone, l'itraconazole ou le kétoconazole où il y aura une augmentation des concentrations plasmatiques et une majoration du risque de saignement.

• Associations déconseillées et précautions d'emploi

L'association des AOD avec l'acide acétylsalicylique à des doses antalgiques en l'absence d'ulcère ou à des doses anti-agrégantes en cas d'antécédent d'ulcère est une association déconseillée du fait de la majoration du risque hémorragique.

Des associations sont également déconseillées entre le **dabigatran** et les anti-convulsivants (inducteurs enzymatiques), le millepertuis et la rifampicine où il y aura une diminution des concentrations avec une diminution de l'effet thérapeutique. Au contraire, l'association avec les AINS autre que la phénylbutazone, la clarithromycine ou encore le défibrotide, entraînent une majoration du risque de saignement.

Des précautions d'emploi existent avec les glucocorticoïdes, les HBPM, les ISRS et IRSNA, l'amiodarone, la quinidine et le vérapamil. En effet, pour ces 3 derniers, il y aura une inhibition de la glycoprotéine P, transporteur d'efflux du dabigatran avec de ce fait un risque hémorragique augmenté. En conséquence, les posologies doivent être diminuées à 150 mg par jour en postopératoire et 220 mg par jour en prévention des AVC s'il y a association au vérapamil.

Pour les **-xabans** (apixaban et rivaroxaban), les associations sont déconseillées avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 tels que les anti-fongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, variconazole, posaconazole), les macrolides (clarithromycine, érythromycine) et les inhibiteurs de protéase du VIH (ritonavir et nelfinavir). Cela majore le risque hémorragique.

Il faut également prendre en compte l'association avec les anti-convulsivants, et les inducteurs du CYP 3A4 (rifampicine, carbamazépine, millepertuis, phénytoïne) qui provoque une diminution des concentrations plasmatiques et de l'effet thérapeutique. Comme pour le dabigatran, il y a des précautions d'emploi avec les glucocorticoïdes, les HBPM ou encore les ISRS.

2.9 Antidotes spécifiques des NACO

Le saignement est une complication bien connue de tous les anti-coagulants et des saignements parfois mortels peuvent survenir. Jusqu'en 2015, il n'existait aucun moyen spécifique de neutraliser l'effet de ces nouveaux anti-coagulants.

A ce jour, deux antidotes ont été mis sur le marché. Ils permettent une inhibition totale de l'effet anti-coagulant en quelques minutes, faisant de ces molécules des traitements d'urgence.

• Praxbind®

Fin 2015, l'EMA a recommandé l'octroi d'une AMM après une évaluation accélérée pour Praxbind® (idarucizumab) en tant qu'antidote spécifique de Pradaxa lorsqu'une réversion rapide de ses effets est requise. (66)

Après avoir obtenu une ATU de cohorte de novembre 2015 à février 2016, il est désormais commercialisé dans les hôpitaux français depuis mars 2016. Cependant, son utilisation n'est pas systématique, elle est réservée à l'usage hospitalier et aux situations d'urgence. Il doit être utilisé lorsqu'un patient sous Pradaxa® présente un saignement incontrôlé ou menaçant son pronostic vital ou lorsqu'il doit subir une intervention chirurgicale d'urgence. (67) (68)

Il se compose d'un anticorps monoclonal humanisé présentant une grande affinité pour le dabigatran dont il est capable de neutraliser complètement l'effet anti-thrombotique dans les 5 minutes suivant l'administration, avec une action durable et un bon profil de sécurité.

Il va se fixer de manière puissante et spécifique au dabigatran et à ses métabolites, permettant de neutraliser leurs effets anti-coagulants.



Source : praxbind.com

Il se présente sous forme de flacons de solution injectable pour perfusion intra-veineuse (2,5g/ 50mL). Il est sur liste I et a été commercialisé par le même laboratoire que le Pradaxa® à savoir Boehringer Ingelheim.

La dose recommandée est de 5g, soit deux flacons de solution, administrée par voie intra-veineuse sous forme de 2 perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune ou sous forme de bolus.

Cette dose de 5g permet ainsi une neutralisation biologique complète dans 97% des cas. (69)

Dans certaines situations, une deuxième dose de 5g peut être nécessaire : c'est notamment le cas lorsqu'un saignement réapparaît ou qu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital, ou encore si les patients nécessitent une nouvelle intervention ou procédure urgente.

Il n'y a pas de contre-indications spécifiques à ce produit mais quelques précautions sont tout de même nécessaires. Il faut prendre en compte le risque d'hypersensibilité à ce produit ou à l'un de ses excipients (ou excipients à effet notoire). Il faut également noter la présence de sorbitol qu'il faudra prendre en compte chez des patients ayant une intolérance héréditaire au fructose.

Ce produit provoque une protéinurie transitoire en réaction physiologique qu'il ne faut pas considérer comme un signe d'atteinte rénale. Celle-ci doit être prise en compte en cas de test urinaire.

Après l'administration de Praxbind®, la reprise du traitement anti-coagulant doit être considérée dès qu'elle est médicalement possible. Si l'état du patient est cliniquement stable et si on obtient une hémostasie adéquate, la reprise du traitement par Pradaxa® peut être envisagée 24 heures après l'administration du produit. Un autre traitement anti-coagulant tel que les héparines de bas poids moléculaire peut être commencé à tout moment.

• Ondexxya®



Source :
ondexxya.eu

Concernant les deux inhibiteurs du facteurs Xa, les premières études ont montré que l'andexanet alpha annulait efficacement l'action de ces deux médicaments qu'il soit administré en une dose ou une dose suivie d'une perfusion pendant 2 heures. Il se fixe sur ces inhibiteurs afin de réduire leurs concentrations plasmatiques. Qu'il soit administré en bolus ou suivi d'une perfusion, la réversion de l'action de l'AOD persistait 1 à 2 heures après la fin de la perfusion. (70)

Il se présente sous forme d'un flacon contenant 200 mg d'andexanet alpha. Il est réservé à l'usage hospitalier et est à conserver au réfrigérateur.

Il est administré en bolus IV à un débit de 30 mg par minute pendant 15 minutes (faible dose) ou 30 minutes (dose élevée).

Ce bolus est suivi par l'administration d'une perfusion continue de 4 mg par minute à faible dose ou 8 mg par minute à dose élevée pendant 120 minutes.

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Le comité des médicaments à usage humain de l'EMA a donné son aval à une AMM conditionnelle pour Ondexxya®, l'antidote d'Eliquis® et Xarelto® en mars 2019. (71)
(72)

Ceci est utilisé pour faciliter un accès rapide à des médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait.

Portola Pharmaceutical a ainsi annoncé en avril 2019 l'AMM européenne conditionnelle pour ce produit. (73)

Andexanet alpha, la substance active d'Ondexxya® est une protéine recombinante qui agit comme un leurre et neutralise les effets des inhibiteurs du facteur Xa. Les études ont été longues et ont montré l'efficacité qui agit en moins de 2 minutes après administration. L'étude ANNEXA-4 a notamment conclu à une excellente efficacité hémostatique d'Andexanet alpha. (74)

Tout comme Praxbind, il doit être utilisé pour les adultes en cas de saignement incontrôlé ou menaçant le pronostic vital lorsqu'une réversion rapide est nécessaire.
(75)

NB : L'andexanet alpha a obtenu une AMM accordée aux USA par la FDA en mai 2018. (76) (77)

3. AVK ou AOD

La prise d'anti-coagulants est indispensable en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire. Au premier semestre 2013, la Commission de la transparence a émis un avis favorable concernant le remboursement des 3 AOD vus précédemment.(78)

Cependant, après l'évaluation par la HAS, il n'y avait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK.

C'est pourquoi, les AVK demeurent le traitement de référence dans cette fibrillation auriculaire et qu'il n'y a aucun argument pour remplacer un traitement par AVK bien toléré et efficace par un autre anti-coagulant.

La prescription des AOD représente une alternative étant donné qu'il n'existe aucun moyen de mesurer le degré d'anti-coagulation, que leur action est très sensible à l'oubli d'une prise et qu'il n'existait à cette époque aucun antidote en cas de surdosage. (79) Elle est néanmoins envisageable dans certaines situations : chez des patients sous AVK qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR, chez des patients dont l'INR n'est pas stabilisé malgré une bonne observance, chez les patients ayant une contre-indication aux AVK ou qui y sont intolérants. (80)

Dans le cadre du plan d'action mis en place par l'ANSM pour sécuriser l'utilisation des anti-coagulants oraux, deux études de pharmaco-épidémiologie en vie réelle ont été menées et dont les résultats ont été publiés en 2014 : (81)

- L'étude réalisée par la CNAMTS ne montre pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par AOD vs AVK dans les 90 premiers jours de traitement.
- Les patients débutant un traitement par un faible dosage sont plus âgés et plus à risques que ceux débutant avec un fort dosage.
- Quant à l'étude réalisée par l'ANSM, elle montre qu'il n'y a pas d'augmentation du risque d'évènement hémorragique majeur chez les personnes passant d'un AVK vers un AOD par rapport aux personnes restant sous AVK, et ce quel que soit l'AOD. (82)
- Il n'y a pas d'augmentation du risque d'AVC, d'embolie ou d'IDM à quatre mois.

Ces études concluent à l'absence de sur-risque hémorragique voire même à une diminution du risque d'hémorragies notamment intracrâniennes. (83)

Néanmoins, ces études ont été menées sur une courte période et un suivi plus long est nécessaire.

NB : L'apixaban commercialisé en 2012 n'a pas été intégré dans ces études.

Une autre étude a été publiée dans le Journal of the American Heart Association en novembre 2016 concernant l'évaluation des risques associés à une double anti-coagulation AVK-HBPM. (84)

La population constituée de 90 826 patients avait initié une anticoagulation par AVK en ambulatoire. Une héparinothérapie par HBPM était prescrite simultanément dans 30% des cas. Cette double anti-coagulation d'initiation est associée à un risque de saignement 60% plus élevé qu'une monothérapie par AVK au cours du premier mois de traitement. Cela disparaît au cours des deux mois suivants.

Il faut également noter aucune différence en termes de risque d'AVC, ou ES, à 1 mois ou ultérieurement.

En conclusion, cette héparinothérapie lors de l'initiation de traitement par AVK le temps d'atteindre l'INR cible devrait être évitée sauf cas particulier notamment les patients à haut risque thrombotique étant donné qu'elle augmente le risque hémorragique sans diminuer le risque thrombotique.

La HAS a repositionné en première intention les AOD au même rang que les AVK dans la prise en charge de la FANV depuis juin 2018.(85)

Pour autant, aucun argument scientifique n'existe à l'heure actuelle pour remplacer un traitement efficace et bien toléré par un autre.

Le rapport de la HAS fait état des données d'utilisation en France entre 2012 et 2016. On peut constater une constante augmentation, toutes indications confondues de la prévalence des patients sous anti-coagulants oraux. Cependant, la couverture restait sous optimale : 66% seulement des patients recevant un traitement anti-coagulant oral en 2016.

On voit une diminution de 10% de l'utilisation des AVK depuis 2014 et au contraire, une augmentation de 360% des AOD depuis 2012. Toutefois, le nombre de patients sous AVK restait encore supérieur à ceux sous AOD au 3ème trimestre 2016. (86)

Concernant les AOD, une dose réduite était prescrite dans 40% des cas tout en sachant qu'un nouveau patient sur 3 ayant une fibrillation atriale à risque d'AVC recevait une dose inadaptée et trop faible au départ. (87)

Désormais, il est recommandé de choisir au cas par cas en fonction de différents critères :

- Le risque hémorragique.
- L'âge et le poids.
- La fonction rénale.
- La qualité prévisible de l'observance.
- La préférence du patient.
- La capacité du patient à suivre les dosages d'INR pour les AVK.

Les avantages et les inconvénients des deux familles sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

AVK	AOD
Deux classes : dérivés coumariniques et dérivés de l'indanedione	Deux classes : inhibiteurs directs du facteur Xa et du facteur IIa
Usage ancien et efficacité largement démontrée	Efficacité démontrée mais usage plus récent
Nombreuses interactions médicamenteuses et également alimentaires	Interactions médicamenteuses moins nombreuses ; pas d'interaction avec l'alimentation
Mesure du degré d'anti-coagulation par le dosage de l'INR	Aucun moyen de mesurer le degré d'anti-coagulation
Possibilité d'un suivi mais qui nécessite un suivi en pratique courante	Suivi non nécessaire en pratique courante mais impossibilité d'un suivi
Ajustement de la dose selon l'INR cible	Dose fixe
Modalités de prescription communes aux AVK	Modalités de prescription différentes selon l'AOD
Agents d'antagonisation de l'effet anti-coagulant : Vitamine K et CCP (concentré de complexe prothrombinique)	Agent de neutralisation de l'effet anti-coagulant : Idarucizumab spécifique du dabigatran Andexanet alpha pour les -xabans

Tableau n°13 : Comparatif AVK & AOD

Les AVK sont particulièrement indiqués en présence de facteurs de risque de saignement étant donné qu'ils permettent un suivi du degré d'anti-coagulation.

Si la prescription d'un AOD est envisagée, le prescripteur devra porter une attention particulière à la fonction rénale du patient et sur les modalités de prescription propres à chacun.

Depuis mai 2019, l'utilisation des AOD n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides et plus particulièrement les patients à haut risque thrombotique (patients positifs aux 3 tests antiphospholipides : anticoagulant lupique, anticorps anticardioline, anticorps anti bêta 2 glycoprotéine I).(88)

Cette recommandation s'applique aux 3 AOD et fait suite aux résultats d'une étude montrant une augmentation du risque de récurrences d'évènements thrombotiques par rapport à la warfarine. La poursuite du traitement pour ces patients doit être réévaluée et un traitement de relais par un AVK doit être envisagée. (89) (90)

(Annexe 13)

Dans tous les cas, l'ANSM recommande de ne jamais arrêter son traitement anticoagulant sans avis médical compte tenu du risque de complications thrombotiques pouvant survenir.

Un point important reste cependant à souligner : l'adhésion à ces traitements. En effet, qu'il s'agisse d'un AVK ou d'un AOD, l'adhésion aux traitements des patients avec une FANV est insuffisante.

En effet, une étude de cohorte a été réalisée entre 2013 et 2014 par la CNAM afin de mesurer le taux d'arrêt de ces traitements auprès de 35 000 patients.(91)

Il en résulte qu'au cours de la première année, un patient sur 5 arrête son traitement pendant au moins 60 jours qu'il soit sous AOD ou AVK. Cette fréquence est d'autant plus élevée en cas de changement de type de traitement. (92)

De plus, moins de 20% des patients reprennent un traitement dans les 4 mois suivant l'arrêt. (93)

La fibrillation auriculaire touchant plus d'un million de personnes en France, il semble important d'améliorer cette adhésion. Celle-ci est optimale pour ces traitements afin d'assurer leur pleine efficacité et doit être régulièrement contrôlée.

4. Cas particuliers

4.1 Grossesse et allaitement

Les AVK sont contre-indiqués durant la grossesse depuis novembre 2018 en raison d'un risque tératogène, foetotoxique et d'un risque d'hémorragies foetales et néonatales. (94) (Annexe 14)

En effet, les AVK franchissent la barrière placentaire et peuvent nuire gravement au fœtus et à l'enfant à naître. Il y a notamment : (95)

- Une augmentation du risque d'avortement spontané et de mortalité foetale.
- Une augmentation du risque des malformations congénitales majeures.

Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée, un syndrome malformatif appelé « embryopathie aux AVK » caractérisé par une hypoplasie nasale et des punctuations épiphysaires a été rapporté dans 4 à 7% des cas. Au delà des 9 semaines, des anomalies du système nerveux central et des yeux ont été rapportées dans 1 à 2% des cas.

NB : Le risque de fausse couche est rapporté pendant toute la durée de la grossesse tandis que le risque tératogène est surtout lié à l'administration durant le premier trimestre.

Ils peuvent exceptionnellement être utilisés pendant la grossesse pour les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique ayant un risque élevé de thrombose et pour lesquelles il n'existe pas d'alternative plus efficace.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. En cas de grossesse ou souhait de grossesse, elles doivent prévenir leur médecin afin de changer le traitement.

En cas de nécessité de poursuivre le traitement pendant la grossesse, la patiente doit être pleinement informée des risques et le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36ème semaine d'aménorrhée. De plus, un diagnostic prénatal spécialisé ainsi qu'un suivi particulier de l'enfant à naître doit être mis en place. (96) (97)

Concernant l'allaitement, les dérivés de l'indane-dione passent dans le lait maternel et sont contre-indiqués. La Coumadine® passe très faiblement dans le lait maternel, ce qui fait que l'allaitement est possible avec ce médicament.

Concernant le Sintrom® et le Mini-sintrom®, l'allaitement est déconseillé étant donné qu'ils passent dans le lait maternel.

Concernant les AOD, leurs effets sur la femme enceinte et l'enfant à naître sont mal connus. Le Xarelto® est contre-indiqué et l'Eliquis® et le Pradaxa® sont déconseillés pendant la grossesse.

Xarelto® et Eliquis® sont susceptibles de passer dans le lait maternel. C'est pourquoi, un choix doit être fait en accord avec le médecin entre le traitement et l'allaitement.

Concernant Pradaxa®, les données actuelles ne permettent pas de savoir si ce médicament passe dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement doit être arrêté en cas de traitement par Pradaxa®. (98) (99)

En conclusion :

- Les AOD ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte et allaitante.
- Chez la femme enceinte, l'anti-coagulation reposera sur l'utilisation d'une héparine.
- Chez la femme allaitante, les héparines et les AVK de type coumariniques peuvent être utilisés.

Au moindre doute, la patiente peut se référer au site du CRAT (<https://www.lecrat.fr/>) avant de prendre tout médicament.

4.2 Relais entre les différents anti-coagulants

Il y a différentes règles à respecter :

- L'association d'un AOD avec un AVK est toujours transitoire.
- L'association de 2 AOD est contre-indiquée.
- L'association d'un AOD avec un anti-coagulant injectable est contre-indiquée.

• Héparines et AVK

Dans ce cas, nous allons débiter l'AVK pendant le traitement à l'héparine. Il y aura un dosage de l'INR et lorsque l'INR cible est atteint pendant 2 jours consécutifs, l'héparine sera arrêtée.

• AVK et AOD

Si un patient est sous AVK mais que son traitement ne lui convient pas, on peut le mettre sous AOD. Dans ce cas, on va arrêter l'AVK et doser l'INR. On va débiter l'AOD en fonction de l'INR qui est différent selon les indications :

- Dans la fibrillation auriculaire, en ce qui concerne Pradaxa® et Eliquis®, on va pouvoir débiter l'AOD dès lors que l'INR < 2. Tandis que pour le Xarelto®, l'INR doit être < 3.
- Dans la thrombose veineuse, on pourra débiter le Xarelto® lorsque l'INR est $\leq 2,5$.

A l'inverse, si le patient doit passer d'un AOD à un AVK, on va poursuivre le traitement par AOD jusqu'à ce que l'INR soit supérieur à 2 pour l'Eliquis® et le Xarelto®.

Pour le Pradaxa®, il faut prendre en compte la clairance à la créatinine du patient.

Si celle-ci est comprise entre 20 et 50 mL/min, il y a une co-administration de l'AOD et de l'AVK pendant 2 jours, alors qu'elle sera de 3 jours si la clairance est supérieure à 50 mL/min.

• Entre AOD

Dans ce cas, il n'y a pas de chevauchement. Le patient va arrêter l'AOD qu'il prenait et il prendra son nouvel AOD à l'heure de la prise prévue du premier.

• AOD et héparines

Que ce soit dans le sens AOD vers une héparine ou héparine vers un AOD, il n'y a pas de chevauchement. Le patient va arrêter l'AOD et démarrer son héparine le jour suivant. Dans le sens inverse, il arrêtera l'héparine pour démarrer son AOD le lendemain.

4.3 La personne âgée

Selon l'OMS, la personne âgée se définit comme une personne de plus de 65 ans.

Le vieillissement est un processus physiologique universel. Ces changements physiologiques vont être responsables d'une modification de la pharmacocinétique des médicaments et un impact sur le système ADME.

C'est une population très hétérogène où il existe une très grande variabilité individuelle notamment sur les fonctions vitales (fonction hépatique, cardiaque, rénale...).

Avec l'âge, un certain nombre de pathologies chroniques se développent et nous avons des patients polyopathologiques. Qui dit polypathologie, dit polymédication. La population gériatrique consomme un tiers des médicaments remboursés par la sécurité sociale.

Cette polymédication multiplie les risques et deux grands objectifs sont à prendre en compte : conserver l'efficacité à long terme, réduire et prévenir la iatrogénie.

Ces deux objectifs dépendent d'un paramètre pharmacocinétique : l'état d'équilibre c'est-à-dire l'instant où les apports en médicaments compensent les pertes liées aux mécanismes de défense de notre organisme. À cet état d'équilibre, les concentrations plasmatiques vont évoluer entre une concentration maximale et une concentration minimale, c'est la fourchette thérapeutique.

Certains médicaments, dont les AVK ont une fourchette thérapeutique étroite et sont des médicaments à risque.

NB : Cet état d'équilibre dépend de la dose d'administration, de la clairance plasmatique totale et du temps de demi-vie d'élimination. Ce dernier est très important car l'état d'équilibre est obtenu à partir de 5 fois le temps de demi-vie d'élimination du médicament.

Chez la personne âgée, le délai d'obtention de cet état d'équilibre est plus long puisque leur temps de demi-vie est augmenté. Il faut prendre en compte lors de l'installation d'un traitement ou d'une adaptation de posologie, ce sera donc plus long chez la personne âgée.

• L'étape d'absorption chez la personne âgée

Il y a peu de modifications sur cette étape. On retrouve :

- Une diminution de la production d'ions H⁺ par les cellules pariétales gastriques et une augmentation du pH gastrique. Il peut y avoir un impact sur la qualité de dissolution des formes galéniques.
- Une diminution du péristaltisme digestif qui concerne toutes les portions du tube digestif. Cela a pour conséquence une augmentation du temps de transit et donc de présence du médicament dans le tube digestif.

- Une diminution du débit sanguin intestinal. Il faut savoir que ce débit est lié au débit cardiaque qui diminue avec l'âge (1% tous les ans). Cette diminution aura pour conséquence une vitesse de résorption et une quantité résorbée diminuées.
- Une diminution de la surface d'échange.

• La distribution

La perturbation de la distribution des médicaments chez la personne âgée est liée à différentes modifications physiologiques :

- Une augmentation du rapport masse grasse / masse musculaire. La masse musculaire va diminuer (= sarcopénie), ce qui peut engendrer des chutes.
- Une diminution de l'eau corporelle qui provoque la déshydratation plus rapide des personnes âgées. La diminution de la sensation de soif va générer des déshydratations qui font que les médicaments ne seront plus éliminés correctement.
- Une diminution de la perfusion sanguine des tissus.
- Une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques.

• Le métabolisme

La majorité des médicaments ont un métabolisme hépatique. Des modifications physiologiques vont toucher la fonction hépatique et entraîner des conséquences sur la transformation des médicaments :

- Une diminution de la masse hépatique.
- Une diminution du flux sanguin hépatique.
- Une diminution de l'activité enzymatique.

Ces modifications entraînent une diminution du métabolisme de 30% après 70 ans.

• L'élimination

Avec l'âge, on observe une diminution du poids et du volume des reins qui engendre une diminution des glomérules et de l'efficacité au niveau du rein. Ce qui va aboutir à une insuffisance rénale fonctionnelle liée aux processus de vieillissement.

Les conséquences physiologiques sont les suivantes :

- Une diminution du débit sanguin rénal (également lié au débit sanguin cardiaque).
- Une diminution de la filtration glomérulaire.
- Une diminution de la fonction tubulaire qui nécessite une évaluation du retentissement au niveau rénal par la mesure de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire. Ce sont deux éléments indispensables à mesurer chez la personne âgée pour l'adaptation posologique.

Il faut également prendre en compte qu'une baisse de l'appétit va également provoquer des dénutritions (pouvant entraîner une hypoalbuminémie) et des carences. Les personnes âgées peuvent également être en hyposialie et avoir du mal à déglutir. Ce qui pourrait entraîner la non prise du médicament pouvant avoir de lourdes conséquences.

Après avoir passé en revue les différentes modifications chez la personne âgée liées au vieillissement, nous allons voir plus en détail les adaptations posologiques à réaliser avec les anti-coagulants.

Il faut savoir que l'exposition aux anti-coagulants augmente avec l'âge. En 2013, on estime que 13,7% des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anti-coagulant. Les personnes âgées sont particulièrement à risque étant donné que la prévalence de la fibrillation auriculaire augmente avec l'âge, atteignant 10% chez les plus de 80 ans.

Nous savons que, quelque soit la personne, la complication la plus redoutée est l'hémorragie. Plusieurs études ont suggéré que ce risque hémorragique augmentait avec l'âge avec notamment un taux d'hémorragie majeure deux fois plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans ou plus. (100)

Cela pourrait s'expliquer par une sensibilité accrue de ces personnes à l'effet anti-coagulant notamment des AVK. Plusieurs hypothèses sont évoquées : une affinité augmentée des récepteurs aux AVK ou la présence d'un déficit alimentaire en vitamine K.

Chez la personne âgée, l'INR cible sera le même que chez un sujet plus jeune mais la dose initiale sera réduite de moitié (2 mg au lieu de 4 mg pour la Coumadine®).

Chez les patients âgés de plus de 75 ans et pesant moins de 60 kg, sous traitement AOD, une adaptation de dose est nécessaire selon les recommandations suivantes.

AOD	Recommandations de la HAS
<i>Eliquis®</i>	Il peut être utilisé mais à faible dose (5 mg/jour) en présence d'au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60kg, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl.
<i>Xarelto®</i>	Il peut être utilisé à dose standard (20 mg/jour).
<i>Pradaxa®</i>	Il peut être utilisé à faible dose (220 mg/jour) chez les patients âgés d'au moins 80 ans. Pour les patients âgés de 75 à 80 ans, la nécessité d'une faible dose doit être évaluée individuellement.

Tableau n°14 : Utilisation des AOD en cas d'âge > 75 ans et/ou de poids < 60 kg

4.4 Fonction rénale altérée

L'insuffisance rénale concerne plus de 82 000 personnes en France et résulte de l'évolution lente de maladies qui conduisent à la destruction progressive et irréversible des reins. Sa prévalence augmente également avec l'âge. (101)

L'ANAES définit 4 stades de l'insuffisance rénale chronique en fonction de la clairance de la créatinine. (102)

La formule de Cockcroft et Gault permet une estimation de la clairance de la créatinine. La formule est la suivante :

- Chez l'homme : $1,25 \times \text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})$
- Chez la femme : $1,04 \times \text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})$

Clairance de la créatinine	Stades de l'insuffisance rénale
<i>> 50 mL/min</i>	Insuffisance rénale légère
<i>Comprise entre 30 et 49mL/min</i>	Insuffisance rénale modérée
<i>Comprise entre 15 et 29mL/min</i>	Insuffisance rénale sévère
<i>< 15 mL/min</i>	Insuffisance rénale terminale

Tableau n°15 : Différents stades de l'insuffisance rénale

Une bonne fonction rénale est essentielle lors de la prise d'un AOD. C'est pourquoi nous avons vu qu'une surveillance de la fonction rénale du patient était primordiale afin d'adapter le traitement ou sa posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Si le patient a une mauvaise fonction rénale, le médicament va s'accumuler dans l'organisme et entraîner un surdosage et un risque hémorragique important.

L'ajustement des posologies est nécessaire pour les médicaments dont l'élimination par le rein est majoritaire notamment pour ceux à marge thérapeutique étroite qui peuvent entraîner un risque d'accumulation et donc de toxicité.

En fonction de la clairance à la créatinine, les AOD seront autorisés ou contre-indiqués.

Clairance de la créatinine	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
< 15 mL /min	Non recommandé	Non recommandé	Contre-indiqué
Entre 15 et 29 mL/min	Utilisation possible mais à faible dose (5 mg/jour)	Utilisation prudente et à faible dose (15 mg/jour)	Contre-indiqué
Entre 30 et 50 mL/min	x	x	Evaluation individuelle de la nécessité d'une faible dose

Tableau n°16: Prescription des AOD en cas d'insuffisance rénale chronique

4.5 Surdosage, situations à risque ou accidents hémorragiques

La HAS a publié des recommandations professionnelles portant sur la prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez des patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier. (103)

Elles proposent des stratégies de prise en charge des surdosages asymptomatiques, de la survenue d'une hémorragie (spontanée ou traumatique) ou encore la conduite à tenir lors de la réalisation d'un acte chirurgical ou invasif. Tout ceci dans le but de réduire la fréquence et la gravité des accidents hémorragiques liés à la prise d'AVK.

• Surdosage asymptomatique

Si le contexte le permet, une prise en charge ambulatoire est privilégiée.

Cependant, s'il existe des facteurs de risque hémorragique (âge, antécédent...), l'hospitalisation sera alors privilégiée. (104)

En fonction de l'INR cible et de l'INR mesuré, les mesures correctrices recommandées seront différentes. Elles sont regroupées dans le tableau suivant. (105)

Dans tous les cas, un contrôle de l'INR sera effectué le lendemain. Si l'INR reste supratherapeutique, les mesures correctrices restent les mêmes et doivent être reconduites.

INR mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)
$INR < 4$	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	x
$4 \leq INR < 6$	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq INR < 10$	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale ($\frac{1}{2}$ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Saut d'une prise Un avis spécialisé est recommandé pour discuter d'un traitement éventuel de 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale ($\frac{1}{2}$ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
$INR \geq 10$	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale ($\frac{1}{2}$ ampoule buvable forme adulte)	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandée

Tableau n° 17 : Mesures correctrices en cas de surdosage asymptomatique

• Hémorragies et traumatismes

Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessite une prise en charge hospitalière. L'abondance du saignement, la localisation (pouvant engager le pronostic vital), l'absence de contrôle par les moyens usuels, ou encore la nécessité d'une transfusion sont des critères de gravité.

Au contraire, pour une hémorragie considérée comme non grave, une prise en charge ambulatoire sera privilégiée, tout en cherchant la cause et à corriger ce surdosage.

Dans la cas d'un traumatisme crânien, une prise en charge hospitalière est systématique afin de surveiller la personne au minimum pendant 24 heures. Un scanner sera réalisé immédiatement en cas de présence de symptômes neurologiques, ou dans les 4 à 6 heures dans les cas contraires.

NB : Lors d'un traumatisme non crânien, la même attitude qu'une hémorragie non grave est à adopter suivant la nature et la gravité de l'hémorragie.

La reprise de l'AVK sera fonction du risque de récurrence hémorragique et de l'indication initiale de celui-ci.

• Saignement sous AOD

Il est important de faire préciser l'heure de la dernière prise et la dose utilisée par le patient. Avec les -xabans, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. Cette normalisation est d'autant plus longue que la fonction rénale est altérée. Une hémodialyse est envisageable.

La prise en charge des saignements repose sur des mesures non spécifiques adaptées à la situation clinique : compression mécanique, geste hémostatique, transfusions de culots globulaires ou plaquettaires, remplissage vasculaire.

NB : L'administration de charbon actif moins de deux heures après l'ingestion peut être envisagée pour limiter l'absorption digestive en cas de dernière prise récente de l'AOD. (106)

La décision de recourir à Praxbind® ou Ondexxya® doit prendre en compte la localisation et la gravité du saignement, la concentration plasmatique, la fonction rénale (surtout pour le dabigatran) ou encore le délai depuis la dernière prise.

Leur utilisation est complémentaire aux traitements de support non spécifiques pouvant suffire à prendre en charge certaines hémorragies.

NB : En cas de suspicion de surdosage sans saignement, du fait de la courte demi-vie des AOD, une simple surveillance du patient pendant quelques heures suffit généralement.

En cas d'hémorragie grave ou de chirurgie urgente chez un patient sous AOD, des dosages spécifiques peuvent être réalisés :

- Dosage de l'hémoclot thrombin inhibitor pour le dabigatran.
- Dosage de l'activité anti-Xa spécifique pour les inhibiteurs de ce facteur.

• Chirurgie et actes invasifs

Le risque hémorragique en peropératoire va dépendre du type de chirurgie pratiquée et des caractéristiques du patient. (107)

En cas de chirurgie **programmée** sous AOD, il est préférable d'interrompre le traitement pendant 24 heures avant une intervention entraînant un risque de saignement mineur. Si le risque est modéré ou majeur, l'interruption sera au minimum de 48 heures. Les délais seront prolongés en cas notamment de neurochirurgie intracrânienne, à très haut risque hémorragique.

NB : Pour le dabigatran, les patients à haut risque de saignement et ayant une fonction rénale altérée, ce délai doit être prolongé à 96 heures au minimum selon la proportion de l'insuffisance rénale.

La reprise du traitement peut avoir lieu 6 heures après la fin du geste invasif si la chirurgie était à faible risque et en l'absence de contre-indication.

Dans le cas contraire, en cas d'accident hémorragique peropératoire, la reprise du traitement est possible dès qu'une hémostase adéquate est obtenue, en général 24 à 72 heures après le geste et que l'état clinique du patient le permet.

En cas **d'intervention non programmée**, l'AOD doit être interrompu. Si cela est possible, il est préférable d'attendre 24 heures après la dernière prise, ou au minimum au moins 12 heures pour opérer.

En cas de geste invasif urgent, le recours à un agent de neutralisation peut être envisagé dans certaines situations mais ne doit pas être systématique.

Concernant les AVK, différents cas sont envisageables. (108)

Les actes responsables de saignements de faible intensité pouvant être contrôlés, peuvent être réalisés sans interrompre les AVK.

C'est notamment le cas pour :

- La chirurgie cutanée.
- La chirurgie de la cataracte.
- Les actes de rhumatologie à faible risque hémorragique.
- Certains actes de chirurgie bucco-dentaire.
- Certains actes d'endoscopie digestive.

Pour ces 3 derniers, le patient peut se référer aux sites suivants : www.rhumatologie.asso.fr ; www.societechirbuc.com ; www.sfed.org.

Cependant, certaines conditions sont nécessaires avant de pouvoir réaliser ces actes. Avant le geste, l'INR de contrôle doit être compris entre 2 et 3, et il doit y avoir une absence de risque médical associé telle que la prise d'un autre médicament interférant avec l'hémostase par exemple.

Au contraire, certains actes programmés nécessitent l'interruption des AVK. L'objectif au moment de l'intervention étant un INR < 1,5 ou < 1,2 en cas de neurochirurgie.

Arythmie complète par fibrillation auriculaire sans antécédent embolique Maladie thrombo-embolique veineuse à risque modéré	Tout type de valves mécaniques ACFA à risque embolique MTEV à haut risque*
Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine.	Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative.
Reprise des AVK dans les 24 à 48 heures ou si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé.	Reprise des AVK dans les 24 à 48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé.

Tableau n°18 : Recommandations en cas d'actes nécessitant l'interruption des AVK

**TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique. La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.*

Il y a 3 options possibles pour les héparines utilisées à dose curative en relais des AVK : héparine non fractionnée à la seringue électrique, HNF sous-cutanée (2 à 3 injections par jour) ou HBPM en sous-cutanée (2 injections par jour).

L'héparinothérapie ne doit pas être reprise avant la 6ème heure post-opératoire.

En cas **d'acte programmé**, le relais préopératoire est le suivant :

- Mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention :
Si l'INR est dans la zone thérapeutique, il y a un arrêt des AVK 4 à 5 jours avant l'intervention. L'introduction des héparines à dose curative se fait 48 heures après la dernière prise de Previscan® / Coumadine® ou 24 heures après la dernière prise de Sintrom®.
- Mesurer l'INR la veille de l'intervention :
Les patients ayant un INR > 1,5 reçoivent de la vitamine K per os à une dose de 5 mg.
- Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin : un INR de contrôle est réalisé le matin de l'opération.
- L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé 4 à 6 heures avant la chirurgie en cas d'HNF et 8 à 12 heures avant en cas d'HNF sous cutanée. La dernière dose d'HBPM doit avoir lieu 24 heures avant l'intervention.

Exemple : Relais préopératoire AVK-héparine en vue d'un acte chirurgical programmé.

INR déterminé 7 à 10 jours, dans la fourchette thérapeutique.

J-5 : Dernière prise de fluindione/ warfarine.

J-4 : Pas de prise d'AVK.

J-3 : Première dose d'HBPM curative sous-cutanée (SC) ou HNF SC le soir.

J-2 : HBPM 2 fois par jour SC ou HNF SC deux ou trois fois par jour.

J-1 : Hospitalisation.

HBPM à dose curative le matin de la veille de l'intervention ou HNF SC jusqu'au soir de la veille de l'intervention.

Ajustement de l'anti-coagulation en fonction du bilan biologique : si INR \geq 1,5 la veille de l'intervention, prise de 5 mg de vitamine K per os.

J0 : Chirurgie.

En cas de **chirurgie non programmée ou d'acte invasif urgent** à risque hémorragique, les recommandations sont les suivantes :

- Mesurer l'INR à l'admission du patient et administration de 5 mg de vitamine K.
- Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre l'INR cible de 1,2 ou 1,5 par la seule vitamine K, il y aura une administration de concentré de complexe prothrombinique (CCP).
- INR de contrôle avant l'intervention.
- Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 heures après l'intervention et la prise en charge post-opératoire sera la même que celle concernant les actes programmés.

4.6 Insuffisance hépatique

Le dabigatran possède un métabolisme hépatique partiel aboutissant à des métabolites actifs. En pratique, l'administration du dabigatran n'est pas recommandé dans cette population.

Concernant le rivaroxaban, il possède une élimination hépatique partielle et une accumulation est observée chez l'insuffisant hépatique.

En pratique, pour les patients cirrhotiques ayant une insuffisance hépatique non associée à une coagulopathie, Xarelto® peut être utilisé en chirurgie orthopédique majeure mais est contre-indiqué dans la FA et le traitement des TVP.

Cependant, chez les patients ayant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et un risque de saignement significatif, le Xarelto® est contre-indiqué. C'est également le cas pour Eliquis®. Ce dernier n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence chez ceux présentant une insuffisance légère ou modérée.

Pour les patients en insuffisance hépatique, ils auront une insuffisance de synthèse de facteurs de la coagulation. Il faudra adapter la dose des AVK selon les patients.

Nous allons à présent voir le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi de ces patients sous traitement anti-coagulant.

III. Le rôle du pharmacien d'officine

1. La loi HPST

Cette loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires a été promulguée le 21 juillet 2009 et publiée au journal officiel du 22 juillet. Elle a permis de donner un cadre et les moyens de construire la première convention métier et a ouvert la voie à de nouvelles missions comme l'éducation thérapeutique et les entretiens pharmaceutiques que nous allons voir en détail.

En effet, dans l'article 38 du titre II « accès de tous à des soins de qualité » et dans les conditions définies par le code de santé publique, les pharmaciens d'officine :

(109)

- Contribuent aux soins de premier recours.
- Participent à la coopération entre professionnels de santé.
- Participent à la mission de service public de la permanence des soins.
- Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé.
- Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients.
- Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur.
- Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médicaments destinés à en optimiser les effets.
- Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

2. L'éducation thérapeutique

Selon l'OMS, 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. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de la gestion de la maladie et de soutien psychosocial. Elle a pour but d'aider les patients ainsi que leurs familles à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants, et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie ». (110)

Cette ETP a été inscrite dans le CSP suite à la publication de la loi HPST du 21 juillet 2009 vue précédemment. (111)

L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. En effet, l'article R. 4235-2 du CSP précise que celui-ci doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. (112)

L'article L.5125-1-1A du CSP définit notamment les différentes missions du pharmacien d'officine :

- Contribuer aux soins de premiers recours.
- Effectuer certaines vaccinations.
- Participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients.

L'acquisition des compétences nécessaires pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient requiert une formation d'une durée minimale de quarante heures d'enseignements théoriques et pratiques. Il existe des formations universitaires ou des formations de DPC.(113)

Pour être efficace, l'ETP doit être réalisée par une équipe multi-professionnelle et interdisciplinaire. (114) L'ensemble des professionnels de santé (médecins, infirmiers, diététiciens, pharmaciens...) sont donc concernés et peuvent être impliqués à différents niveaux.

Cette éducation s'adresse à toute personne ayant une maladie chronique, quel que soit l'âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie. Elle peut également concerner l'entourage si le patient le souhaite. Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la maladie ou à tout autre moment de la maladie.

C'est un processus continu d'apprentissage et de soutien qui va permettre de comprendre les mécanismes de la maladie, le rôle des médicaments et des examens biologiques, la maîtrise des bons gestes techniques ou encore de reconnaître certains signes d'alerte et savoir quoi faire.

Les finalités spécifiques de cette éducation sont l'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins ainsi que l'acquisition de compétences d'adaptation afin de permettre au patient une meilleure gestion de la maladie et de son traitement au quotidien . (115)

L'éducation thérapeutique du patient se divise en 4 grandes étapes : le diagnostic éducatif, le contrat éducatif, le suivi éducatif et enfin l'évaluation.

2.1 Le diagnostic éducatif

Ce diagnostic nécessite un entretien ouvert où l'on va écouter le patient afin de mieux le connaître et l'aider à exprimer ses difficultés et ses besoins ainsi que d'identifier les obstacles qui lui permettront de prendre en charge sa pathologie.

C'est une relation qu'il faut créer entre le malade chronique et le soignant.

Lors de l'analyse du patient, il y a différentes dimensions à explorer :

- La dimension **bioclinique** « de quoi est atteint le patient » où on va estimer l'impact des traitements dans sa vie quotidienne.
- La dimension **socio-professionnelle** « que fait le patient » où l'on va apprécier son mode de vie.
- La dimension **cognitive** « que sait le patient » où l'on va rechercher les compétences de santé que le patient met en œuvre dans sa vie quotidienne.
- La dimension **psychoaffective** « qui est-il » afin de déterminer notamment s'il est dans le déni ou s'il veut se battre.
- La dimension **motivationnelle** « quel est son projet » où l'on va s'intéresser à ses projets à court terme.

Afin d'élaborer ce diagnostic éducatif, il existe beaucoup d'outils de communication : le guide d'entretien, le guide simplifié, le support d'entretien, des supports imagés, l'auto-questionnaire du patient. Il faut rechercher le document le plus adapté à la pathologie du patient.

Une fiche signalétique du malade sera établie et nous pourrons l'intégrer dans un groupe ou alors en séance individuelle.

2.2 Le contrat éducatif

Cette étape est également appelée « programme personnalisé d'éducation thérapeutique ». Elle va permettre de définir les objectifs, compétences réalisables et nécessaires au patient. On va signer un accord négocié avec ce patient et ce contrat est évolutif en fonction du temps c'est-à-dire que l'on doit être capable de revoir ces objectifs.

Il y a deux types de compétences que l'on va chercher à transmettre aux patients : les compétences d'auto-soins et les compétences d'adaptation.

Les compétences d'auto-soins se définissent de la manière suivante : (116)

- **Comprendre** son corps, sa maladie et les répercussions et **s'expliquer** les principes du traitement.
- **Repérer** les signes d'alerte, **analyser** une situation à risque, **mesurer** par exemple sa tension artérielle...
- **Faire face** et appliquer la conduite à tenir face à une crise, et savoir **décider** dans l'urgence.
- **Résoudre un problème thérapeutique** tel que ajuster un traitement, adapter les doses, prévenir les accidents ou encore aménager un mode de vie favorable à sa santé.
- **Pratiquer** les gestes (prise de pouls, gestes d'urgence), les techniques.
- **Adapter** sa thérapeutique à un autre contexte de vie, **réajuster** un traitement, **initier un auto-traitement**.
- **Apprendre à utiliser les ressources du système de soins** c'est-à-dire participer à la vie des associations de patients, savoir où et quand consulter.

Les compétences d'adaptation quant à elles sont les suivantes :

- Analyser les informations reçues sur la maladie et son traitement.
- Confronter ses besoins, solliciter l'aide de son entourage.
- Savoir faire valoir ses choix de santé (le patient va parfois poser ses conditions d'adhésion au traitement).
- Exprimer ses sentiments relatifs à la maladie et mettre en œuvre des conduites d'ajustement.
- Savoir informer, éduquer son entourage.
- Savoir rechercher de l'aide.
- Réussir à établir des liens entre sa maladie et son histoire de vie.

2.3 Le suivi éducatif

C'est lors de cette étape que nous allons évaluer les compétences du patient, planifier et mettre en œuvre les séances d'éducation.

Nous allons effectuer des entretiens individuels avec un patient d'une durée de 30 à 45 minutes ou collectifs par groupe de 5 à 10 personnes.

Le programme d'ETP doit prendre en compte l'âge, les difficultés d'apprentissages, le lieu de vie, le niveau culturel ainsi que le statut socio-économique des patients.

Avant la séance, un temps de préparation permet d'assurer les conditions favorisant un travail pédagogique avec les patients (aménagement de l'espace, connaissance du diagnostic éducatif de chaque participant).

Pendant la séance, nous allons structurer l'entretien en présentant les divers objectifs et les modalités pratiques de déroulement de la séance ainsi que la technique pédagogique choisie. Il est important que la pédagogie soit centrée sur le patient, cela va donner du sens à l'apprentissage. Il faut également prendre en compte les connaissances antérieures, les croyances... Au cours d'une séance collective, il faut prévoir un échange d'expériences, un système de questions-réponses entre les participants ainsi qu'une synthèse de la séance par l'un des participants (résumé des données importantes).

Un temps d'analyse à la préparation des prochaines séances est nécessaire après la séance. On se basera sur une auto-évaluation du déroulement de la séance ainsi qu'une transmission écrite d'informations sur les compétences abordées.

Les techniques pédagogiques utilisées sont multiples : technique du photo langage, étude de cas, table ronde, exposé interactif, brainstorming, travaux pratiques, jeu de rôle, témoignage documentaire, discussion de groupe, simulation à partir de l'analyse d'une situation, simulation de gestes et de techniques...

Au niveau des supports, il y aura à disposition soit des supports d'information tels que des affiches, des brochures ou alors des supports d'animation (classeur, bande audio, matériel de soin, ou encore des jeux). Il existe notamment des outils visuels afin d'améliorer la mémorisation des patients et leurs connaissances.

2.4 Evaluation individuelle

Cette dernière étape a pour but d'évaluer ce que le patient a retenu et s'il met ceci en application au quotidien. Une évaluation du programme, de sa conception, de son évaluation et des résultats aura lieu. L'évaluation individuelle aura pour but de vérifier les objectifs atteints, les compétences acquises, son adaptation à la maladie chronique et le point de vue du patient et de ses proches vis-à-vis de la mise en œuvre de ce programme. En sachant que cette évaluation va venir en complément de l'évaluation clinique du médecin.

Cette évaluation peut se faire directement après la séance ou plus tard, et peut se faire à la demande du patient. Cela va déboucher sur une actualisation du diagnostic éducatif du patient.

Afin d'évaluer les acquis du patient, on peut utiliser diverses méthodes : QCM, QROC, questions fermées vrai-faux, grilles d'évaluation, démonstration, questionnaire de satisfaction, de qualité de vie...

Ces programmes d'éducation thérapeutique sont conformes à un cahier des charges national et doivent obligatoirement être autorisés par les ARS pour être mis en œuvre au niveau local. (117)

3. Mise en place des entretiens pharmaceutiques

Plus d'un million de patients sont traités par anti-coagulants oraux chaque année. Le suivi de ces patients constitue un véritable enjeu de santé publique. Comme nous avons vu, la consommation d'AVK est responsable de plus de 17 000 hospitalisations et 4000 décès par an en France et constitue de ce fait la première cause de iatrogénie en France.

3.1 Convention nationale et avenants

La dernière convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine a été signée le 4 avril 2012 entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et les syndicats des pharmaciens (Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France, l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine et l'Union Nationale des Pharmacies de France). (118) (119)

Paru au Journal officiel du 6 mai 2012, elle est entrée en vigueur le 7 mai 2012. Elle marque une évolution du métier avec une ambition de revaloriser son rôle en santé publique et faire progresser la santé. (120)

Afin de promouvoir les missions de santé publique des pharmaciens, cette convention a pour objectif premier l'accompagnement des malades chroniques et la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse liée aux anti-coagulants oraux. Elle prévoit de confier de nouvelles missions d'accompagnement et de conseil auprès de patients chroniques. (121)

Cette convention définit notamment l'entretien pharmaceutique « comme l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient ».

Les patients atteints de maladies chroniques nécessitent une attention particulière. En partenariat avec l'Assurance Maladie, les pharmaciens peuvent proposer un accompagnement personnalisé dès lors qu'ils sont sous traitement au long cours. (122)

L'avenant n°1 à la convention nationale pharmaceutique relatif à l'accompagnement par les pharmaciens des patients traités par anti-coagulants oraux est paru au Journal officiel du 27 juin 2013. Celui-ci précise les modalités de mise en place de ces entretiens et la parution de ce texte a marqué le coup d'envoi de cette nouvelle mission rémunérée pour les pharmaciens.

NB : Afin de répondre aux exigences de la CNIL en matière d'information des personnes concernées, une mention d'information sur la mise en œuvre du dispositif d'accompagnement doit être affichée dans les officines. (123) (Annexe 15)

L'avenant prévoit également la mise à disposition de supports d'accompagnement à disposition des pharmaciens tels qu'un guide d'accompagnement pour bien mener l'entretien ainsi qu'une fiche de suivi de l'entretien permettant d'assurer la traçabilité et le suivi de ces entretiens. (124)

L'absence de suivi biologique du patient sous AOD appelle à une vigilance renforcée sur les risques induits notamment pour les patients fragilisés. C'est pourquoi, depuis le 28 juin 2016, **l'avenant n°8** à la convention nationale pharmaceutique publié au Journal Officiel permet une extension de ces entretiens pharmaceutiques aux patients sous anti-coagulants oraux directs. Il y a également un guide d'accompagnement des patients sous AOD et une fiche de suivi de ces entretiens. (125)

Cet avenant modifie également les modalités de suivi des patients : le dispositif comprend désormais deux entretiens au minimum la première année de l'adhésion du patient puis au moins un entretien les années suivantes et tout ceci, complété par au moins deux évaluations de l'observance du patient. (126)

L'avenant n°11 à la convention pharmaceutique publié au Journal officiel le 16 décembre 2017 a de nouveau modifié le déroulement et la rémunération des entretiens pharmaceutiques. (127)

- Durant l'année, un entretien d'évaluation aura lieu afin d'apprécier le degré d'accompagnement nécessaire au patient ainsi qu'au minimum deux entretiens thématiques (observance, suivi biologique, effets du traitement, vie quotidienne et alimentation). La rémunération est de 50 euros lors de la première année d'adhésion.
- Les années suivantes, il faudra réaliser au minimum 2 entretiens thématiques et la rémunération est de 30 euros.

3.2 Patients éligibles et adhésion

Ce n'est pas obligatoire, il ne s'applique qu'aux patients désirant participer à ce programme et ceci est totalement gratuit et confidentiel.

L'objectif de ces entretiens est de renforcer l'information du patient vis-à-vis de son traitement, d'améliorer l'observance pour améliorer l'efficacité et également leur qualité de vie.

Tous les patients ne sont pas éligibles à ces entretiens. En effet, cela concerne que les patients majeurs, chroniques, sous traitement au long cours par AVK ou AOD pour une durée consécutive, prévisible ou effective, supérieure ou égale à 6 mois. Cela représente environ 70 patients par pharmacie si l'on rapporte cela au nombre de patients suivants un traitement anti-coagulant oral. (128)

Le patient reçoit un bulletin d'adhésion de l'Assurance Maladie pour participer à un entretien. (Annexe 16) La demande peut également se faire directement au comptoir par exemple par le pharmacien au patient s'il ressent que cela pourrait aider le patient et être bénéfique.

Le pharmacien doit obligatoirement recueillir le consentement du patient et déclarer ces entretiens sur le site de l'Assurance Maladie dans l'espace professionnel. Il doit recueillir la signature du patient sur le bulletin d'adhésion afin d'attester de son consentement. Il faut savoir que le patient est libre de choisir le pharmacien qui le suit et de retirer son consentement à tout moment. Le pharmacien doit également signer ce document qui doit être établi en deux exemplaires, dont l'un est remis au patient et l'autre sera conservé par le pharmacien.

L'adhésion et la déclaration se fait en ligne via « Amelipro » qui est l'espace des professionnels de santé de l'Assurance Maladie. Nous retrouvons un volet « accompagnement AVK » et « accompagnement AOD ».

La fréquence et le nombre d'entretiens sont à adapter en fonction du besoin d'accompagnement du patient. Néanmoins, ce dispositif prévoit au minimum 2 entretiens par an et par patient.

3.3 Guides d'accompagnement

Afin d'aider le pharmacien dans cette mission, un guide d'accompagnement qui précise les notions à aborder lors de l'entretien et une fiche de suivi de l'entretien ont été élaborés à partir des référentiels de l'ANSM.

L'avenant n°1 prévoit que le pharmacien remette au patient le carnet d'information et de suivi du traitement par AVK que nous avons vu précédemment. (129)

Tous les documents sont disponibles sur le site de l'Assurance Maladie, du Cespharm et de l'USPO.

Un nouveau guide interactif validé par la HAS et regroupant l'ensemble de ces supports dans un seul outil est disponible depuis 2019 sur le site de l'Assurance Maladie. Il contient les éléments concernant l'accompagnement pharmaceutique d'un patient chronique et les formulaires des différents entretiens. C'est avec ce guide que j'ai effectué mes entretiens.

3.4 Déroulement des entretiens

Ces entretiens sont l'occasion de renforcer le rôle de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients, de mettre en avant son expertise du médicament et également d'aider le patient à adhérer à son traitement. (130)

L'entretien se déroule sous la forme d'un rendez-vous entre le patient et le pharmacien et dure en moyenne 20 minutes. C'est un moment d'échange privilégié qui peut avoir lieu soit à l'officine ou en établissement de santé. Il ne faut surtout pas que ce soit un monologue du pharmacien, il faut faire parler le patient et entamer le dialogue durant lequel le pharmacien va recueillir des informations, et conseiller le patient sur différents points pour l'aider au mieux dans la prise en charge de son traitement. (131)

Le pharmacien (titulaire ou adjoint) s'engage à être formé et mettre à niveau ses connaissances sur les anti-coagulants et d'assurer la confidentialité de l'entretien. En effet, selon l'article 8 de la convention nationale, tout pharmacien doit aménager au sein de son officine un espace de confidentialité où il peut recevoir isolément les patients. Cet espace est réputé adapté dès lors qu'il permet un dialogue entre le pharmacien et le patient en toute confidentialité.

En dehors de l'entretien d'évaluation, ils sont divisés en plusieurs entretiens thématiques qui vont aborder les points principaux suivants : le principe du traitement, l'importance de la surveillance biologique, les signes évocateurs d'un sous-dosage ou surdosage, l'observance, les interactions médicamenteuses ou encore la vie quotidienne et l'alimentation.

Plusieurs notions doivent être abordées durant l'entretien et il faut ajuster le niveau d'information en fonction de la compréhension du patient. Le pharmacien va ainsi pouvoir conseiller sur le bon usage de l'anti-coagulant notamment les modalités de prise, la conduite à tenir en cas d'oubli, l'importance de l'INR, les médicaments à éviter, les précautions dans la vie quotidienne...

Une conclusion est faite à chaque étape, permettant ainsi d'apprécier les notions acquises et celles nécessitant un appui complémentaire.

L'appréciation de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon 3 niveaux : A : Acquis ; PA : Partiellement Acquis ; NA : Non Acquis.

Le pharmacien va ainsi considérer qu'une notion est :

- « Acquis » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient et que celui-ci est capable de la restituer avec ses propres termes et de la mettre en pratique.
- « Partiellement acquise » dès lors qu'il a des connaissances incomplètes ou imprécises.
- « Non acquise » dès lors que le patient ne sait rien sur ce sujet.

Certaines questions sont plus fermées et nécessite juste oui ou non comme réponse.

Lors de la prise de RDV, il faudra demander au patient d'apporter son carnet de suivi AVK et le pharmacien s'assure de l'existence d'un DP ouvert et actif.

3.4.1 Entretien d'évaluation

Que ce soit pour un patient sous AVK ou AOD, cet entretien va permettre de recueillir les informations générales du patient, d'évaluer l'appropriation du traitement et son observance. Nous pourrons ainsi définir le programme d'entretiens thématiques nécessaire au patient.

Les informations générales recueillies sont les suivantes :

- Nom, prénom, âge, poids, numéro de sécurité sociale, régime d'affiliation, adresse, nom du médecin traitant.
- Anti-coagulant prescrit et la posologie, le début du traitement et le prescripteur, les autres médicaments prescrits au long cours et autres médicaments ou compléments alimentaires consommés, l'historique de la prescription de l'anti-coagulant.
- La vérification d'absence de contre-indication, l'identification des difficultés motrices, sensorielles ou cognitives, les habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement et pour finir si le patient possède ou non son carnet de suivi ou sa carte de surveillance.

Il y aura en plus pour les patients sous AVK le laboratoire qui dose l'INR.

Ensuite, nous retrouvons des notions générales sur le traitement AVK où nous allons aborder le rôle de l'anti-coagulant prescrit, la notion de marge thérapeutique étroite, la posologie prescrite.

- Comment le patient vit-il globalement son traitement ?
- Sait-il à quoi sert son traitement ?
- Le patient sait-il pourquoi lui a été prescrit ? Si oui, est-il capable de restituer en termes simples l'indication thérapeutique ?
- Sait-il que son traitement présente certains risques et peut-il les indiquer ?
- Sait-il que son traitement requiert une surveillance biologique ? Cette question est spécifique aux entretiens AVK.
- Le patient connaît-il la dose prescrite par son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?
- Connait-il la posologie prescrite par son médecin ?

Nous allons ensuite aborder l'horaire d'administration à respecter, la conduite à tenir en cas d'oubli.

- 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 ?

Pour les patients sous AOD et plus spécifiquement sous Xarelto® 15 et 20mg, une question supplémentaire sera posée au patient : le patient sait-il qu'il doit être pris avec des aliments ?

- Le patient oublie-t-il parfois son traitement ? Sait-il quoi faire en cas d'oubli d'une dose ?
- Le patient sait-il qu'il est important de noter les prise sur son carnet de suivi ? De noter tout oubli éventuel dans son carnet de suivi ?
- Quels autres professionnels de santé voit-il en dehors du pharmacien et de son médecin ?
- Leur présente-t-il sa carte « je prends un traitement par AVK/ AOD » ?
- Sait-il qu'il doit informer son médecin de toute intervention médicale même bénigne (petite chirurgie, extraction de dent) et de tout changement de situation (grossesse..) ?

A la fin de cet entretien, nous allons faire le bilan afin de déterminer l'accompagnement à mettre en place. Il faut toujours penser à demander au patient s'il a des questions. C'est un temps d'échange où il faut voir avec le patient s'il a des questions complémentaires à propos de ce que nous venons de voir ou d'autres notions qu'il voudrait aborder plus profondément.

Nous allons définir avec lui les prochains rendez-vous qui seront plus spécifiques et axés sur une thématique en particulier. Nous pouvons remettre le plan d'accompagnement concernant les prochains entretiens au patient avec les dates de rendez-vous et également le nom du pharmacien. (Annexe 17)

3.4.2 Les effets du traitement et signes évocateurs d'un dosage inadapté

Les objectifs de cet entretien sont d'informer le patient sur les différentes interactions médicamenteuses, de lui expliquer le mode d'action de son traitement ainsi que de l'informer sur l'importance de la surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'un sous-dosage ou d'un surdosage.

Les signes évocateurs sont détaillés dans la dernière partie. (III.5.9)

Il est important d'informer le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants, un avis médical urgent est nécessaire.

Les questions sont les suivantes :

- Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un surdosage et la conduite à tenir ?
- A-t-il déjà ressenti certains de ces signes ? Si oui, lesquels et qu'a t-il fait ?

- Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un sous-dosage et la conduite à tenir ?

Il est important de s'assurer que le patient ne s'expose pas à des interactions médicamenteuses. La règle consiste en effet à ne jamais prendre de médicaments qui n'aient été prescrits par un médecin ou conseillés par un pharmacien ni un autre médicament de sa propre initiative.

- Le patient prend-il d'autres traitements que son AVK / AOD ? Si oui, lesquels ?
- 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 ?
- Pour le pharmacien, avez-vous repéré des interactions médicamenteuses ?
- Le patient connaît-il les médicaments qui sont contre-indiqués avec son traitement ?
- Peut-il citer des médicaments d'usage courant contre indiqués avec son traitement ?
- Sait-il que toute injection intra-musculaire est contre-indiquée lors d'un traitement anti-coagulant ?

3.4.3 L'observance

L'observance du patient au traitement par AVK, est particulièrement importante en raison de leur marge thérapeutique étroite. Lors de cet entretien, nous allons évaluer l'adhésion et l'observance du traitement par le patient à l'aide du questionnaire de GIRERD. Il comporte 6 questions :

- Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?
- Avez-vous déjà été en panne de médicament ?
- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que vous avez parfois l'impression qu'il vous fait plus de mal que de bien ?

- Pensez-vous que vous avez trop de médicaments à prendre ?

Chaque réponse négative vaut un point. L'observance est appréciée telle que :

- Un score égal à 6 est signe d'une bonne observance.
- Un score égal à 4 ou 5 est signe d'une faible observance.
- Un score inférieur ou égal à 3 est signe de non observance.

Nous allons sensibiliser le patient sur l'importance de cette observance et l'informer des risques en cas de mauvaise observance. En fonction des réponses aux questions, on peut également trouver les causes possibles de cette mauvaise observance et voir comment on peut aider le patient à améliorer cela.

D'autres questions sont retrouvées à côté de ce questionnaire, notamment sur l'oubli de prise :

- Le patient a-t-il pris conscience de l'importance de l'observance ?
- Le patient connaît-il les risques en cas d'oubli ?
- Sait-il quoi faire s'il oublie une dose ?

3.4.4 La surveillance biologique

Concernant les patients sous AVK, nous allons définir les notions d'INR, d'INR cible et sensibiliser le patient à l'importance de cette surveillance et aux bonnes pratiques de contrôle de l'INR avec notamment le rythme et les horaires de contrôle. (Annexe 18)

- Le patient connaît-il la valeur de son INR cible ? Quelle est-elle ?
- 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 ?

Le pharmacien doit vérifier que le patient dispose bien du calendrier de suivi de son INR.

- Le patient sait-il pourquoi il doit faire sa prise de sang pour le dosage de l'INR le matin (transmission au médecin) ?
- Sait-il pourquoi il faut transmettre les résultats de son INR le jour même à son médecin ?

- Note-t-il systématiquement les résultats de son INR dans son carnet de suivi ?
- Connait-il les risques si l'INR sort de la fourchette acceptable et pourquoi faut-il appeler son médecin si c'est le cas ?
- Quelle est la fréquence de contrôle de l'INR du patient ?

Pour les patients sous AOD, la surveillance ne se fait pas via le dosage de l'INR mais par un suivi de la fonction rénale et de l'hémoglobine. Pour ces patients, nous allons informer le patient sur l'importance du suivi biologique ainsi que l'importance de l'apparition de signes ou de situations à risque.

- Le patient sait-il que sa fonction rénale doit être évaluée au moins une fois par an et pourquoi ?

La fonction rénale doit être surveillée plus fréquemment dans certaines situations à risque notamment chez des patients fragilisés et lors de situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée (déshydratation, hypovolémie..)

- Connait-il les situations cliniques qui peuvent être associées à une fonction rénale altérée ?
- Sait-il s'il est considéré comme fragile et pourquoi ?
- Boit-il régulièrement, sans attendre d'avoir soif, notamment l'été, surtout en cas de chaleur ou de diarrhée ?
- Le patient sait-il que son taux d'hémoglobine doit être surveillé au moins une fois par an et pourquoi ?

3.4.5 Vie quotidienne et alimentation

Nous allons revoir avec le patient les précautions quotidiennes liées au traitement par AVK, et aborder les points de vigilance à aborder concernant l'alimentation.

- Le patient connaît-il les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique dans sa vie de tous les jours ? Peut-il au moins en citer 3 ?
- Le patient connaît-il les règles à suivre en matière d'alimentation et les principaux aliments riches en vitamine K ?

- 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 à son pharmacie ?
- Le patient est-il suivi par d'autres professionnels de santé en dehors de son médecin ou de son pharmacien ? Lesquels ?
- Prévient-il chaque fois les professionnels de santé qu'il consulte qu'il est sous AVK/ AOD ?
- Leur présente-t-il toujours sa carte AVK/ AOD ?
- Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale ou changement dans sa situation ?

Pour les patients sous AOD, il n'y a pas d'interaction avec l'alimentation. Nous allons en plus voir avec le patient les précautions quotidiennes à prendre concernant notamment le poids qui est un facteur de risque de saignement.

- Le patient connaît-il son poids et sait-il pourquoi il faut le surveiller s'il pèse moins de 50kg (pour le dabigatran) ou 60kg (pour les xabans) ?
- Alerte-t-il bien son médecin en cas de perte de poids ?

Un faible poids est un facteur de risque de saignement dont il faut tenir compte. Ces patients doivent surveiller leur poids et alerter le médecin en cas d'amaigrissement.

A la suite de chaque entretien, le pharmacien va pouvoir faire une conclusion et rappeler au patient le prochain rendez-vous.

Une fois tous les entretiens dont le patient a besoin effectués, une synthèse des conclusions du patient sera faite.

Un accompagnant peut être présent lors de l'entretien si le patient le souhaite. En cas de besoin, il est possible de prendre contact avec le prescripteur mais le patient doit donner son accord.

3.4.6 Entretien AVK de Madame X

Madame X, âgée de 72 ans et pesant 85 kilos, est sous Coumadine® à une posologie de 3 mg par jour depuis une dizaine d'années suite à une arythmie.

Elle prend d'autres traitements au long cours tels que :

- Aspirine protect 100mg
- Triatec® 10mg
- Prestole®
- Hemigoxine native®
- Glucophage® 1000mg
- Cortancyl® 8mg
- Zyloric® 200mg
- Tahor® 10mg
- Inexium® 20mg
- Victoza® & Insuline Novorapid®
- Cardensiel® 10mg
- L-Thyroxin® 75 microgrammes

Concernant son mode de vie, Mme X ne fume pas, consomme de l'alcool que très occasionnellement et n'a pas d'activité particulière à risque vis-à-vis de son traitement. Elle vit avec son mari qui est également sous traitement anti-coagulant (Previscan®), et ne reçoit aucune aide extérieure.

Elle vit plutôt bien son traitement anti-vitamine K, et a notamment une bonne observance (5/6 au questionnaire de GIRERD) concernant celui-ci et tous ses traitements en général malgré que selon elle, elle a trop de médicaments à prendre mais « elle n'a pas le choix ». Elle a notamment beaucoup de cortisone à prendre du fait de ses crises de rhumatisme qui la font beaucoup souffrir étant donné qu'elle ne peut pas s'en passer.

La patiente se fait suivre dans le même centre hospitalier pour tous les spécialistes qu'elle consulte, ils sont bien au courant de son traitement. Elle possède son carnet de suivi où elle note bien tous les résultats de ses INR, le sien devant être compris entre 2 et 3.

Elle se rend au laboratoire tous les mois et sait adapter sa posologie si celui-ci est trop faible ou trop élevé, après appel avec son médecin bien entendu. Mais elle gère très bien cette surveillance biologique.

A noter que Mme X a déjà eu un INR à 8, elle a fort heureusement bien été prise en charge. De plus, la semaine de notre entretien, son INR étant monté à 4,87, elle a refait un dosage quelques jours plus tard. Elle pense également que le fait d'augmenter, diminuer sans cesse ses doses de cortisone joue sur ses INR.

Concernant son auto-médication, la patiente ne prend que si besoin du Doliprane® tout en restant dans les doses maximales à ne pas dépasser. Elle est consciente des interactions de son traitement avec notamment l'aspirine à forte dose et le millepertuis à ne pas consommer avec son traitement.

Lors des voyages, elle prend toutes les précautions nécessaires notamment prendre son ordonnance avec elle, tout le traitement nécessaire voire un peu plus, ainsi que son carnet de suivi et sa carte de traitement AVK.

Le plus gros problème pour Madame X, ce sont les interactions avec l'alimentation. Pour elle, rien n'est clair, elle ne sait pas vraiment ce qu'elle peut ou ne pas consommer avec son traitement AVK. Je lui ai donc rappelé qu'aucun aliment n'était interdit mais qu'il ne devait pas y avoir d'excès, cela doit rester occasionnel si elle doit consommer des aliments riches en vitamine K.

En conclusion, Madame X n'a pas de questions particulières et pour ma part, beaucoup de choses sont acquises et elle gère bien son traitement et tout ce qui en découle.

Il y a cependant quelques points dont j'ai du lui faire part lors de notre entretien, notamment :

- La contre indication de toute injection intra-musculaire avec son traitement anti-coagulant.
- Le délai lors de l'oubli d'une prise de son comprimé.

En effet, elle ne le savait pas et si elle avait exceptionnellement oublié de le prendre, elle reprenait normalement son traitement le lendemain soir.

- Concernant l'alimentation, je lui ai remis un tableau avec les aliments pauvres, moyennement ou riches en vitamine K pour qu'elle puisse s'y retrouver.

Madame X n'a pas souhaité que je fasse part de cet entretien à son médecin traitant et préfère que cela reste entre nous.

A l'avenir, je pense qu'il serait bien de refaire un point pour vérifier si Madame X reste toujours observante. Et pour finir, refaire un point sur les choses partiellement acquises concernant les effets du traitement et notamment les signes de sous-dosage, surdosage et les conduites à tenir.

3.4.7 Entretien AOD de Madame Z

Madame Z, âgée de 87 ans, et pesant 72 kilos était initialement sous Pradaxa® à une posologie de 110 mg matin et soir. Suite à un AVC en septembre 2017, elle est actuellement sous Pradaxa® à une posologie de 150 mg matin et soir.

Elle prend d'autres traitements au long cours tels que :

- Levothyrox® 100 µg
- Lasilix® 20 mg
- Zyloric® 200 mg
- Tenormine® 50 mg
- Seroplex® 10 mg
- Dafalgan® 500 mg

Concernant son mode de vie, elle ne fume pas, ne boit pas et n'a pas de déficiences motrices ni d'activités à risque vis-à-vis de son traitement. Elle vit avec son mari, elle n'a pas d'aide extérieure particulière mais c'est sa fille qui prépare son pilulier chaque semaine.

Elle vit globalement bien son traitement anti-coagulant. Elle sait à quel dosage et pourquoi il lui a été prescrit et elle sait qu'il présente des risques hémorragiques.

Elle a conscience de l'importance de l'observance mais il est déjà arrivé qu'elle prenne son traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ou qu'elle oublie de le prendre parce que sa mémoire lui a fait défaut (4/6 au questionnaire de GIRERD).

Elle sait qu'il ne faut pas doubler la dose si elle a oublié de prendre son traitement mais elle ne sait pas le délai dont elle dispose pour prendre son médicament oublié. Je lui ai donc rappelé celui-ci.

En dehors de son médecin et de son pharmacien, elle voit entre autre son infirmière et son cardiologue. Elle prévient bien chaque professionnel de santé qu'elle est sous AOD. Cependant, elle m'a fait part qu'elle n'avait pas de carte de surveillance AOD. Je lui ai donc indiqué où elle pouvait la trouver étant donné qu'il est indispensable qu'elle l'ait en permanence sur elle. Elle doit aussi la présenter aux professionnels de santé qu'elle rencontre.

Concernant l'auto-médication, Madame Z ne prend aucun médicament sans avis médical et elle sait également qu'elle ne doit pas prendre de compléments, huiles essentielles... sans en parler à son médecin ou son pharmacien. Ceci est un bon point. Cependant, elle ne connaît pas les médicaments qui sont contre-indiqués avec son traitement.

Madame Z gère particulièrement bien son traitement mais il y a tout de même quelques points non acquis notamment sur le suivi. Il va falloir revoir plus en détail le suivi de la fonction rénale, de l'hémoglobine et des situations à risque comme la perte de poids. Madame Z a plutôt tendance à prendre du poids.

Les signes évocateurs d'un sous-dosage ou d'un surdosage ainsi que la conduite à tenir seront des points à revoir étant donné que ces notions ne sont pas acquises et que celles-ci sont fondamentales. Je lui ai également rappelé que toute injection intra-musculaire était contre-indiquée avec son traitement.

En conclusion, Madame Z n'a pas de questions particulières et elle n'a pas souhaité que je fasse part de cet entretien à son médecin traitant.

A l'avenir, une fois que la situation actuelle sera derrière nous, je pense qu'il serait bien de voir avec elle les contre-indications de son traitement afin d'éviter toute interaction médicamenteuse. De plus, il faudrait approfondir avec elle tout ce qui concerne le suivi et également les signes de sous-dosage et de surdosage. Enfin, il faudra également refaire un point sur son observance et vérifier qu'elle ne diminue pas.

Exceptionnellement, j'ai décidé de réaliser l'ensemble des entretiens pour chaque patient en un seul entretien global afin d'éviter aux patients de revenir au vue de la situation actuelle. Cela m'a permis de voir sur quels points il faudra accentuer lors des prochains entretiens.

3.5 Rémunération

Le pharmacien bénéficie d'une rémunération forfaitaire sur objectif dès lors qu'il réalise au moins 2 entretiens pharmaceutiques 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.

Dans un premier temps, cette rémunération fixée par la convention était de 40 euros par an et par patient. Cette rémunération est passée à 50 euros depuis le 1er janvier 2018. (132)

Le versement de cette rémunération est effectuée au cours du premier trimestre de l'année n+1 sur la base des entretiens réalisées au cours de l'année n et déclarés par le pharmacien.

L'accompagnement à partir de l'année n+1 et les années suivantes donnera lieu à une rémunération de 30 euros par an et par patient. Cette rémunération intervient au cours du début du second semestre n+1.

A noter que la rémunération perçue pour un patient est bien sûr limitée à une seule officine pour une année civile.

Plus de deux tiers des entretiens réalisés en 2016 n'ont pas été rémunérés aux pharmaciens. En cause, un non respect des critères d'éligibilité (patients non chroniques ou non traités par AVK/AOD), la non réalisation du minimum des 2 entretiens, ou encore des difficultés d'identification du malade (numéro de sécurité sociale invalide). (133) (134)

Du fait du non paiement d'un grand nombre d'entretiens, l'USPO a demandé que les entretiens réalisés en 2018 toujours impayés soient réglés immédiatement.

La saisie des données de ces entretiens ne sera plus réalisée sur la plateforme « Amelipro » mais un code acte est envisagé par l'Assurance Maladie pour chaque étape réalisée afin que les entretiens soient payés à l'acte. La pharmacie sera ainsi payée immédiatement après avoir finalisé les différentes étapes. Cela permettra ainsi d'identifier les dossiers payés ou en incident. (135)

En effet, les syndicats ont obtenu la suppression de la rémunération sous ROSP pour les entretiens en octobre dernier. Tous les entretiens font désormais l'objet d'un paiement sur facture « au fil de l'eau » et donc d'un paiement des entretiens à la fin du parcours de soins. Les pharmaciens seront payés 4 jours après envoi de la facture.

Chaque catégorie d'entretien sera dotée d'un code traceur qui permettra de codifier l'acte et l'inscription du patient se fera dès le premier entretien.

Ce nouveau mode de facturation doit être mis en place en septembre 2020, et il restera ensuite la création des codes de ces actes. (136) (137)

Cette rémunération à l'acte permettrait ainsi une rémunération plus simple, rapide afin d'inciter le maximum d'officines à réaliser ces entretiens. (138)

3.6 Bilan de l'Assurance Maladie

Plus d'un an après la mise en place de ces entretiens, les premiers chiffres publiés par l'Assurance Maladie ont montré une satisfaction globale des pharmaciens et des patients. (139) (140)

Depuis juin 2013, les premiers résultats ont indiqué :

- 63% des officines ont mis en place ce dispositif.
- 153 375 adhésions.
- 161 110 entretiens.
- Les pharmaciens estiment que ce programme est positif (note de 6,8/10) c'est-à-dire qu'ils permettent d'améliorer les connaissances sur le traitement, d'améliorer leurs relations avec les patients et que cela s'inscrit pleinement dans leurs missions.
- La majorité des patients a pris conscience de l'importance du suivi et de la surveillance des INR et le traitement est mieux compris. Les patients ont quant à eux attribué 8,7/10 à ce dispositif.
- Au final, 92% des pharmaciens et patients ayant mené ou bénéficié des entretiens souhaitent que ce dispositif soit reconduit. (141)

Cette nouvelle mission a rencontré du succès mais s'est peu à peu essouffée, avec une perte de vitesse de ces entretiens à la fin du second semestre 2014.

En 2016, il n'y avait plus que 9268 patients inscrits contre 14775 inscriptions en 2015. En cause notamment des outils peu adaptés, des retards de paiement qui ont eu pour effet de démotiver les pharmaciens.

Pour les AOD, ils représentaient 5918 adhésions fin 2016.

Cependant, une enquête de l'USPO de juin 2015 a permis d'établir un retour positif des pharmaciens concernant cette mission. En effet :

- 80% des pharmaciens ont réalisé au moins un entretien entre 2013 et 2015.
- 88% estiment que ces entretiens améliorent le suivi et l'observance.
- 96% estiment que ces entretiens améliorent la connaissance des patients sur leur traitement.
- 89% estiment que ces entretiens améliorent les relations avec leurs patients.

L'USPO donne également quelques conseils pour valoriser les compétences du pharmacien vis-à-vis de ces entretiens. (142)

- Si les patients ne veulent pas y adhérer, il ne faut pas les forcer. Nous pouvons éventuellement leur laisser un support d'information pour qu'ils puissent y réfléchir. (Annexe 19)
- Concernant le fait que cette mission prenne du temps, il faut s'appuyer sur son équipe et organiser une formation interne à l'officine.
- Si les médecins s'y opposent, il faut informer les médecins les plus proches que l'on envisage de proposer ces entretiens et également demander leur avis concernant le retour du partage d'informations.

4. Enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine

4.1 La démarche

Afin d'obtenir l'avis et le ressenti des pharmaciens d'officine sur les entretiens pharmaceutiques, j'ai décidé de réaliser un questionnaire. Il était destiné aux pharmaciens d'officine des Hauts-de-France. J'ai contacté Mr Tessier afin de le déclarer conformément à la loi avant de pouvoir le diffuser.

Il a été diffusé par mail à une centaine de pharmacies, puis sur le réseau social Facebook notamment sur 2 groupes regroupant des pharmaciens et également sur la page du Moniteur des pharmacies. Ceci a été réalisé durant les mois de mars et avril 2020.

4.2 Le questionnaire

Dans le cadre de ma thèse sur le suivi des patients sous anti-coagulants oraux, je réalise une petite enquête concernant les entretiens pharmaceutiques. Je sollicite l'avis des pharmaciens d'officine des Hauts de France afin de répondre à ce questionnaire. Aucun avantage ou risque n'est prévu pour cette étude et le seul inconvénient est le temps que vous voudrez bien y consacrer.

L'ensemble des données recueillies seront traitées de façon anonyme.

Conformément à la loi du [6 janvier 1978](#) relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, ce traitement fait l'objet de la déclaration n° 2020-51 au registre des traitements de l'université de Lille.

Je vous remercie par avance pour l'attention que vous y porterez.

Il a été réalisé avec Lime Survey et comporte 12 questions ainsi qu'une partie « commentaires »

Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine

Question 1 : Votre pharmacie est-elle située :

En milieu rural En milieu urbain En milieu semi-urbain

Question 2 : Combien avez-vous de patients sous anti-coagulants oraux (AVK/AOD) ?

Moins de 30 Entre 30 et 50 Plus de 50

Question 3 : Combien d'entretiens avez vous effectué depuis la mise en place de ce dispositif ?

Moins de 10 Entre 10 et 20 Plus de 20

Question 4 : Combien de temps dure en moyenne vos entretiens ?

Moins de 20 minutes Entre 20 et 30 minutes Plus de 30 minutes

Question 5 : Trouvez-vous que ce dispositif renforce les missions de santé publique des pharmaciens ? Oui Non

Question 6 : Pensez-vous que la rémunération est trop faible vis-à-vis du temps imparti ? Oui Non

Question 7 : Avez-vous eu des difficultés ou des refus de certains patients pour participer à ces entretiens ? Oui Non

Question 8 : Vos patients ont-ils jugés ces entretiens utiles afin d'améliorer ou conforter leurs connaissances vis-à-vis de leur traitement ? Oui Non

Question 9 : Avez-vous effectué la totalité des entretiens pour chaque patient (au moins 2/an) ? Oui Non

Question 10 : Avez-vous suivi une formation ? Oui Non

Question 11 : Prenez-vous le temps de contacter le médecin à la suite de ces entretiens ? Oui Non

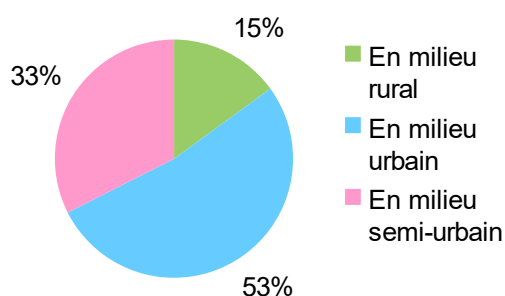
Question 12 : Pensez-vous qu'il serait utile de développer cette mission à d'autres pathologies chroniques ? Oui Non

Commentaires : ...

4.3 Résultats de l'enquête

Au vue de la situation pendant laquelle mon questionnaire a été diffusé (Covid-19), je n'ai reçu que 40 réponses. Les résultats suivants ne seront donc pas significatifs mais je tenais tout de même à les présenter.

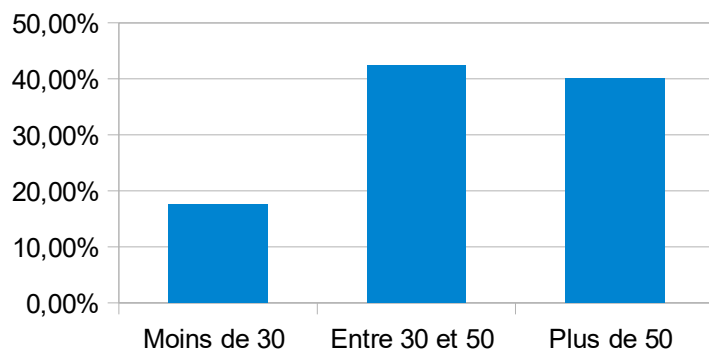
Question n°1 :



Nous pouvons voir que plus de la moitié des pharmaciens ayant répondu se situent en milieu urbain.

Figure n°15 : Pourcentage concernant le lieu d'activité des pharmaciens répondants

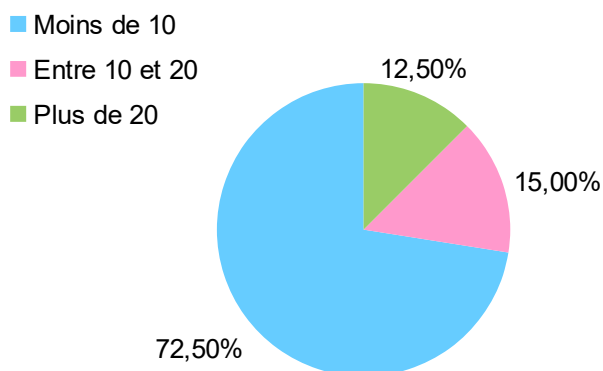
Question n°2 :



La grande majorité des officines comportent au minimum 30 patients sous anti-coagulants oraux tandis que moins de 20% en compte moins de 30.

Figure n°16 : Pourcentage vis-à-vis du nombre de patients sous anti-coagulants oraux

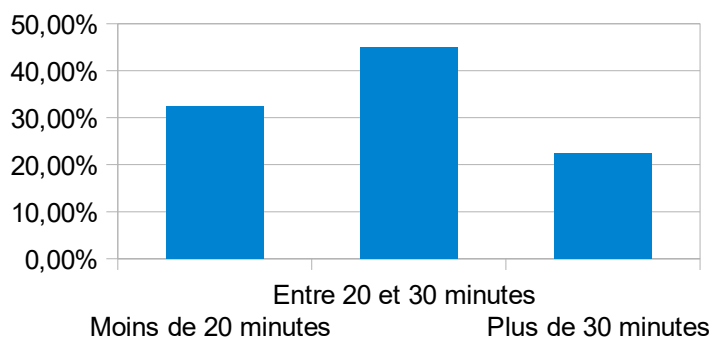
Question n°3 :



Nous pouvons voir que quasiment les $\frac{3}{4}$ des pharmaciens répondants ont effectué moins de dix entretiens depuis la mise en place du dispositif.

Figure n°17 : Pourcentage selon le nombre d'entretiens effectués

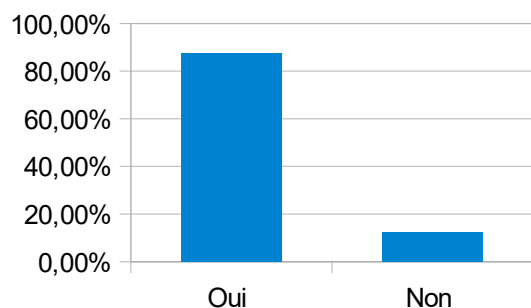
Question n°4 :



Pour quasiment la moitié des répondants, la durée de l'entretien est estimée entre 20 et 30 minutes.

Figure n°18 : Pourcentage concernant la durée des entretiens

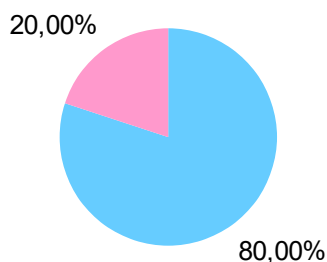
Question n°5 :



Nous pouvons constater que ce dispositif renforce les missions de santé publique des pharmaciens pour 87,5%.

Figure n°19 : Pourcentage vis-à-vis de la mission de santé publique

Question n°6 :

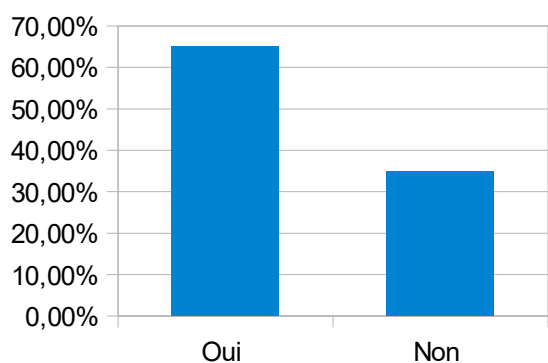


■ Oui
■ Non

Comme nous pouvons le voir, la rémunération de ces entretiens est trop faible vis-à-vis du temps imparti pour la majorité des pharmaciens répondants.

Figure n°20 : Pourcentage concernant la rémunération des entretiens

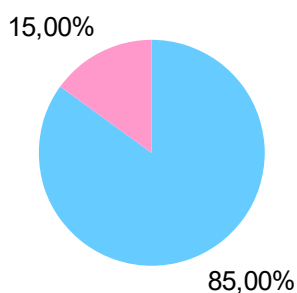
Question n°7 :



Concernant les difficultés ou refus de certains patients pour participer à ces entretiens, les réponses sont un peu plus mitigées. On peut constater que 65% ont rencontré des difficultés, ce qui n'est pas négligeable.

Figure n°21 : Pourcentage selon les difficultés ou refus des patients

Question n°8 :

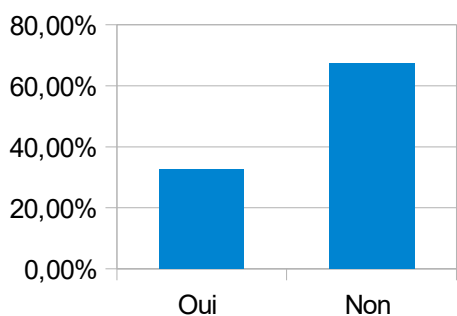


■ Oui
■ Non

Les patients jugent en grande majorité (85%) que ces entretiens sont utiles afin d'améliorer leurs connaissances vis-à-vis de leur traitement.

Figure n°22 : Pourcentage concernant l'utilité des entretiens

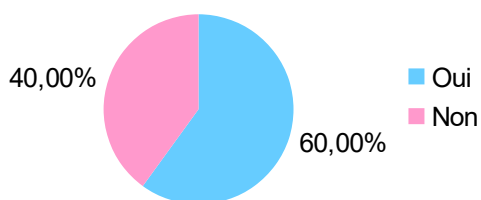
Question n°9 :



Tous les pharmaciens n'ont pas effectué la totalité des entretiens pour chaque patient. En effet, ce n'est le cas que pour un tiers d'entre eux.

Figure n°23 : Pourcentage selon la totalité des entretiens

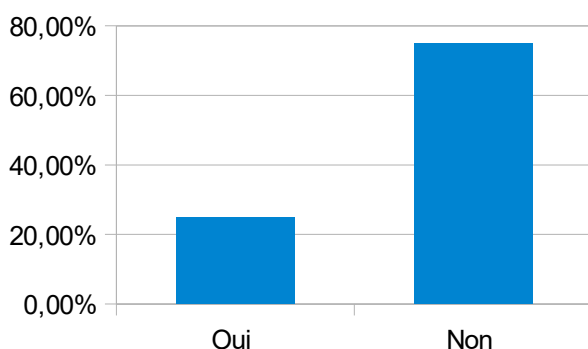
Question n°10 :



Nous pouvons remarquer que seul 60% des pharmaciens ont suivi une formation afin d'effectuer ces entretiens.

Figure n°24 : Pourcentage vis-à-vis de la formation

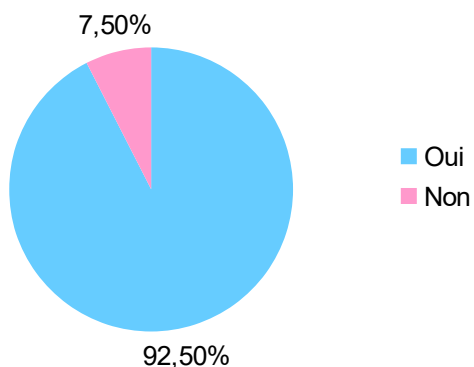
Question n°11 :



Plus de 75% de ces pharmaciens ne prennent pas le temps de contacter le médecin suite aux entretiens.

Figure n°25 : Pourcentage selon le contact avec le médecin

Question n°12 :



La très grande majorité (92,5%) pensent qu'il serait utile de développer cette mission à d'autres pathologies chroniques.

Figure n°26 : Pourcentage concernant le développement à d'autres pathologies chroniques

Commentaires :

« Il faudrait développer ces missions pour d'autres pathologies mais aussi dans certaines situations : grossesse, diabète, délivrance de chimiothérapies. »

« Évidemment que le pharmacien pense que cela renforce sa mission de santé publique. En parallèle, nous effectuons des bilans de médication et entretiens d'asthme. »

« A l'époque où j'en faisais il y avait toujours une bonne raison pour ne pas être payé. Du coup démotivée... »

« Mission très intéressante et valorisante mais pas évidente à mettre en place vu notre métier au quotidien. Il faudrait presque créer un métier à part. Un pharmacien éducateur ??? »

5. Pharmacien, acteur de santé de proximité

En plus de son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient ainsi que les entretiens pharmaceutiques que nous avons vus précédemment, le pharmacien joue un rôle primordial notamment de conseils afin d'améliorer l'observance et réduire la iatrogénie chez les patients.

5.1 Observance

Selon l'OMS, l'observance thérapeutique se définit comme « la mesure avec laquelle les comportements d'une personne devant prendre un médicament, suivre un régime alimentaire, et/ou changer de mode de vie correspondent aux recommandations convenues avec un professionnel de santé ».

L'observance est primordiale pour tout traitement mais encore plus concernant ces anti-coagulants étant donné les risques encourus en cas de non prise du médicament. Ce traitement ne peut être prescrit qu'à un patient coopérant, bien informé et ayant compris le principe même de son traitement. Il ne faut pas hésiter à questionner son médecin ou son pharmacien s'il n'a pas compris certains points. L'efficacité de ces médicaments est directement liée à cette observance.

Le plus souvent, c'est de la non observance non intentionnelle de la part du patient. C'est-à-dire qu'il a oublié, qu'il n'avait pas bien compris ou encore qu'il n'avait plus de médicaments. C'est très fréquent et surtout présent dans les six premiers mois de traitement. C'est dans cette période cruciale qu'il faut être vigilant et développer de bonnes habitudes. (143)

Une enquête a été réalisée par l'Assurance Maladie en mai 2019 afin d'identifier les leviers et les actions à mettre en place pour favoriser la bonne observance des traitements. Il en ressort un tiers de la population en pleine adhésion au traitement, et deux tiers déclarant des facteurs de non observance depuis une prise de médicament en retard jusqu'à une non prise volontaire ou encore la modification de la posologie indiquée par le médecin.

Il en résulte que les personnes en écart d'adhésion sont plus jeunes et plus dans la vie active et manifestent un besoin plus important de contacts avec leur médecin. Ils possèdent une perception plus négative de leur maladie.

Pour cette partie, le traitement est une contrainte pesant davantage dans leur quotidien et ont de ce fait une envie plus forte d'arrêter leur traitement. (144)

Il faut aider le patient à adopter des réflexes et d'éviter l'oubli. Au bout d'un certain temps, il n'y aura plus d'effort à faire et cela deviendra une habitude. Afin d'améliorer cette observance, notamment chez les personnes âgées, le pharmacien peut préconiser l'utilisation de piluliers, semainiers. Tout en sachant qu'il faudra bien dire aux patients de ne pas mettre l'anti-coagulant dedans afin de pouvoir l'identifier jusqu'à l'administration et qu'il n'y ait pas de confusion avec le reste de son traitement. Nous faisons également cela car ce sont des médicaments à posologie évolutive.

Si le patient a des difficultés, on peut également en parler à un membre de sa famille, ou à un aidant en mettant en place le passage d'un infirmier qui pourrait le préparer pour lui une fois par semaine et pour qu'il vérifie que le patient a bien pris son traitement.

Il peut proposer un plan de prise aux patients ou en cas de prise alternée, il peut lui remettre un calendrier vierge que le patient remplira lui-même en indiquant la dose prise.

5.2 Modalités d'administration

Les comprimés sont pris à une posologie d'une ou deux prises par jour en fonction des traitements prescrits. Ils peuvent être avalés avec un verre d'eau et pris pendant ou en dehors des repas. A l'exception de Xarelto® 15 et 20mg, qui doivent être pris au cours du repas pour augmenter leur biodisponibilité. En cas de difficultés pour avaler les comprimés ou gélules, il faudra bien préciser au patient qu'il ne faut absolument pas ouvrir les gélules de Pradaxa®, qui aurait pour conséquence une augmentation du risque hémorragique. On peut également lui proposer un coupe comprimés afin de couper les comprimés quadrisécables.

Ils sont administrés de préférence le soir lorsqu'il y a qu'une seule prise et notamment pour les AVK pour adapter la posologie selon les dosages d'INR.

L'idéal est de préserver toujours le même moment de prise afin d'éviter les fluctuations possibles.

Le patient peut lier la prise de son traitement à un geste routinier (par exemple le journal télé du soir), le mettre près du lavabo pour y penser, ou il peut également programmer une alarme sur son téléphone.

5.3 Compréhension du traitement et suivi

La dispensation des médicaments reprise dans le code de la santé publique (article R. 4235-48) fait partie des soins de premier recours et de la permanence des soins définis par la loi HPST de 2009 vue précédemment. Elle comprend l'acte de délivrance proprement dit mais également l'analyse de l'ordonnance ainsi que le conseil pharmaceutique et l'obligation d'information à laquelle le pharmacien est tenu.

Le pharmacien doit veiller à la bonne compréhension de la posologie par le patient. En effet, il arrive que celle-ci change et qu'il soit écrit sur l'ordonnance par exemple $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{4}$. Le patient pourrait comprendre que ceci est la posologie matin, midi et soir alors qu'en réalité c'est $\frac{1}{4}$ de comprimé J1, $\frac{1}{2}$ le J2 et $\frac{1}{4}$ J3. La mauvaise compréhension pourrait avoir de lourdes conséquences pour le patient.

Lors d'un renouvellement, il faut également s'assurer que le patient fasse bien ses INR au minimum mensuellement et lui rappeler de noter tous les résultats sur son carnet de suivi. Le patient doit également noter tout oubli de prise et le préciser à son médecin ainsi qu'au laboratoire si cet oubli survient peu de temps avant le dosage de son INR.

Il doit toujours l'avoir sur soi ainsi que sa carte de surveillance.

Les 7 règles d'or des AVK (Annexe 20) sont également retrouvées dans ce carnet. Il est très important pour le patient de les connaître et de les appliquer.

En plus des règles d'or, le patient doit faire attention à certaines choses :

- Ne jamais arrêter, diminuer ou interrompre le traitement sans avis médical.
- Prendre son traitement chaque jour vers la même heure.
- Avoir sur soi et présenter son carnet de suivi à chaque consultation.
- Avertir le médecin de tout événement survenant pendant la période de traitement tel qu'un début de grossesse, une maladie rénale, hépatique, ou digestive
- Ne jamais prendre deux doses en même temps.

- Eviter les aliments riches en vitamine K et les excès d'alcool et de graisses

L'ANSM a mis à disposition des patients un quizz sur le site de l'ANSM qui permet au patient de voir ses connaissances vis-à-vis de son traitement. (Annexe 21)

Il y a également des questions / réponses à destination des patients et des professionnels de santé. (Annexe 22)

5.4 Oubli de prise

Le patient dispose d'un certain délai en cas d'oubli d'une prise et celui-ci diffère selon les AVK ou les AOD.

Pour tous les AVK, la dose oubliée peut être prise dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle de prise.

Concernant les AOD, il y a deux cas de figures selon la posologie.

En cas de posologie à une seule prise par jour, le traitement peut être pris dès que le patient s'en aperçoit tout en respectant un délai de 12 heures. La dose suivante doit être prise à l'heure habituelle et le traitement sera poursuivi normalement.

Si la posologie est de deux prises par jour, le délai est raccourci à 6 heures.

Dans tous les cas, si le délai est dépassé, le patient doit sauter la prise. Il ne doit absolument pas doubler la dose et prendre deux comprimés le même jour pour compenser l'oubli.

5.5 Auto-médication

Comme nous l'avons vu précédemment, les AVK sont sensibles aux interactions médicamenteuses. L'automédication, même celle pouvant paraître anodine pour le patient, est à éviter pour ces patients sous anti-coagulants. Il ne doit prendre aucun médicament sans avis médical, ou au minima sans conseil du pharmacien. S'il prend un autre médicament, il doit absolument prévenir son médecin, et un dosage de l'INR sera effectué 3 à 4 jours après l'introduction de celui-ci et également au moment de son arrêt.

Nous avons vu que le nombre de prescription d'anti-coagulants était en constante augmentation. Ceci est également le cas pour le nombre de personnes ayant recours à des traitements de phytothérapie. Certaines plantes peuvent interagir avec les AVK et faire varier l'INR. Comme nous l'avons vu précédemment, le millepertuis est notamment contre-indiqué en cas de traitement par AVK.

C'est pourquoi, il faut absolument informer son médecin si le patient consomme certaines tisanes ou compléments alimentaires.

De nombreux ingrédients tels que le gingembre, le ginkgo, la fève tonka... peuvent augmenter les risques d'hémorragie.

L'usage de certaines plantes et leur effet possible sur la coagulation sont retrouvés dans le tableau en annexe. (145) (Annexe 23)

5.6 Dossier pharmaceutique

Il faut convaincre le patient de la nécessité d'ouvrir un DP notamment à l'initiation de traitement. Le DP permet de mieux sécuriser la dispensation des médicaments en limitant les traitements redondants et les interactions médicamenteuses. Cela va ainsi agir contre la iatrogénie médicamenteuse. Il fonctionne uniquement avec la carte vitale du patient et peut être lu dans l'ensemble des pharmacies d'officine et des PUI hospitalières raccordées au réseau. Il recense l'historique de tous les médicaments dispensés au cours des 4 derniers mois (3 ans pour les médicaments biologiques, 21 ans pour les vaccins). Cependant, il n'y figure pas le nom de la pharmacie dispensatrice ni le médecin ou autre prescripteur. (146)

Ce DP n'est pas obligatoire. Nous pouvons le proposer, le patient doit signer un document de consentement mais il est totalement libre de refuser sa création. Il peut également demander sa suppression à tout moment.

Ce DP-Patient existe depuis décembre 2008. Il faut savoir qu'il existe également d'autres services tels que le DP-Ruptures, le DP-Alertes (alertes sanitaires), le DP-Rappels (rappels et retraits de lots) ou encore le DP-Suivi sanitaire.

NB : Il ne faut pas confondre ce DP avec l'historique du patient qui est propre à chaque officine.

En plus du DP, il existe également le Dossier Médical Partagé. Il peut également être créé dans une pharmacie par tout bénéficiaire de l'Assurance Maladie. Il peut contenir les comptes rendus hospitaliers et radiologiques, les antécédents et

allergies, les actes réalisés, ou encore les résultats d'analyse de biologie en plus des médicaments qui vont être prescrits et délivrés. Ce DMP peut être fermé à tout moment, il sera conservé 10 ans puis supprimé. À noter que le décès de la personne entraîne sa clôture. (147)

5.7 Précautions

Pour tout patient sous-anticoagulant, des précautions dans la vie quotidienne sont à prendre. Il faut se protéger de tout ce qui peut provoquer un saignement.

Il n'est pas question d'interrompre les activités habituelles mais il faut adapter les loisirs du patient et éviter la manipulation d'objets dangereux ou coupants, faire attention à la cuisine, au jardinage/ bricolage ou toute activité à risque de coupure.

Le traitement n'empêche pas de faire de l'exercice si celui-ci n'expose pas à un risque traumatique trop important mais il faudra éviter tous les sports violents ou à risque de chute pour ces patients.

Les personnes âgées, plus à risque de chute, doivent prendre les mesures adéquates pour sécuriser leur domicile. De plus, il faut préconiser l'utilisation d'une brosse à dents à poils souples pour éviter tout saignement des gencives et un rasoir électrique qui va limiter le risque de coupure pour ces patients.

Il est également préconisé au patient d'avoir à proximité une trousse de secours avec le nécessaire en cas de coupure tels que des pansements hémostatiques (Coalgan®, Bloxang®) et de comprimer la plaie pendant plusieurs minutes en cas de coupure.

En cas de voyage, il faut bien lui rappeler d'emporter son ordonnance, son traitement en quantité suffisante pour le séjour ainsi que les numéros de téléphone du médecin et du pharmacien qui suivent le traitement. Il doit en avoir assez pour tout son séjour étant donné que certains anti-coagulants ne se trouvent qu'en France (c'est le cas du Previscan® qui n'est commercialisé qu'en France et au Luxembourg). Il doit toujours l'avoir sur soi avec l'ordonnance du médecin traitant. Le patient peut garder une réserve du traitement dans sa valise.

La traduction de l'ordonnance en anglais est toujours un plus. « I take a vitamin K antagonist » est une phrase qui doit être connue par tous les patients pour aller voir un professionnel de santé et pouvoir lui expliquer la situation.

Il doit également se munir de son carnet de suivi et de sa carte de surveillance et contrôler son INR avant le départ.

Il faudra prévoir quelques pansements pour d'éventuelles plaies ou saignements de nez.

Pour finir, il faut savoir qu'une station assise prolongée de plus de 6 heures augmente le risque de TVP et d'embolie pulmonaire. Une contention peut alors être proposée en complément des simples exercices que l'on peut proposer lors d'un long voyage (hydratation, déambulation, ne pas croiser les jambes...).

5.8 Contention

Ces bas de contention peuvent être prescrits en prévention lors d'un voyage mais également en complément du traitement anti-coagulant.

En France, ils sont répartis en différentes classes (classe I à IV), les classes II étant en général les plus prescrits. On peut retrouver des mi-bas (chaussettes), des bas, des collants...

Ils sont composés d'une matière très élastique qui va permettre de comprimer les membres inférieurs et ainsi contribuer à une meilleure circulation du sang dans les veines. Ces éléments de contention doivent être prescrits sur une ordonnance à part du reste du traitement. La sécurité sociale prend en charge 4 paires par patient par an.

Si le patient a les chevilles qui gonflent, il faut qu'il se présente à la pharmacie le matin afin de prendre les mesures adéquates étant donné que la mesure de la cheville est la plus importante pour que la contention soit bien efficace. Il faut toujours prendre les mesures pour les deux jambes, directement sur la peau et non pas par-dessus les vêtements, sur une personne debout sans chaussures.

Si l'on prend l'exemple des bas, le pharmacien va prendre des mesures telles que :

- Tour de la cheville à l'endroit le plus fin (3 cm au dessus de la malléole).
- Tour de la cuisse à l'endroit le plus large.
- Hauteur sol-entrejambe.
- Pointure.

Le pharmacien va pouvoir donner des conseils aux patients concernant l'enfilage de ces éléments de contention. En effet, il y a quelques règles à respecter afin d'obtenir un bonne efficacité :

- Les enfiler le plus tôt possible après le lever et juste après la toilette.
- N'appliquer ni crème ni lait corporel, les jambes doivent être totalement sèches.
- Enlever tous les bijoux, couper les ongles courts afin de ne pas les filer.
- Vérifier que l'intérieur des chaussures est en bon état.
- Pour limiter les risques de chute pendant l'enfilage, s'asseoir sur un siège bas placé sur un sol non glissant.

Pour l'enfilage en lui même, les conseils sont les suivants : retourner le vêtement sur l'envers jusqu'au talon en laissant seulement le pied à l'endroit. Enfiler la pointe du pied puis le talon. Ensuite dérouler le bas sur la jambe. Attention, il ne faut pas tirer sur les bords. Lisser les plis de bas en haut, le patient peut se masser les jambes de bas en haut pour ajuster les bas.

Si le patient n'y parvient pas seul, il peut éventuellement s'aider d'un enfile-bas, ou une tierce personne peut l'aider. (148)

Il est important que le patient ait deux paires à sa disposition de façon à pouvoir les laver alternativement et de le changer lorsqu'il n'est plus efficace (zone de la cheville lâche).

Un entretien avec précaution est nécessaire pour le maintenir en bon état. Le lavage se fait à la main et à l'eau tiède avec un savon neutre sans adoucissant, le rincer abondamment, l'essorer sans le tordre et le faire sécher à plat et à l'air libre, jamais au sèche linge. Il ne faut pas le repasser.

5.9 Sous-dosage et surdosage

Le patient doit connaître et signaler tout signe de sous-dosage ou surdosage afin de la signaler le plus rapidement si l'un d'entre eux survient.

Il doit connaître les signes évocateurs d'une situation de sous-dosage.

Signes cliniques évocateurs de phlébite : oedème unilatéral de la cuisse, de la jambe ou du mollet. Douleur unilatérale avec ou sans oedème au niveau d'un des deux mollets.

Signes cliniques évocateurs d'une 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, du bras, ou de la jambe, troubles de la parole ou de la vision.

Il doit également connaître les signes évocateurs d'un surdosage : des signes extérieurs mais il y a également des signes trompeurs évoquant un saignement interne non visible.

Signes extérieurs : gingivorragies, épistaxis, hémorragies conjonctivales, règles exceptionnellement abondantes, hématomes de cause inconnue.

Il peut y avoir des signes plus inquiétants tels que hématurie, rectorragies, méléna, hématomèse, hémoptysie, saignements persistants..

Signes trompeurs : fatigue inhabituelle, essoufflement anormal, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel... qu'il ne faut pas négliger.

Un avis médical urgent est nécessaire en cas de survenue de signes inquiétants.

5.10 La relation avec le pharmacien

Au moindre doute, le patient peut appeler ou venir voir son pharmacien qui est toujours à l'écoute. (149)

La relation avec le pharmacien est très importante. La communication est omniprésente à l'officine et il ne faut pas hésiter à échanger et poser des questions sur son traitement. Le patient doit faire part de ses besoins et peut faire répéter en cas de difficultés ou de demander par exemple des explications plus profondes s'il n'a pas compris. Il ne faut pas que le patient reparte de la pharmacie sans avoir compris ce qu'il doit faire, quand, comment et pourquoi c'est important. (150)

Conclusion

Toutes indications confondues, la consommation des anti-coagulants oraux est en constante augmentation depuis des années. Ces traitements sont aussi efficaces que redoutables compte tenu des risques hémorragiques ou thrombotiques existant en cas de dosage inadapté ou de mauvaise observance. Les nouveaux anti-coagulants oraux représentent une alternative aux AVK, avec notamment des interactions médicamenteuses moins nombreuses et l'absence d'interaction avec l'alimentation. L'arrivée sur le marché de ces NACO a provoqué une diminution de l'utilisation des AVK. Cependant, le nombre de patients sous AVK restait supérieur à celui des patients sous AOD en 2016. L'adhésion à ces traitements reste insuffisante dans les deux classes et aucun argument scientifique n'existe pour remplacer un traitement efficace et bien toléré par un autre, cela se fait au cas par cas selon différents critères.

Les missions du pharmacien se développent au fil des années et montrent son rôle essentiel dans l'accompagnement et le conseil auprès des patients. Ces patients atteints de maladies chroniques nécessitent une attention et un accompagnement particuliers. La loi HPST et la convention nationale pharmaceutique ont permis d'ouvrir la voie à l'éducation thérapeutique et les entretiens pharmaceutiques dans l'objectif de réduire la iatrogénie liée aux anti-coagulants oraux. L'avenant n°1 à la convention nationale a précisé les modalités de mise en place de ces entretiens et le coup d'envoi de cette nouvelle mission. Celle-ci a d'abord concerné les patients sous traitement AVK au long cours puis l'avenant n°8 a permis une extension de ces entretiens aux patients sous traitement AOD. Cette mission a rencontré du succès à son lancement et renforce les missions de santé publique des pharmaciens. Il faut néanmoins noter un point négatif : la rémunération. En effet, un grand nombre d'entretiens n'a pas été rémunéré pour différentes causes. D'après les retours obtenus à partir de mon questionnaire, nous pouvons constater qu'en dehors du manque de temps pour réaliser cette mission, la rémunération fait partie intégrante des causes de son essoufflement. Il faut espérer que la suppression de la rémunération sous ROSP et ce nouveau mode de facturation qui doit être mis en place au cours de cette année 2020 incitent le maximum d'officines à réaliser de nouveau ces entretiens.

Bibliographie

1. Médicaments anticoagulants : actualisation du rapport de l'ANSM [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13735/medicaments_anticoagulants_actualisation_du_rapport_de_l_anism/
2. Prise en charge des patients traités par antivitamines K (AVK) ou anti-agrégants plaquettaires (AAP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2975248/fr/prise-en-charge-des-patients-traites-par-antivitamines-k-avk-ou-anti-agregants-plaquettaires-aap
3. Prévention des hémorragies provoquées par les traitements anticoagulants anti-vitamine K (AVK) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/(offset)/0)
4. Detournay B. Coût direct des AVK en France. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 1 févr 2016;8(2):174-9.
5. FEDECARDIO | Les artères et les veines [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2016 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/les-arteres-et-les-veines>
6. Développement et Santé | Physiologie de l'hémostase [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/physiologie-de-l-hemostase>
7. Physiologie de l'hémostase [Internet]. MHEMO. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
8. L'hémostase : anomalies, examens biologiques et principaux traitements [Internet]. Actusoins - infirmière, infirmier libéral actualité de la profession. 2019 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.actusoins.com/315104/lhemostase-anomalies-examens-biologiques-et-principaux-traitements.html>
9. Vitamine K [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.guide-vitamines.org/vitamines/vitamine-k/>
10. Vitamine K [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.avkcontrol.com/alimentation/vitaminek.html>
11. Vitamine K - Nicolas AUBINEAU [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.nicolas-aubineau.com/vitamine-k/?cn-reloaded=1>
12. Médicaments modifiant la synthèse de facteurs de la coagulation [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-coagulation/medicaments-modifiant-synthese-facteurs-coagulation/>

13. Les traitements anticoagulants - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/bon-usage/anticoagulants.html>
14. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html>
15. VIDAL - AVK (traitement par) - Prise en charge [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1511/avk_traitement_par/prise_en_charge/
16. VIDAL - Fibrillation auriculaire - Prise en charge [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1710/fibrillation_auriculaire/prise_en_charge/
17. Santé AF de SSDP de. ANTIVITAMINES K. /data/revues/03980499/00260003/196/ [Internet]. 20 mars 2008 [cité 16 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/124585>
18. Comment surveille-t-on le traitement par anticoagulants ? - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/bon-usage/anticoagulants.html?pb=surveiller-traitement>
19. La HAS évalue les dispositifs d'automesure dans la surveillance de la coagulation du sang [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_744911/fr/la-has-evalue-les-dispositifs-d-automesure-dans-la-surveillance-de-la-coagulation-du-sang
20. pharmacies.fr LM des. INRatio 2 : un lecteur d'automesure de l'INR remboursé - 15/10/2014 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/141015-inratio-2-un-lecteur-d-automesure-de-l-inr-rembourse.html>
21. Système CoaguChek® XS [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: http://www.cobas.fr/content/internet/product/cobas/fr_FR/home/produits_solutions/systeme_coaguchek_xs.html
22. Arrêté du 28 juillet 2017 portant inscription dispositif d'auto-mesure de l'INR COAGUCHEK INRANGE de la société ROCHE DIAGNOSTICS au titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
23. COAGUCHEK INRange : nouveau dispositif pour l'automesure de l'INR [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22059/coaguchek_inrange_nouveau_dispositif_pour_l_automesure_de_l_inr/
24. Dispositif d'automesure de l'INR : remboursement élargi aux adultes [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://splf.fr/dispositif-dautomesure->

de-linr-remboursement-elargi-aux-adultes/

25. Centre de Référence et d'Éducation des AntiThrombotiques d'Ile-de-France (CREATIF) [Internet]. Hôpitaux Universitaires Saint-Louis, Lariboisière, Fernand-Widal. 2013 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://ghparis10.aphp.fr/centres-expert/centre-de-referance-deducation-des-antithrombotiques-dile-de-france-creatif/>
26. COAGUCHEK® INRange kit - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14505n0-COAGUCHEK-INRange-kit.html>
27. Arrêté du 4 octobre 2019 relatif à l'expérimentation d'un parcours de soins intégrant la biologie délocalisée pour des patients chroniques sous AVK (Di@pason).
28. Di@pason : expérimentation d'un parcours de soins connecté pour des patients sous AVK - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Di-pason-experimentation-d-un-parcours-de-soins-connecte-pour-des-patients-sous-AVK>
29. Un nouveau parcours de soins pour les patients sous AVK [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/10/14/un-nouveau-parcours-de-soins-pour-les-patients-sous-avk_280265
30. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. La déclaration des effets indésirables [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
31. Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#)
32. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
33. Bon usage AVK actualisée juillet 2012.pdf.
34. Antivitamine K : attention aux interactions avec des aliments et des médicaments [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/3/31/48461/0/NewsDetails.aspx>
35. PREVISCAN et LISINOPRIL EG : risque de confusion [Internet]. VIDAL. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur:

https://www.vidal.fr/actualites/3319/previscan_et_lisinopril_eg_risque_de_confusion/

36. PREVISCAN : un nouveau conditionnement pour éviter les confusions [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13041/previscan_un_nouveau_conditionnement_pour_eviter_les_confusions/
37. Préviscan (fluindione) : changement de couleur des comprimés pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-changement-de-couleur-des-comprimés-pour-limiter-le-risque-d-erreurs-médicamenteuses-Point-d-Information>
38. Ordonnances manuscrites : délivrance erronée de PREVISCAN (fluindione) à la place de PERMIXON (serenoa repens) [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19595/ordonnances_manuscrites_delivrance_erronee_de_previscan_fluindione_a_la_place_de_permixon_serenoa_repens/
39. Attention aux confusions entre Préviscan et Permixon [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2016/04/26/attention-aux-confusions-entre-previscan-et-permixon_240561
40. L'ANSM demande aux pharmaciens de vérifier les blisters de Minisintrom 1 mg au moment de leur dispensation - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/L-ANSM-demande-aux-pharmaciens-de-verifier-les-blisters-de-Minisintrom-1-mg-au-moment-de-leur-dispensation>
41. Préviscan (fluindione) et risque immuno-allergique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information>
42. AVK : risque immuno-allergique plus élevé avec Préviscan [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2017/06/20/avk-risque-immuno-allergique-plus-eleve-avec-previscan_266985
43. pharmacies.fr LM des. Préviscan : alerte sur les risques immunoallergiques - 30/05/2017 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/170530-previscan-alerte-sur-les-risques-immuno-allergiques-1/>
44. Faure S, Buxeraud J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. Actual

Pharm. 1 déc 2014;53(541, Supplement):1-10.

45. Nouveaux anticoagulants oraux : mise en garde sur les facteurs de risque hémorragique [Internet]. VIDAL. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13337/nouveaux_anticoagulants_oraux_mise_en_garde_sur_les_facteurs_de_risque_hemorragique/
46. Bornet S, Dolapsakis C, Petignat P-A, Gobin N. [Direct oral anticoagulants : some practical considerations]. Rev Med Suisse. 7 sept 2016;12(529):1453-9.
47. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information>
48. Quelle est la situation actuelle de l'utilisation des NACO? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-l-utilisation-des-NACO/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-l-utilisation-des-NACO/(offset)/1)
49. Nouveaux anticoagulants oraux (NACO) : état des lieux et plan d'actions pour renforcer leur bon usage [Internet]. VIDAL. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13472/nouveaux_anticoagulants_oraux_naco_etat_des_lieux_et_plan_d_actions_pour_renforcer_leur_bon_usage/
50. PRADAXA 75mg, gélule - PRADAXA 110mg, gélule - PRADAXA 150mg, gélule - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PRADAXA-75mg-gelule-PRADAXA-110mg-gelule-PRADAXA-150mg-gelule>
51. XARELTO 10 mg comprimé pelliculé - XARELTO 15 mg comprimé pelliculé - XARELTO 20 mg comprimé pelliculé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/XARELTO-10-mg-comprime-pellicule-XARELTO-15-mg-comprime-pellicule-XARELTO-20-mg-comprime-pellicule>
52. Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée - Point d'information - Actualisé le 09/10/2013 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://anm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-Xarelto-Eliquis-Des-medicaments-sous-surveillance-renforcee-Point-d-information-Actualise-le-09-10-2013>

53. NACO : insertion progressive de la carte de surveillance du patient dans les conditionnements [Internet]. VIDAL. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/14622/naco_insertion_progressive_de_la_carte_de_surveillance_du_patient_dans_les_conditionnements/
54. Nouveaux anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban [Internet]. Pharmacorama. 2011 [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/2011/02/nouveaux-anticoagulants-dabigatran-rivaroxaban-apixaban/>
55. L'Afssaps rappelle les conditions d'utilisation et les précautions d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/L-Afssaps-rappelle-les-conditions-d-utilisation-et-les-precautions-d-emploi-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-Communique>
56. XARELTO 15 mg + 20 mg (rivaroxaban) : un kit d'initiation dans le traitement anticoagulant des TVP et EP en phase aiguë [Internet]. VIDAL. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22660/xarelto_15_mg_20_mg_rivaroxaban_un_kit_d_initiation_dans_le_traitement_anticoagulant_des_tvp_et_ep_en_phase_aigue/
57. Anticoagulants oraux directs (AODs) [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-oraux-directs-aods>
58. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636-42.
59. Meddahi S, Samama M-M. Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban. /data/revues/03980499/v39i3/S0398049914000249/ [Internet]. 22 mai 2014 [cité 6 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/895813>
60. Netgen. Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-416/Nouveaux-anticoagulants-oraux-donnees-pharmacologiques-a-connaître-pour-la-pratique-clinique>
61. Les anticoagulants oraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
62. Anonymous. Xarelto [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto>

63. Anonymous. Eliquis [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eliquis>
64. PRADAXA - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3798-PRADAXA.html>
65. ELIQUIS (apixaban) : remboursable dans la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/18954/eliquis_apixaban_remboursable_dans_la_thrombose_veineuse_profonde_et_l_embolie_pulmonaire/
66. Anonymous. EMA fast-tracks antidote to anticoagulant Pradaxa [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-fast-tracks-antidote-anticoagulant-pradaxa>
67. PRAXBIND, l'antidote spécifique de PRADAXA, est commercialisé à l'hôpital [Internet]. VIDAL. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19377/praxbind_l_antidote_specifique_de_pradaxa_est_commercialise_a_l_hopital/
68. Huisman MV, Fanikos J. Idarucizumab and Factor Xa Reversal Agents: Role in Hospital Guidelines and Protocols. *Am J Med.* nov 2016;129(11S):S89-96.
69. Godier A, Martin A-C. Les antidotes des anticoagulants oraux directs. *JMV-J Médecine Vasc.* 1 mars 2017;42(2):77.
70. Andexanet Alfa, l'antidote aux anticoagulants apixaban et rivaroxaban [Internet]. *Le Quotidien du médecin.* [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/andexanet-alfa-lantidote-aux-anticoagulants-apixaban-et-rivaroxaban>
71. Feu vert européen pour l'antidote d'Eliquis et Xarelto [Internet]. *Le Quotidien du Pharmacien.* [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/03/04/feu-vert-europeen-pour-lantidote-deliquis-et-xarelto_277042
72. BUCKINGHAM L. First antidote for reversal of anticoagulation with factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-antidote-reversal-anticoagulation-factor-xa-inhibitors-apixaban-rivaroxaban>
73. AMM européenne conditionnelle pour un antidote aux anticoagulants anti-facteur Xa [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/AMM-europeenne-conditionnelle-antidote-anticoagulants-anti-facteur-Xa>

74. Antidotes des AOD : efficaces mais les accidents sont graves ! (ANNEXA-4) [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Antidotes-des-AOD-efficaces-mais-les-accidents-sont-graves-!-Etude-ANNEXA-4>
75. Anticoagulants oraux directs : avis favorable du CHMP pour un antidote [Internet]. egora.fr. 2019 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.egora.fr/actus-medicales/pharmacologie/46512-anticoagulants-oraux-avis-favorable-du-chmp-pour-un-premier>
76. Bénéfice confirmé de l'andexanet sur les hémorragies sous anticoagulant anti-facteur Xa [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/benefice-andexanet-hemorragies-sous-anticoagulant-anti-facteur-xa>
77. Heo Y-A. Andexanet Alfa: First Global Approval. Drugs. juill 2018;78(10):1049-55.
78. Les anticoagulants oraux antivitamine K restent la référence dans la fibrillation auriculaire non valvulaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1626547/fr/les-anticoagulants-oraux-antivitamine-k-restent-la-reference-dans-la-fibrillation-auriculaire-non-valvulaire
79. Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite
80. Fibrillation auriculaire non valvulaire : les AVK restent la référence selon la HAS [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13276/fibrillation_auriculaire_non_valvulaire_les_avk_restant_la_reference_selon_la_has/
81. Surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Surveillance-en-vie-reelle-des-anticoagulants-oraux-Communique>
82. ameli.fr - Nouveaux anticoagulants (Naco) et risques associés [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/nouveaux-anticoagulants-naco-et-risques-associes.php>
83. Senioractu.com. Nouveaux anticoagulants : mise en garde de la SFC [Internet]. Senior Actu : toute l'actualité des seniors. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.senioractu.com/Nouveaux-anticoagulants-mise-en-garde-de-la-SFC_a18293.html
84. Fibrillation auriculaire non valvulaire : ne pas associer d'HBPM aux AVK en instauration de traitement anticoagulant ambulatoire [Internet]. VIDAL. [cité 16

févr 2020]. Disponible sur:

https://www.vidal.fr/actualites/20675/fibrillation_auriculaire_non_valvulaire_ne_pas_associer_d_hbpm_aux_avk_en_instauration_de_traitement_anticoagulant_ambulatoire/

85. FANV : les AOD en 1re intention, comme les AVK, selon la nouvelle fiche de bon usage de la HAS [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22732/fanv_les_aod_en_1re_intention_comme_les_avk_selon_la_nouvelle_fiche_de_bon_usage_de_la_has/
86. Pradaxa*, seule victime de la réévaluation des anticoagulants oraux par la HAS [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Pradaxa-seule-victime-de-la-reevaluation-des-anticoagulants-oraux-par-la-HAS>
87. FA : l'anticoagulation orale reste sous-optimale en France après l'introduction des AOD [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Fibrillation-atriale-anticoagulation-orale-sous-optimale-France-apres-introduction-AOD>
88. Anticoagulants oraux directs : non recommandés en cas de syndrome des antiphospholipides [Internet]. VIDAL. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23284/anticoagulants_oraux_directs_non_recommandes_en_cas_de_syndrome_des_antiphospholipides/
89. Ce syndrome qui doit faire éviter les AOD [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/05/31/ce-syndrome-qui-doit-faire-eviter-les-aod_278556
90. Anticoagulants Oraux Directs (AODs) (apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®), dabigatran (Pradaxa®) et edoxaban (Lixiana®/Roteas®) non recommandés chez les patients présentant un Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Anticoagulants-Oraux-Directs-AODs-apixaban-Eliquis-R-rivaroxaban-Xarelto-R-dabigatran-Pradaxa-R-et-edoxaban-Lixiana-R-Roteas-R-non-recommandes-chez-les-patients-presentant-un-Syndrome-des-Antiphospholipides-SAPL>
91. Anticoagulants oraux : une adhésion insuffisante des patients avec FA [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Adhesion-insuffisante-aux-anticoagulants-oraux-des-patients-avec-fibrillation-atriale>
92. Adhésion au traitement anticoagulant - étude CNAM [Internet]. Anticoag Pass-S2D. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://anticoag-pass-s2d.fr/2019/11/15/adhesion-au-traitement-anticoagulant-etude-cnam/>
93. Anticoagulants : les patients suivent mal leur traitement [Internet]. Le

Quotidien du Pharmacien. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur:
https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2018/09/13/anticoagulants-les-patients-suivent-mal-leur-traitement_273874

94. Quoi de neuf concernant les Antivitamines K ? - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Quoi-de-neuf-concernant-les-Antivitamines-K-Point-d-information>
95. Anticoagulants AVK : nouvelle contre-indication pendant la grossesse, sauf cas particulier [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22981/anticoagulants_avk_nouvelle_contre_indication_pendant_la_grossesse_sauf_cas_particulier/
96. Antivitamines K : de nouvelles restrictions [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2018/11/30/antivitamines-k-de-nouvelles-restrictions_275422
97. De nouvelles mesures de l'ANSM pour sécuriser l'utilisation des antivitamines K - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/De-nouvelles-mesures-de-l-ANSM-pour-securiser-l-utilisation-des-antivitamines-K>
98. XARELTO 15 mg et 20 mg - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6182-XARELTO-15-mg-et-20-mg.html>
99. ELIQUIS - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5062-ELIQUIS.html>
100. Netgen. Anticoagulation orale chez les personnes âgées [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-39/30742>
101. Insuffisance rénale [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale>
102. Dussol B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 avr 2011;26(2):55-9.
103. Antivitamines K : prendre en charge le surdosage, les hémorragies et les situations à risques d'hémorragies [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_682170/fr/antivitamines-k-prendre-en-charge-le-surdosage-les-hemorragies-et-les-situations-a-risques-d-hemorragies

104. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_682188/fr/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier
105. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc.* sept 2008;33:S70-1.
106. Leitch J, van Vlymen J. Managing the perioperative patient on direct oral anticoagulants. *Can J Anaesth J Can Anesth.* juin 2017;64(6):656-72.
107. Netgen. Gestes invasifs et patients sous anticoagulants oraux : to bridge or not to bridge ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-402/Gestes-invasifs-et-patients-sous-anticoagulants-oraux-to-bridge-or-not-to-bridge>
108. Samama MM, Horellou MH, Achkar A, Conard J, F Mauriat avec la collaboration de. La prise en charge périopératoire des traitements antithrombotiques. Des recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) à celles de la Haute Autorité de santé (HAS). */data/revues/03980499/v35i4/S0398049910001678/* [Internet]. 9 août 2010 [cité 16 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/261562>
109. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.
110. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques
111. Mrozovski J-M. La loi HPST, des avancées et des échecs dont il faut tirer les leçons. *Actual Pharm.* 1 mars 2017;56(564):20-1.
112. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
113. Arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient | Legifrance [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=0D0AF1DCEB7415A9D3B40AD06B80A1F9.tpdjo04v_2?cidTexte=LEGITEXT000027497787&dateTexte=20150126
114. Éducation thérapeutique du patient - Les pharmaciens - Ordre National des

- Pharmaciens [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur:
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Education-therapeutique-du-patient>
115. Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
116. [etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf) [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf
117. Programme d'éducation thérapeutique du patient : grille d'aide à l'évaluation de la demande d'autorisation par l'Agence régionale de santé (ARS) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_981885/fr/programme-d-education-therapeutique-du-patient-grille-d-aide-a-l-evaluation-de-la-demande-d-autorisation-par-l-agence-regionale-de-sante-ars
118. CONVENTIONS NATIONALES LIANT LES PHARMACIENS ET LES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES ET LES ORGANISMES D'ASSURANCE MALADIE (TEXTES NON CODIFIES) | Legifrance [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichSarde.do?reprise=true&page=1&idSarde=SARDOBJT000007105924&ordre=null&nature=null&g=ls>
119. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
120. Convention nationale [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale>
121. Accompagnement des patients sous AVK : le début des entretiens pharmaceutiques est officiel [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13208/accompagnement_des_patients_sous_avk_le_debut_des_entretiens_pharmaceutiques_est_officiel/
122. Accompagnement pharmaceutique [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/assurance-maladie/prevention-depistages/accompagnement-pharmaceutique>
123. [Information_pharmacien_dispositif_AVK.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Information_pharmacien_dispositif_AVK.pdf) [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Information_pharmacien_dispositif_AVK.pdf
124. Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients

chroniques sous anticoagulants oraux.

125. Arrêté du 24 juin 2016 portant approbation des avenants 8 et 9 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
126. Cespharm - Entretiens pharmaceutiques : un point sur les principaux changements [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/Archives/Entretiens-pharmaceutiques-un-point-sur-les-principaux-changements>
127. Avenants [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants>
128. Valwin blog - Officines : pourquoi mener des entretiens pharmaceutiques ? [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.valwin.fr/blog/20191106-officines-pourquoi-mener-des-entretiens-pharmaceutiques>
129. Cespharm - Accompagnement des patients sous AVK : les outils disponibles au Cespharm [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/en/Prevention-sante/Actualites/Archives/Accompagnement-des-patients-sous-AVK-les-outils-disponibles-au-Cespharm>
130. Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ? [Internet]. Pharmagest. 2017 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://pharmagest.com/entretien-pharmaceutique/>
131. Huon J-F, Roux C, Pourrat X, Conort O, Ferrera F, Janoly-Dumenil A, et al. Entretien pharmaceutique : création d'un outil de synthèse des objectifs par la Société Française de Pharmacie Clinique. Pharm Hosp Clin. 1 déc 2019;54(4):417-23.
132. Entretien Pharmaceutique [Internet]. Pharmacie-clinique.fr. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <http://pharmacie-clinique.fr/entretien-pharmaceutique/>
133. ROSP entretiens : la FSPF demande le paiement à l'acte et la régularisation de tous les impayés [Internet]. FSPF. 2019 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.fspf.fr/fspf-services/breves/rosp-entretiens-fspf-demande-paiement-acte-regularisation-tous-impayes>
134. Pourquoi 70 % des entretiens n'ont pas été payés [Internet]. Le Pharmacien de France - Magazine. 2017 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/pourquoi-70-des-entretiens-nont-pas-ete-payes>
135. Entretiens pharmaceutiques et bilans partagés de médication, les avancées obtenues par l'USPO [Internet]. USPO. 2019 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://uspo.fr/entretiens-pharmaceutiques-et-bilans-partages-de-medication-les-avancees-obtenues-par-luspo/>
136. Les entretiens pharmaceutiques payés « au fil de l'eau » dès 2020 [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur:

https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/10/16/les-entretiens-pharmaceutiques-payes-au-fil-de-leau-des-2020_280287

137. Entretiens pharmaceutiques : fin de la rémunération sous ROSP [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2019/10/Entretiens-pharmaceutiques-fin-de-la-remuneration-sous-ROSP.aspx>
138. Du changement dans les entretiens pharmaceutiques en 2020 [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://lecomprime.com/index.php/2019/10/30/du-changement-dans-les-entretiens-pharmaceutiques-en-2020/>
139. Entretiens pharmaceutiques AVK : après 1 an, adhésion des pharmaciens et satisfaction des patients [Internet]. VIDAL. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/14670/entretiens_pharmaceutiques_avk_apres_1_a_n_adhesion_des_pharmaciens_et_satisfaction_des_patients/
140. CP_Bilan_1_an_AVK_141217_01.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CP_Bilan_1_an_AVK_141217_01.pdf
141. pharmacies.fr LM des. Entretiens AVK : le satisfecit des pharmaciens et des patients - 06/03/2015 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/150306-entretiens-avk-le-satisfecit-des-pharmaciens-et-des-patients.html>
142. Bilans partagés de médication et entretiens pharmaceutiques, Les conseils de l'USPO pour valoriser nos compétences ! [Internet]. USPO. 2018 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://uspo.fr/bilans-partages-de-medication-et-entretiens-pharmaceutiques-les-conseils-de-luspo-pour-valoriser-nos-competences/>
143. « La relation de confiance entre le patient et son médecin est essentielle à l'observance. » [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-suivi/la-relation-de-confiance-entre-le-patient-et-son-medecin-est-essentielle-lobservance>
144. L'implication des patients, la clé d'une meilleure observance [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/limplication-des-patients-la-cle-dune-meilleure-observance>
145. USPO-brochure_anticoagulant.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: http://www.apima.org/img_bronner/USPO-brochure_anticoagulant.pdf
146. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
147. En quoi consiste le dossier médical partagé (DMP) ? | service-public.fr

[Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F10872>

148. Bien utiliser les bas ou collants de compression [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/quotidien/utiliser-bas-collants-compression>
149. Parler avec son pharmacien [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1761963/fr/parler-avec-son-pharmacien
150. Morvan L. Pharmacien d'officine, un métier de communication. Actual Pharm. 1 janv 2017;56(562):18-21.

Annexes

Annexe n°1 : Carnet de suivi AVK

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)



Carnet d'information et de suivi du traitement
Novembre 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® (fluindione), 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.

Le 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...). L'effet anticoagulant des AVK est retardé de 2 à 4 jours après la première dose et ils agissent encore quelques jours après l'arrêt du traitement.

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 sous-dosé → 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 ou de certains aliments** 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 ne faut surtout pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée.

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
ou
www.automesure.com

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

7

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

8

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

* Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.

9



> L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée le 1^{er} mai 2012 en remplacement de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). L'ANSM a conservé les missions de l'Afssaps et s'est vue confier de nouvelles responsabilités afin de renforcer la sécurité des patients, notamment en développant l'information des professionnels de santé et du grand public.

La mission première de l'ANSM est de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic in vitro, produits cosmétiques...). Pour ce faire, elle évalue l'efficacité, la sécurité d'emploi et la qualité de l'ensemble de ces produits.

À ce titre, les traitements anticoagulants ont, au cours des dernières années, fait l'objet d'une attention particulière de l'Agence, qui a régulièrement produit des recommandations de bon usage et des points d'information. En fonction de l'évolution actuelle des traitements à visée anticoagulante, l'ANSM renouvellera l'information sur l'ensemble de ces produits et la mettra à disposition des patients et professionnels de santé concernés, notamment les médecins, les pharmaciens et les biologistes.

www.ansm.sante.fr

18



> Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm)

Le Cespharm est, au sein de l'Ordre national des pharmaciens, chargé d'aider les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice (officinaux, biologistes, hospitaliers...), à s'impliquer dans l'éducation pour la santé et la prévention.

Il met à leur disposition une sélection de documents (affiches, brochures...) sur des thèmes aussi divers que la prévention et le traitement des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète...), les vaccinations ou le bon usage des médicaments.

Les patients et leurs proches peuvent ainsi s'informer sur ces thèmes auprès de leur pharmacien.

www.cespharm.fr

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

19



Reconnue d'utilité publique en 1977, la Fédération Française de Cardiologie (FFC) se bat depuis 50 ans pour faire reculer la prévalence des maladies cardiovasculaires. Elle s'appuie sur un réseau de 300 cardiologues bénévoles qui dirigent et animent 26 Associations de Cardiologie Régionales, plus de 210 Clubs Cœur et Santé et 1600 bénévoles.

La FFC a pour principales missions de :

1. prévenir les maladies cardiovasculaires par l'information,
2. financer la recherche en cardiologie clinique,
3. accompagner les patients cardiaques,
4. mobiliser autour d'États Généraux vers un Plan Cœur,
5. inciter à se former aux gestes qui sauvent.

Chaque année, la Fédération Française de Cardiologie :

- > organise environ 1500 Parcours du Cœur et le Donocœur,
- > finance plus de 40 bourses et travaux de recherche,
- > diffuse gratuitement près de 2 millions de supports de prévention,
- > aide à la réadaptation de 12000 cardiaques.

La FFC œuvre sans subventions, grâce à la générosité de ses donateurs. 98 % de ses actions sont financées par les dons, legs et assurance-vie.

Retrouvez tous les supports de la FFC téléchargeables gratuitement ainsi que toutes les informations sur les maladies et les traitements sur son site: www.fedecardio.org

Fédération Française de Cardiologie
5 rue des Colonnades du Trône - 75012 Paris
Tel: 01 44 90 83 83 - Fax: 01 43 87 98 12
e-mail: infos@fedecardio.com

20

Entretiens avec votre pharmacien

L'utilisation de ce carnet occupe une place centrale dans la surveillance et le suivi de votre traitement anticoagulant. La convention nationale, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie, prévoit que votre pharmacien puisse vous accompagner dans le suivi de votre traitement anticoagulant par AVK.

Ainsi, votre pharmacien, au cours d'au moins 2 entretiens par an, pourra vous aider à mieux maîtriser les notions qu'il faut bien connaître (rôle du traitement, motif de prescription, posologie, modalités de prise, risques, observance...). Il pourra également vous préciser les conditions de surveillance de votre traitement, en particulier ce qu'il faut savoir sur vos contrôles sanguins.

Les dates de ces entretiens avec votre pharmacien peuvent être notées ci-dessous :

Date d'entretien	Coordonnées du pharmacien réalisant l'entretien

COMMENT SE PROCURER LE CARNET AVK?

Patients

Auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre biologiste.

Médecins

Auprès de la **Fédération Française de Cardiologie (FFC)**
5, rue des Colonnes du Trône, 75012 Paris
Fax : 01 43 87 98 12
Mail : infos@fedecardio.com
www.fedecardio.org

Biologistes ou pharmaciens

Auprès du **Comité d'éducation sanitaire et sociale
de la pharmacie française (Cespharm)**
TSA 500 36, 4 avenue Ruysdaël, 75379 Paris cedex 08
Mail : cespharm@ordre.pharmacien.fr

Commande en ligne sur le site www.cespharm.fr
(pour les pharmaciens inscrits à l'Ordre national des Pharmaciens).



Carte à découper
et à insérer dans
votre portefeuille

Je prends un traitement
anticoagulant par AVK

NOM : _____

Médicament AVK prescrit : _____







Mon INR cible est de : _____

En cas d'urgence : _____

Nom de mon médecin traitant : _____

Tél : _____

Annexe n°2 : Aliments et vitamine K

SUIVI DES PATIENTS SOUS AVK		
TABLEAU DES ALIMENTS		
POUVANT PERTURBER L'ACTION DES ANTICOAGULANTS, S'ILS SONT CONSOMMÉS OCCASIONNELLEMENT		
<p>Aliments riches en vitamine K pouvant diminuer l'effet des AVK et conduire à une diminution de l'INR.</p> <p>Teneur très élevée en vitamine K (100-1000 µg/100g)</p> <ul style="list-style-type: none">+ huile de colza, huile de soja+ brocoli, chou vert, chou de Bruxelles, choucroute+ laitue, cresson, persil+ épinard+ fenouil <p>Teneur élevée en vitamine K (10-100 µg/100g)</p> <ul style="list-style-type: none">+ margarine, huile d'olive+ chou rouge, chou-fleur+ asperge+ concombre avec peau+ poireau+ haricot vert, fève, pois+ poulet avec peau+ foie et abats	<p>Aliments de richesse modérée en vitamine K. Une diminution de l'INR peut s'observer en cas de consommation excessive.</p> <p>Teneur moyenne en vitamine K (1-10 µg/100g)</p> <ul style="list-style-type: none">+ huile de maïs, palme, tournesol+ crème, beurre, fromage+ orge, avoine, son de blé+ pain complet, céréales petit déjeuner+ pomme+ date, figue, raisin+ pêche, prune+ rhubarbe+ myrtille, fraise+ carotte, céleri+ tomate+ aubergine, courgette+ boeuf	<p>Aliments pauvres en vitamine K. Leur consommation ne conduit pas à une perturbation de l'INR.</p> <p>Teneur faible en vitamine K (0.1-1 µg/100g)</p> <ul style="list-style-type: none">+ lait de vache, yaourt+ maïs, pétale de maïs+ pain blanc, farine blanche+ spaghetti, riz complet+ melon, pastèque, mangue+ orange, pomelo+ banane, ananas+ cacahuète+ pomme de terre+ champignon+ navet+ concombre sans peau+ poulet sans peau+ oeuf, poisson
		
<p>Sources:  AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments)  CIQUAL (Centre Informatique sur la Qualité des Aliments)</p>		
 <p>LABORATOIRES D'ANALYSES MÉDICALES</p>		
<p>37, r. Romain Fandel • B.P.143 • L-4002 Esch/Alzette • Tél. 488 288-1 • Fax: 488 288-306 • GSM: 621 17 11 84 • info@ketterthill.lu • www.ketterthill.lu</p>		

Annexe n°3 : Confusion Lisinopril® / Previscan®



Information importante aux pharmaciens officinaux et aux pharmaciens hospitaliers

Saint-Denis, le 8 mars 2010

**Attention aux confusions liées à la similitude de forme des comprimés
Risque de confusion avec la nouvelle forme quadrisécable de PREVISCAN 20 mg**

Madame, Monsieur,

L'Afssaps souhaite attirer votre attention sur le risque de confusion lié à la **nouvelle forme de comprimé quadrisécable en forme de trèfle de Préviscan 20 mg (fluidione)** commercialisée depuis novembre 2009, avec d'autres médicaments ayant des comprimés de forme semblables.

La modification du comprimé est intervenue afin d'améliorer la sécabilité et d'assurer ainsi l'obtention de quarts de comprimé uniformes.

Le Guichet des Erreurs Médicamenteuses de l'Afssaps a été destinataire de plusieurs signalements faisant mention d'un risque d'erreur médicamenteuse lié à l'**étroite ressemblance** des nouveaux comprimés de **Préviscan 20 mg** avec ceux de la spécialité **Lisinopril EG 20mg** en milieu hospitalier et en ville.

Une erreur avérée survenue en ville a été rapportée chez une patiente de 76 ans ayant pris un demi comprimé de LISINOPRIL EG 20 mg à la place d'un demi comprimé de PREVISCAN 20 mg.

Ce risque de confusion peut survenir avec d'autres spécialités ayant une forme de comprimé similaire.

Il est recommandé :

- aux pharmaciens hospitaliers d'informer l'ensemble des professionnels de santé de leur établissement de santé de ce changement de forme des comprimés.
- aux pharmaciens d'officine d'informer les patients lors de la délivrance de ce changement de forme des comprimés de Préviscan 20 mg et de leur préconiser de :
 - conserver les médicaments dans leur blister de façon à pouvoir identifier les comprimés jusqu'au moment de l'administration.
 - lire attentivement l'étiquetage du médicament avant sa prise afin d'éviter tout automatisme lié à la forme du comprimé.

L'Agence a engagé avec le laboratoire Procter & Gamble Pharmaceuticals une réflexion pour améliorer rapidement l'identification des comprimés de Previscan.

De plus, nous vous demandons de bien vouloir signaler toute erreur ou risque d'erreur médicamenteuse lié à cette confusion, au Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'Afssaps par fax au : 01.55.87.33.10 ou par mail à l'adresse : erreur.medicamenteuse@afssaps.sante.fr

Annexe : la photographie des nouveaux comprimés de Préviscan 20 mg (comprimés quadrisécable en forme de trèfle) et de LISINOPRIL EG 20 mg.

ATTENTION AUX CONFUSIONS LIEES A LA SIMILITUDE DE FORME DES COMPRIMES
Risque de confusion avec la nouvelle forme quadri sécable de PREVISCAN 20 mg

PREVISCAN®



LISINOPRIL®



Annexe n°4 : Changement de conditionnement du Préviscan®



Mercredi 27 mars 2013

Préviscan® 20 mg – Mesures visant à limiter le risque d'erreurs médicamenteuses

Information importante aux prescripteurs, pharmaciens d'officine et pharmacie à usage intérieur, directeurs de soins

Madame, Monsieur,

Le laboratoire Merck Serono, en accord avec l'ANSM, souhaite vous informer de la mise à disposition, à partir du 1^{er} Mars 2013, d'un nouveau conditionnement de Préviscan® (fluindione) en plaquettes prédécoupées permettant l'identification de chaque comprimé grâce à l'inscription au regard de chaque alvéole du blister du nom de la spécialité, de la dénomination commune internationale (DCI) et du dosage (cf annexe).

Cette mesure, mise en œuvre en accord avec l'ANSM, a pour objectif de faciliter et sécuriser la distribution des doses pour le patient en réduisant le risque d'erreur ou de confusion avec d'autres spécialités ayant des comprimés de forme similaire (comprimé quadrisécable en forme de trèfle).



A cette occasion, nous souhaitons insister sur la nécessité, pour les professionnels de santé, de rappeler aux patients de :

- **conserver les médicaments dans leur blister de façon à pouvoir identifier les comprimés jusqu'au moment de l'administration,**
- **lire attentivement l'étiquetage du médicament avant sa prise afin d'éviter tout automatisme lié à la forme du comprimé,**
- **replacer les éventuelles fractions non utilisées dans leur blister d'origine immédiatement après leur découpe.**

La mise à disposition de ce nouveau conditionnement pré-découpé est une première étape. D'autres mesures visant à limiter les erreurs médicamenteuses associées au Préviscan sont en cours de développement. Vous en serez avertis lors de leur mise en œuvre.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être en lien avec un médicament doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) et dans le dictionnaire Vidal.

Restant à votre disposition,
Cordialement.

Valérie LETO
Pharmacien Responsable

Annexe :

Au lieu d'un seul blister de 30 comprimés, chaque boîte de Préviscan® 20 mg contient maintenant

2 blisters pré-découpés de 15 comprimés.

Code CIP : 3400933484132

Code UCD : 9075123

Le conditionnement secondaire (étui) et le prix sont inchangés.



Merck Serono s.a.s.
37 rue Saint-Romain
F 69379 Lyon cedex 08
Tél. +33 (0)4 72 78 25 25
Fax +33 (0)4 78 75 39 05
www.merckserono.fr

Siège social
37 rue Saint-Romain
F 69379 Lyon cedex 08
s.a.s. au capital de 16 398 285 euros
955 504 923 rcs Lyon
ident. tva FR 75 955 504 923

Merck Serono est une division de Merck.

Annexe n°5 : Coloration du comprimé de Previscan®



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM



Lettre aux professionnels de santé

Merck Serono

23 Mars 2015

PREVISCAN 20 mg (fluindione) : changement de couleur du comprimé afin de limiter le risque d'erreurs médicamenteuses

Information destinée aux médecins généralistes, cardiologues, pneumologues, internistes, anesthésistes réanimateurs, urgentistes, neurologues, hématologues, pédiatres, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers, aux directeurs d'EHPAD et clinique des anticoagulants, directeurs de soins (infirmiers, cadres de santé), gestionnaires de risque, infirmières libérales

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Merck Serono souhaite vous informer **du changement de la couleur du comprimé quadrisécable** en forme de trèfle de Préviscan 20 mg (passage d'un comprimé blanc à un comprimé rose) à compter du **13 avril 2015**. Ce changement fait suite à des cas d'erreurs médicamenteuses ayant pu avoir des conséquences cliniques graves, liées à une confusion avec d'autres médicaments ayant une forme similaire de comprimés. La coloration vise à permettre une meilleure identification des comprimés de Préviscan pour limiter les risques d'erreurs médicamenteuses.

Il est toutefois nécessaire, durant la période de transition, d'éviter que les comprimés roses et les comprimés blancs coexistent au domicile des patients ou dans les services hospitaliers, pour éviter tout nouveau risque d'erreur.

Résumé

- ◆ **Passage d'un comprimé blanc à un comprimé rose** de Préviscan 20 mg, en accord avec l'ANSM, afin de limiter le risque d'erreur ou de confusions avec d'autres spécialités sous forme de comprimés en trèfle quadrisécable ;
- ◆ **Nécessité de sensibiliser le patient et son entourage sur ce changement.** Lors de la prescription ou de la délivrance, le professionnel de santé doit préciser aux patients que :
 - **seul un colorant a été ajouté** sans aucun impact sur le reste de la formulation ; le dosage reste également identique ;
 - **en aucun cas, un arrêt ou une modification de la prise de leur traitement ne doit être envisagé sans avis médical** préalable en raison des risques graves d'événement hémorragique ou thrombotique qui pourrait en résulter ;
 - dès la délivrance d'une boîte de comprimés roses, il est nécessaire **de rapporter, dès que possible, les éventuelles boîtes de comprimés blancs de Préviscan que les patients pourraient encore avoir à domicile.**
- ◆ **Dès réception des premières boîtes de comprimés roses :**
 - **les pharmaciens d'officine** sont invités à :
 - ne plus délivrer de boîtes de comprimés blancs aux patients,
 - à retirer des rayonnages toutes les boîtes de comprimés blancs et à les retourner à leur grossiste pour avoir, avant le 1^{er} mai 2015,
 - donner au patient, lors de toute délivrance, le feuillet que vous recevrez quelques jours avant les premières livraisons de comprimés roses de Préviscan 20 mg (réapprovisionnement sur demande au numéro vert dédié de Merck Serono : 0800 40 80 52),
 - les inviter à rapporter à la pharmacie les boîtes de comprimés blancs encore en leur possession pour destruction par cyclamed.
 - **les pharmaciens hospitaliers et les pharmaciens d'officine intervenant au sein d'EHPAD** sont invités à prévoir un stockage séparé des comprimés blancs et roses, à terminer d'abord les comprimés blancs et à assurer l'absence de coexistence des 2 types de comprimés au sein des services de soins.



Ancien comprimé blanc et nouveau comprimé rose



Code CIP inchangé :
34009334 84132

Annexe n°6 : Erreurs de délivrance Previscan® / Preservision®



Information importante aux pharmaciens officinaux

Saint-Denis, le 28 juin 2010

Erreurs de délivrance :
Confusion entre PREVISCAN® (fluindione) et le complément alimentaire PRESERVISION® à l'origine de manifestations hémorragiques graves

Madame, Monsieur,

Six cas graves d'effets indésirables liés à la délivrance erronée de PREVISCAN® (fluindione)¹ à la place du complément alimentaire PRESERVISION® ont été portés à la connaissance de l'Afssaps. Ces confusions ont eu des conséquences graves chez 5 patients, qui ont dû être hospitalisés en raison de la survenue de manifestations hémorragiques.

L'Afssaps demande aux pharmaciens :

- d'être très vigilants lors de la délivrance de la spécialité PREVISCAN® ou du complément alimentaire PRESERVISION® ;
- de vérifier la prescription auprès du médecin, en cas de doute.

Informations complémentaires

Ces six observations concernent des patients âgés de 66 à 86 ans, également traités pour deux d'entre eux par un anti thrombotique. L'erreur de délivrance a conduit à l'administration, chez ces patients, de 2 à 3 comprimés par jour de PREVISCAN®, au lieu du complément alimentaire PRESERVISION® initialement prescrit par des médecins ophtalmologistes. Cinq de ces patients ont été hospitalisés en raison de troubles hémorragiques à type d'hématurie macroscopique, épistaxis, méléna, ou hématomes. Une transfusion sanguine a été nécessaire chez un patient². Deux cas de confusion, sans que PREVISCAN soit cette fois administré aux patients, ont été également rapportés.

¹ Indications du Previscan® 20 mg, comprimés sécables :

- Cardiopathies emboligènes :
 - prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certaines fibrillations auriculaires, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Infarctus du myocarde :
 - prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine,
 - prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde, en cas d'intolérance à l'aspirine.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrences, en relais de l'héparine.
- Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.
- Prévention des thromboses sur cathéter.

² Prescrire 2009 ;29(308) :436.

Annexe n°7 : Erreurs de délivrance Previscan® / Permixon®



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Avril 2016

Previscan® (fluindione) et Permixon® (Serenoa repens) : confusion pouvant être à l'origine de manifestations hémorragiques parfois graves

Information destinée aux médecins généralistes, urologues, cardiologues, pneumologues, médecins internistes, gériatres, anesthésistes, urgentistes, pharmaciens hospitaliers et d'officine.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires Merck et Pierre Fabre Médicament souhaitent attirer votre attention sur l'existence de plusieurs cas d'effets indésirables, **ayant pu être graves**, liés à la délivrance erronée de Previscan® 20 mg (fluindione) à la place de Permixon® 160 mg (Serenoa repens) du fait d'ordonnances manuscrites.

Résumé

Des cas d'erreurs de délivrance ont été rapportés avec des conséquences graves pour les patients pour lesquels Previscan® a été dispensé à la place de Permixon® : effets hémorragiques pouvant être dans certains cas d'évolution fatale.

Afin de limiter le risque d'erreurs, notamment lors de la délivrance,

1) Les **médecins prescripteurs** sont invités à être particulièrement vigilants lors de toute prescription de Previscan® et /ou de Permixon® et à mentionner **distinctement** sur l'ordonnance la DCI, le dosage, la forme pharmaceutique et le nom de marque en lettres CAPITALES

Exemple :

Serenoa repens 160 mg gélule (PERMIXON®)

Fluindione 20 mg comprimé quadrisécable (PREVISCAN®)

2) Les **pharmaciens** sont invités à être particulièrement vigilants lors des délivrances de Previscan® et/ou de Permixon® et à vérifier la prescription auprès du médecin en cas de doute.



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

30 Mai 2017

Fluindione (Préviscan®) : mises en garde sur le risque d'effets indésirables immuno-allergiques

Information destinée aux cardiologues, médecins généralistes, néphrologues, urgentistes, internistes, gériatres, dermatologues, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Merck, rappelle le risque rare mais grave d'effet indésirable immuno-allergique, plus fréquemment rapporté en France avec la fluindione (Préviscan® 20 mg, comprimé quadrisécable) en comparaison avec les autres anti-vitamines K, tel que mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit.

Le laboratoire Merck demande aux professionnels de santé d'être vigilants, particulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement.

Résumé

- Les risques immuno-allergiques (néphropathie tubulo-interstitielle aiguë, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou DRESS syndrome) surviennent majoritairement au cours des 6 premiers mois de traitement.
- **Lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant oral**, le choix de l'anticoagulant doit prendre en compte l'ensemble des bénéfices et des risques attendus. En particulier, le risque immuno-allergique doit être pris en compte.
- **Chez les patients ayant récemment débuté un traitement par fluindione (moins de 6 mois)**
 - La fonction rénale doit être surveillée régulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement ainsi que tout signe pouvant évoquer un effet indésirable immuno-allergique de type cutané, hépatique ou hématologique ;
 - Considérer le rôle potentiel de la fluindione en cas d'altération de la fonction rénale et/ou du bilan hépatique, d'apparition d'une neutropénie brutale ou de manifestations cutanées, surtout dans les mois qui suivent l'initiation du traitement ;
 - En cas de confirmation de diagnostic d'atteinte immuno-allergique : arrêter rapidement et définitivement le traitement par fluindione, envisager le remplacement par un autre anticoagulant et envisager la mise en place d'une corticothérapie à débiter dans les meilleurs délais.
- **Pour les patients traités par fluindione au long cours (plus de 6 mois)** et bien équilibrés, les données de sécurité ne justifient pas de modifier le traitement. En effet, toute période de changement de traitement anticoagulant constitue une situation à risque d'évènements hémorragiques et/ ou thromboemboliques potentiellement graves.

Annexe n°9: Prescription restreinte du Previscan®



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

1^{er} décembre 2018

Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations

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

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

Résumé

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

Informations complémentaires

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

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

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

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

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

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

Annexe n°10 : Les NACO



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2013

Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto® :
Mises en garde sur les facteurs de risque hémorragiques – Il est recommandé de vérifier leur posologie, leurs contre-indications et leurs mises en garde et précautions d'emploi pour limiter le risque de saignement.

Information destinée aux anesthésistes, cardiologues, chirurgiens orthopédiques, chirurgiens cardiothoraciques, chirurgiens vasculaires, médecins généralistes, internistes, gériatres, urgentistes, neurologues, phlébologues, angiologues, pneumologues hospitaliers, hématologues, pharmaciens d'officine et hospitaliers

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran éxetilate) et Xarelto® (rivaroxaban) sont des anticoagulants oraux qui ont été autorisés au cours des dernières années dans des indications pour lesquelles les antagonistes de la vitamine K (warfarine, phenprocoumone et acénocoumarol) ou les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisés depuis des décennies. Contrairement aux antagonistes de la vitamine K, l'administration de ces nouveaux médicaments ne nécessite pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante en routine.

Cependant, les essais cliniques et l'expérience après la mise sur le marché ont démontré que les événements hémorragiques majeurs, y compris ceux ayant entraîné une issue fatale, ne concernent pas seulement les antagonistes de la vitamine K/ HBPM, mais sont aussi un risque important associés à l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. Par ailleurs, les signalements rapportés après la mise sur le marché de ces spécialités indiquent que tous les prescripteurs ne sont pas suffisamment informés de la prise en charge des risques hémorragiques telle que recommandée dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les informations contenues dans le présent courrier ont été revues et approuvées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Recommandations

Au vu des considérations ci-dessus, les prescripteurs doivent tenir compte du risque hémorragique pour chaque patient et respecter la posologie, les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi. Bien que certaines contre-indications diffèrent d'un nouvel anticoagulant oral à un autre, les nouveaux anticoagulants oraux ont en commun les contre-indications suivantes :

- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie considérée comme à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
- Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine ou autre), sauf en cas de relais par le nouvel anticoagulant oral ou inversement, ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

Veuillez consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Eliquis®, Pradaxa® et Xarelto® (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) pour connaître les autres contre-indications spécifiques à chaque médicament.

Il est important de prêter attention à la posologie recommandée ainsi qu'aux mises en garde et précautions d'emploi afin de limiter le risque de saignement. Cela comprend une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque chez les patients présentant des lésions, des maladies, subissant des interventions et/ou recevant des traitements (tels que AINS et antiplaquetaires) qui augmentent le risque de saignement majeur. De plus, une surveillance clinique des signes et symptômes de saignements est recommandée durant toute la durée du traitement, particulièrement chez les patients à risque accru de saignement.

Une attention particulière doit également être portée à la fonction rénale. L'insuffisance rénale peut constituer une contre-indication ou une raison pour laquelle le traitement ne devrait pas être considéré ou un critère de diminution de dose. Veuillez vous référer à chaque RCP puisque les recommandations diffèrent entre les trois spécialités (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Il n'existe actuellement aucun antidote spécifique disponible pour Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto®. Le RCP de chaque produit contient des recommandations de prise en charge à suivre en cas de complications hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables

Les professionnels de santé doivent déclarer tout événement indésirable suspecté comme étant dû à l'utilisation d' Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto® au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les coordonnées des CRPV sont disponibles dans le dictionnaire Vidal ou sur le site Internet de l'ANSM ([http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/5)).

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de ces médicaments, un service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition, au numéro suivant :

Pour Eliquis® - Bristol-Myers Squibb et Pfizer : Information Médicale Bristol-Myers Squibb - n° AZUR : 0810.410.500 (prix d'une communication locale) ou 01.58.83.84.96.

Pour Pradaxa® - Boehringer Ingelheim : 03. 26. 50. 45. 33 ou par mail : infomedsiege.rei@boehringer-ingelheim.com

Pour Xarelto® - Bayer Santé : 0800 87 54 54

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Bristol-Myers Squibb / Pfizer, Boehringer Ingelheim et Bayer Santé

Spécialités :

Bristol-Myers Squibb / Pfizer

- Eliquis® 2,5 mg, comprimé pelliculé
- Eliquis® 5 mg, comprimé pelliculé (spécialité non disponible, non remboursée en date du 19/08/2013)

Boehringer Ingelheim

- Pradaxa 75 mg, gélules
- Pradaxa 110 mg, gélules
- Pradaxa 150 mg, gélules

Bayer Santé

- Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé (spécialité non disponible, non remboursée en date du 19/08/2013)
- Xarelto 10 mg comprimé pelliculé
- Xarelto 15 mg comprimé pelliculé
- Xarelto 20 mg comprimé pelliculé

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Annexe n°11 : Carte de surveillance Pradaxa®



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

28012016



Cher Patient,

Votre médecin a initié un traitement par Pradaxa® (dabigatran etexilate). Pour assurer la sécurité d'utilisation de Pradaxa®, veuillez tenir compte des informations importantes qui sont jointes.

Cette carte de surveillance du patient contenant des informations importantes concernant votre traitement, gardez-la en permanence sur vous pour informer les professionnels de santé que vous prenez Pradaxa®.



Information pour les patients concernant Pradaxa®

- Suivez les instructions de votre médecin pour prendre Pradaxa®.
- Pradaxa® rend votre sang moins « épais », prévient la formation de caillots et réduit le risque de développer un accident vasculaire cérébral ou d'autres complications.
- Cependant, cela peut augmenter le risque de saignement.
- Si le saignement ne cesse pas spontanément, informez-en immédiatement votre médecin.
- En cas de saignement, veuillez contacter votre médecin avant d'arrêter de prendre Pradaxa®.

2

- Si vous tombez ou si vous vous blessez alors que vous êtes sous traitement, en particulier si vous vous cognez la tête, appelez immédiatement un médecin. Il peut avoir besoin de vous ausculter, car vous pouvez présenter un risque de saignement accru.
- Les signes et symptômes d'événements hémorragiques peuvent être des hématomes sur la peau, des selles noires, du sang dans les urines, des saignements de nez, etc.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou toute autre intervention invasive, informez votre médecin avant l'intervention que vous prenez Pradaxa®.
- N'arrêtez pas de prendre Pradaxa® sans en parler à votre médecin.

3

- Prenez Pradaxa® régulièrement comme cela vous a été prescrit et n'oubliez pas de dose.
- Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez actuellement. Pradaxa® peut être pris avec ou sans aliment. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour assurer la libération dans l'estomac. Ne pas écraser, ne pas mâcher et ne pas vider les granules contenues dans la gélule car cela pourrait augmenter le risque de saignement.

4

Information pour les professionnels de santé concernant Pradaxa®

- Pradaxa® est un anticoagulant oral qui agit par inhibition directe de la thrombine.
- En cas d'intervention chirurgicale ou toute autre intervention invasive, Pradaxa® doit être préalablement arrêté (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit).
- En cas d'événement hémorragique majeur, Pradaxa® doit être arrêté immédiatement.
- Pradaxa® étant principalement éliminé par les reins, une diurèse suffisante doit être maintenue. Pradaxa® est dialysable.

5

- Un agent de réversion spécifique (Praxbind®) est disponible (se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit de Pradaxa® et de Praxbind® pour plus de détails et de conseils sur la réversion de l'effet anticoagulant de Pradaxa®)

Veuillez compléter cette partie ou demander à votre médecin de le faire.

Information concernant le patient

6

(Nom du patient)

(Date de naissance)

(Indication de l'anticoagulation)

(Dose de Pradaxa®)

16-1027 7

Annexe n°12 : Précautions d'emploi concernant Pradaxa® et Xarelto®

REPUBLIQUE FRANÇAISE



27 avril 2012

Communiqué de presse

L'Afssaps rappelle les conditions d'utilisation et les précautions d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire

L'Afssaps présente un point d'information général sur les nouveaux anticoagulants oraux, Pradaxa (dabigatran) et Xarelto (rivaroxaban), ayant bénéficié d'une extension d'indication au deuxième semestre 2011 dans le champ de la « Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque ». Ces deux spécialités étaient déjà indiquées dans la « prévention des événements thromboemboliques veineux post-intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou du genou ». Ils peuvent donc désormais être utilisés pour la prévention des accidents thromboemboliques liés à la fibrillation auriculaire.

Suite à des signalements d'accidents hémorragiques graves, l'Afssaps souhaite rappeler les précautions d'emploi s'attachant à ces deux spécialités dans cette nouvelle indication. Bien que ces médicaments constituent une alternative aux anti-vitamine K (AVK) dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire, ils présentent néanmoins, un profil de tolérance similaire, principalement en ce qui concerne le risque hémorragique. Par ailleurs, l'Afssaps rappelle que, si ces médicaments ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique, il n'existe pas actuellement de test de coagulation spécifique pour apprécier le niveau d'anticoagulation de ces traitements.

La fibrillation auriculaire est une affection cardiaque fréquente (1 à 2 % de la population française). Le traitement de ses complications thromboemboliques repose toujours sur les AVK et, en pratique, il n'y a pas d'argument pour changer le traitement des patients stabilisés sous un tel traitement.

Pour mémoire, la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable pour le remboursement de Pradaxa dans cette nouvelle indication le 29 février 2012 et a conclu à l'absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK (ASMR V). La même conclusion vient d'être rendue pour Xarelto (avis du 14 mars 2012). Des discussions relatives aux prix et aux taux de remboursement étant encore en cours, ces spécialités ne sont, à ce jour, pas remboursées dans cette nouvelle indication.

Lire aussi :

Point d'information (26/04/2012) : [Les nouveaux anticoagulants oraux \(dabigatran et rivaroxaban\) dans la fibrillation auriculaire - Ce qu'il faut savoir](#)

HAS, Commission de la transparence, avis du 29 février 2012, PRADAXA
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf

HAS, Commission de la transparence, avis du 14 mars 2012, XARELTO
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf

Annexe n°13 : Les AOD et le syndrome des antiphospholipides



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Mai 2019

L'apixaban (Eliquis®), le dabigatran etexilate (Pradaxa®), l'edoxaban (Lixiana®/Roteas®)* et le rivaroxaban (Xarelto®) ne sont pas recommandés chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) en raison d'une possible augmentation du risque de récurrence d'évènement thrombotique.

Information destinée aux médecins généralistes, aux médecins internistes (médecine interne), aux médecins vasculaires (y compris phlébologues et angiologues), aux cardiologues, aux pneumologues hospitaliers, aux hématologues, aux rhumatologues, aux obstétriciens, aux neurologues et aux pharmaciens hospitaliers.

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), Bayer AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Boehringer Ingelheim International GmbH et Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG souhaitent vous communiquer les informations suivantes :

Résumé

- Chez les patients présentant des antécédents de thrombose avec un syndrome des antiphospholipides (SAPL), l'utilisation du rivaroxaban a été associée à une augmentation du risque de récurrence d'évènements thrombotiques en comparaison avec la warfarine. Les autres Anticoagulants Oraux Directs (AOD) (l'apixaban, l'edoxaban* et le dabigatran etexilate) pourraient également augmenter le risque de récurrence d'évènement thrombotique par rapport aux antivitamines K (AVK) tels que la warfarine.
- Les AOD ne sont pas recommandés chez les patients présentant un SAPL, plus particulièrement chez les patients à haut risque d'évènements thrombotiques (patients pour lesquels les résultats sont positifs à l'ensemble des trois tests antiphospholipides, à savoir l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipine et les anticorps anti-bêta 2 glycoprotéine I).
- La poursuite du traitement par AOD pour la prévention des évènements thromboemboliques chez des patients présentant un SAPL doit être réévaluée, en particulier chez les patients à haut risque d'évènements thrombotiques, et un relai vers un AVK doit être envisagé.

Contexte

Le niveau de preuve du risque accru de récurrence d'évènements thrombotiques chez les patients présentant un SAPL varie en fonction des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) disponibles sur le marché. À ce jour, il n'existe pas de preuve suffisante selon laquelle un AOD protégerait efficacement les patients présentant un SAPL, en particulier ceux à haut risque d'évènements thromboemboliques. La prescription d'AOD chez ces patients n'est donc pas recommandée.

* L'edoxaban (Lixiana®/Roteas®) n'est pas commercialisé en France

Annexe n°14 : Contre-indication des AVK au cours de la grossesse



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

1^{er} décembre 2018

Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations

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

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

Résumé

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

Informations complémentaires

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables

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



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

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

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

Dispositif d'accompagnement par les pharmaciens des patients sous traitement anti-vitamine K

Le dispositif d'accompagnement par les pharmaciens des personnes sous traitement anti-vitamine K est mis en place par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie.

Les informations nécessaires à sa mise en oeuvre sont recueillies et traitées dans des conditions conformes au décret du 9 novembre 2012 et à la loi du 6 janvier 1978 sur l'Informatique et les Libertés.

Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification auprès du service médical en vous adressant au Directeur de votre caisse d'assurance maladie (CPAM ou CGSS).

Renoncer à participer à ce dispositif n'entraîne aucune conséquence sur vos droits au remboursement.



Annexe n°16: Bulletin d'adhésion



Traitement anticoagulant oral par antivitamine K DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien



**Adhésion possible
en ligne avec votre
pharmacien**

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K.

Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

OUI, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

NON, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K

Identification de l'adhérent :

- Nom et Prénom :
- Date de naissance :
- N° d'immatriculation :
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) :
- Adresse :
.....

Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

- Nom de la pharmacie :
- Adresse :
.....
- N° d'identification Assurance Maladie :
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement¹ :

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui :

OUI

NON

Nom du médecin traitant :

Nom du médecin prescripteur si différent :

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.

L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Adhésion établie à l'initiative du pharmacien (si oui, cocher la case)

Fait le

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire

Signature et cachet de la pharmacie

Annexe n°17 : Plan d'accompagnement



PLAN D'ACCOMPAGNEMENT

À l'issue de cet entretien d'évaluation et sur la base des réponses formulées par le patient, effectuer le bilan afin de déterminer l'accompagnement à mettre en place en fonction des besoins identifiés du patient. Sur cette base, convenir de plusieurs entretiens spécifiques en précisant au patient le contenu de l'accompagnement. Tous les éléments abordés lors de l'entretien d'évaluation pourront être développés lors des différents thèmes d'entretien proposés.

Le plan d'accompagnement est évolutif en fonction des points que vous identifierez au cours du programme comme restant partiellement acquis ou non acquis pour votre patient.

DATE DE L'ENTRETIEN D'ÉVALUATION/...../.....	NOM DU PHARMACIEN	<input type="text"/>		
ENTRETIENS PROGRAMMÉS	Nbre	DATES			
SURVEILLANCE BIOLOGIQUE/...../...../...../...../...../...../...../.....
OBSERVANCE/...../...../...../...../...../...../...../.....
EFFETS DU TRAITEMENT/...../...../...../...../...../...../...../.....
VIE QUOTIDIENNE ET ALIMENTATION/...../...../...../...../...../...../...../.....

CONCLUSION



Pour optimiser votre temps, copier-coller la conclusion que vous venez de rédiger dans le formulaire de synthèse des conclusions.

1. DEMANDER AU PATIENT S'IL A DES QUESTIONS OU REMARQUES.
2. FIXER LES PROCHAINS RENDEZ-VOUS.
3. COMPLÉTER LE BILAN DE L'ENTRETIEN.

BILAN DE L'ENTRETIEN

.....
.....
.....

REMARQUES/QUESTIONS DU PATIENT

.....
.....
.....

Annexe n°18 : Exemple du formulaire concernant la surveillance biologique



AVK SURVEILLANCE BIOLOGIQUE



Objectifs de l'entretien :

- Définir les notions d'INR et d'INR cible.
- Sensibiliser le patient aux bonnes pratiques du contrôle de l'INR.

SUIVI DE L'INR CIBLE

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 chez le patient pour obtenir un traitement efficace. Il dépend de la maladie pour laquelle le traitement est prescrit, mais dans la plupart des cas, il doit se situer entre 2 et 3 :

- Un INR < 2 reflète une dose insuffisante.
- Un INR > 3 indique une dose trop forte avec un risque potentiel d'hémorragie.

Dans certaines situations, l'INR cible doit être compris entre 3 et 4,5 pour que le traitement soit efficace. Dans tous les cas, un INR > 4,5 est systématiquement associé à un risque hémorragique accru.

L'INR doit être contrôlé et mesuré régulièrement, 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 déterminer la dose d'AVK adaptée, c'est-à-dire celle qui permet d'obtenir à plusieurs reprises l'INR cible. Dès que la dose appropriée est déterminée, la fréquence de contrôle de l'INR peut diminuer progressivement. Ce contrôle doit toutefois continuer à être effectuée au moins une fois par mois afin d'éviter tout surdosage (risque d'hémorragie) et sous-dosage (risque de thrombose).

Certaines circonstances particulières peuvent provoquer un déséquilibre du traitement en augmentant ou diminuant son effet anticoagulant. Ces circonstances (principalement représentées par la prise simultanée de certains médicaments ou la survenue d'une pathologie intercurrente) nécessitent des contrôles supplémentaires de l'INR afin d'adapter la dose d'AVK. Ceci est notamment très important en cas de modifications des autres traitements pris par le patient.

Transmission des résultats : un traitement par AVK se prenant préférentiellement le soir, il convient de s'assurer que les résultats de l'INR soient 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.

LE PATIENT CONNAÎT-IL LA VALEUR DE SON INR CIBLE ?

OUI NON

QUELLE EST-ELLE ?

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 ?

A PA NA

VÉRIFIEZ AVEC LE PATIENT QU'IL DISPOSE BIEN DU CALENDRIER DE SUIVI DE SON INR.

A PA NA

LE PATIENT SAIT-IL POURQUOI IL DOIT FAIRE SA PRISE DE SANG POUR LE DOSAGE DE L'INR LE MATIN (TRANSMISSION AU MÉDECIN) ?

A PA NA

SAIT-IL POURQUOI IL FAUT TRANSMETTRE LES RÉSULTATS DE SON INR LE JOUR MÊME À SON MÉDECIN ?

A PA NA

A Acquis PA Partiellement acquis NA Non acquis





NOTE-T-IL SYSTÉMATIQUEMENT LES RÉSULTATS DE SON INR
DANS SON CARNET DE SUIVI ?

A PA NA

CONNAÎT-IL LES RISQUES SI L'INR SORT DE LA FOURCHETTE ACCEPTABLE
ET POURQUOI FAUT-IL APPELER SON MÉDECIN SI C'EST LE CAS ?

A PA NA

QUELLE EST LA FRÉQUENCE DE CONTRÔLE DE L'INR DU PATIENT ?

.....
.....
.....

Annexe n°19 : Dépliant patient AVK / AOD

Vous souhaitez bénéficier du dispositif d'accompagnement de votre traitement anticoagulant oral par antivitamine K. **C'est simple.**

- **Parlez-en à votre pharmacien.**
- **Remplissez ensemble et signez le bulletin d'adhésion*** prévu à cet effet.

*Deux exemplaires sont nécessaires, l'un pour vous, l'autre pour votre pharmacien.

CONSEIL DU PHARMACIEN

Pensez à apporter votre carnet de suivi à chaque entretien

CACHET DU PHARMACIEN



Suivi de votre traitement
anticoagulant oral par antivitamine K

Un accompagnement **personnalisé**
proposé par **votre pharmacien**

 Assurance
Maladie

 Assurance
Maladie

Vous souhaitez bénéficier du dispositif d'accompagnement de votre traitement anticoagulant oral par antivitamine K. **C'est simple.**

- **Parlez-en à votre pharmacien.**
- **Remplissez ensemble et signez le bulletin d'adhésion*** prévu à cet effet.

*Deux exemplaires sont nécessaires, l'un pour vous, l'autre pour votre pharmacien.

CONSEIL DU PHARMACIEN

Pensez à apporter votre carnet de suivi à chaque entretien

CACHET DU PHARMACIEN



Suivi de votre traitement
anticoagulant oral par antivitamine K

Un accompagnement **personnalisé**
proposé par **votre pharmacien**

 Assurance
Maladie

 Assurance
Maladie

Anticoagulant oral par antivitamine K

Votre médecin vous a prescrit un traitement anticoagulant oral par antivitamine K.

Afin d'assurer l'efficacité et la sécurité de ce traitement, votre médecin vous a prescrit un suivi biologique régulier (INR).

Ce traitement nécessite une vigilance particulière pour prévenir certains risques d'interaction entre médicaments.

C'est pourquoi, en plus du suivi médical de votre médecin traitant, vous pouvez bénéficier de l'accompagnement et des conseils personnalisés de votre pharmacien.

Concrètement, ce que votre pharmacien vous propose

Partenaire « santé » de proximité, votre pharmacien vous propose un accompagnement individuel dans le cadre du suivi de votre traitement anticoagulant oral par antivitamine K. Vous pouvez bénéficier de :

• **deux entretiens au moins par an**, pour vous apporter les **informations et conseils** essentiels en lien avec votre traitement :

- à quoi sert le traitement et comment bien le suivre
- l'importance du suivi biologique
- les médicaments à éviter
- des conseils sur l'alimentation et la vie quotidienne

• **en cas de besoin, et si vous en êtes d'accord, une coordination entre votre pharmacien et votre médecin.**

Un dispositif d'accompagnement...

...**personnalisé** : votre pharmacien vous suit individuellement pour un entretien enrichissant.

...**confidentiel** : votre pharmacien vous reçoit dans un espace de confidentialité aménagé.

...**libre** : vous êtes libre de choisir le pharmacien que vous désirez, d'en désigner un nouveau à tout moment, ou de ne plus participer au dispositif. De même, si vous déclinez cette proposition, il n'y aura aucune incidence sur le niveau de remboursement de vos médicaments.

...**et gratuit** : vous n'avez rien à payer, l'Assurance Maladie rémunérera directement votre pharmacien une fois par an.

Vous souhaitez bénéficier du dispositif d'accompagnement de votre traitement par anticoagulant oral direct. **C'est simple.**

- **Parlez-en à votre pharmacien.**
- **Ensemble, inscrivez-vous directement en ligne.**

CONSEIL DU PHARMACIEN

Si vous avez un carnet de suivi, pensez à l'apporter à chaque entretien

CACHET DU PHARMACIEN



Suivi de votre traitement
anticoagulant oral direct – AOD

**Un accompagnement personnalisé
proposé par votre pharmacien**

Comité d'Éthique - 07/2016



L'accompagnement de votre traitement
par votre pharmacien

**Anticoagulant oral direct
(Pradaxa[®], Xarelto[®], Eliquis[®])**

**Votre médecin vous a prescrit
un traitement par anticoagulant
oral direct.**

Ce traitement nécessite une vigilance particulière pour prévenir certains risques d'interaction entre médicaments.

C'est pourquoi, en plus du suivi médical de votre médecin traitant, **vous pouvez bénéficier de l'accompagnement et des conseils personnalisés de votre pharmacien.**

**Concrètement,
ce que votre pharmacien vous propose**

Partenaire « santé » de proximité, votre pharmacien vous propose un accompagnement individuel dans le cadre du suivi de votre traitement par anticoagulant oral direct. Vous pouvez bénéficier de :

- **deux entretiens au moins par an** la première année, pour vous apporter **les informations et conseils** essentiels en lien avec votre traitement :
 - à quoi sert le traitement et comment bien le suivre
 - des conseils pour la vie quotidienne
 - les médicaments à éviter

- **en cas de besoin, et si vous en êtes d'accord, une coordination entre votre pharmacien et votre médecin.**

Un dispositif d'accompagnement...

...**personnalisé** : votre pharmacien vous suit individuellement pour un entretien enrichissant.

...**confidentiel** : votre pharmacien vous reçoit dans un espace de confidentialité aménagé.

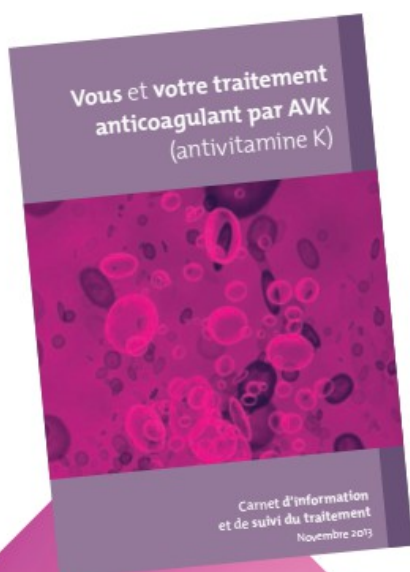
...**libre** : vous êtes libre de choisir le pharmacien que vous désirez, d'en désigner un nouveau à tout moment, ou de ne plus participer au dispositif. De même, si vous déclinez cette proposition, il n'y aura aucune incidence sur le niveau de remboursement de vos médicaments.

...**et gratuit** : vous n'avez rien à payer, l'Assurance Maladie rémunérera directement votre pharmacien une fois par an.



Vous suivez un traitement
anticoagulant par AVK
(antivitamine K)

Avez-vous
votre carnet ?



Ayez toujours avec vous ce carnet, remis par votre médecin, votre pharmacien ou votre biologiste (laboratoire d'analyses médicales) : il vous aide à mieux comprendre votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) en rassemblant les données de votre surveillance (résultats des examens de laboratoire, nom du médicament, dose...).

Pour plus d'informations :
ansm.sante.fr

Les 7 règles d'or

- 1 Respectez la dose prescrite et les heures de prise
- 2 Faites pratiquer très régulièrement vos examens de laboratoire (INR)
- 3 Signalez que vous suivez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez
- 4 Contactez rapidement votre médecin si vous présentez un saignement
- 5 Remplissez régulièrement votre carnet
- 6 Ayez une alimentation équilibrée
- 7 Demandez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soin de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage...

VOUS PRENEZ UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT

TESTEZ VOS CONNAISSANCES
POUR LA SURVEILLANCE ET LA SECURITE
DE VOTRE TRAITEMENT



Commencer

Questionnaire réalisé par le service de médecine vasculaire
de l'hôpital Européen Georges Pompidou 75015 Paris
avec la collaboration de l'AFSSAPS
Rédaction Janvier 2007



Test Médicament Anticoagulant

Votre médecin vous a prescrit un médicament anticoagulant de la famille des antivitamines K.

Pour surveiller votre traitement vous devez régulièrement faire des prises de sang.
Des changements de doses du médicament sont souvent nécessaires.
Le calcul des doses est fait en fonction des résultats de l'analyse de sang.

Avez vous bien compris les explications de votre médecin et des documents qu'il vous a remis ?

Pour le savoir, faites ce test.

Cochez la bonne réponse
Si vous hésitez, il vaut mieux répondre « je ne sais pas » que de se tromper.

Démarrer



Question 1 sur 10

1 - Pour vérifier l'efficacité de votre traitement, quel est le principal paramètre à surveiller par prise de sang ?

- NFS
- INR
- Nombre de globules rouges
- Nombre de globule blancs
- Nombre de plaquettes
- TP
- Je ne sais pas

Choisissez une réponse

Question 2 sur 10

2 - Savez-vous quand vous devez faire votre prochaine prise de sang ?

- Non, je ne sais pas
- Oui, mon médecin me l'a indiqué

Choisissez une réponse

Question 3 sur 10

3 - En cas de fièvre, ou de mal de tête pouvez-vous prendre de l'aspirine ou un anti-inflammatoire ?

- Non
- Oui
- Je ne sais pas

Choisissez une réponse

Question 4 sur 10

4 - En cas de douleur, votre médecin vous a t-il indiqué les médicaments que vous pouvez prendre avec votre traitement par antivitamine K ?

- Oui
- Non

Choisissez une réponse

Question 5 sur 10

5 - Quel votre INR cible ?
(c'est à dire le taux d'INR qu'il vous faut avoir avec votre traitement)

- Je sais répondre à cette question
- Je ne comprend pas cette question
- Je comprend cette question,
mais je ne sais pas.

Choisissez une réponse

Question 6 sur 10

6 - Quand mon INR est plus bas que la cible indiquée, cela veut dire que :

- Mon traitement est trop dosé
- Mon traitement n'est pas assez dosé
- Je ne sais pas

Choisissez une réponse

Question 7 sur 10

7 - Quand mon INR est trop fort, je risque :

- un saignement
- que mon traitement ne soit pas efficace
- je ne sais pas

Choisissez une réponse

Question 8 sur 10

8 - Avez-vous dans votre portefeuille, une carte, ou un livret, d'anticoagulant ?

- Oui
- Je ne comprend pas cette question
- Non

Choisissez une réponse

Question 9 sur 10

9 - Prenons un exemple : Vous venez de recevoir vos résultats d'analyses qui indiquent que votre INR est à 1,2.
Cela veut dire que :

- mon traitement n'est pas assez efficace
- mon traitement est trop efficace
- Je ne sais pas répondre

Choisissez une réponse

Question 10 sur 10

10 - Lorsque mon INR est stable, à la valeur voulue, et que mon médecin ma dit que « tout va bien ».
A quelle fréquence dois je faire mes analyses de sang ?

- je ne sais pas
- Tous les mois
- Toutes les 6 semaines

Choisissez une réponse

Anticoagulants et nouveaux anticoagulants

1. Que sont les anticoagulants ?
2. Quelles sont les grandes classes d'anticoagulants utilisés en pratique clinique ?
3. Quel est le risque de la prescription d'un traitement anticoagulant ?
4. Y a-t-il plus de risques hémorragiques avec les nouveaux anticoagulants oraux ?
5. Je suis traité par un nouvel anticoagulant oral (Pradaxa*, Eliquis*, Xarelto*) dois-je faire des tests biologiques ?
6. Je suis traité par un nouvel anticoagulant oral (Pradaxa*, Eliquis*, Xarelto*), j'ai des tests d'hémostase qui sont perturbés, est-ce normal ?
7. Je suis traité par un nouvel anticoagulant oral (Pradaxa*, Eliquis*, Xarelto*), puis-je prendre d'autres médicaments sans avis médical ?
8. Je suis traité par anticoagulant, puis-je arrêter mon traitement sans avis médical ?
9. Quels sont les signes qui doivent faire craindre un surdosage en traitement anticoagulant ?

1. Que sont les anticoagulants ?

Les anticoagulants sont des médicaments qui ont pour but de « fluidifier » le sang, autrement dit de ralentir la coagulation donc la formation de caillots.

Les anticoagulants sont utilisés dans le traitement et la prévention des thromboses (caillots) dans les vaisseaux sanguins (veines ou artères) ou des embolies (caillots dans la circulation).

Ce sont des médicaments indispensables dans le traitement des phlébites et embolies pulmonaires, ainsi que dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire (cœur irrégulier).

2. Quelles sont les grandes classes d'anticoagulants utilisés en pratique clinique ?

On distingue les anticoagulants anciens ou classiques -dont certains sont disponibles depuis plus de 50 ans- et plus récemment les nouveaux anticoagulants (NACO) qui ont été mis sur le marché au cours des dernières années.

Les grandes classes d'anticoagulants sont :

1) L'héparine et les dérivés de l'héparine (voie injectable) :

- 1a. Héparine, intra-veineuse (Héparine*)
- 1b. Héparine injectable, sous-cutanée (Calciparine*)
- 1c. Héparines de bas poids moléculaire, sous cutanée (Fragmine*, Fraxiparine*, Fraxodi*, Innohep*, Lovenox*)
- 1d. Fondaparinux, sous cutané (Arixtra*)
- 1e. Danaparoiide, sous cutané (Orgaran*)

2) Antivitamines K (voie orale) :

- 2a. Acénocoumarol (Sintrom*, MiniSintrom*)
- 2b. Fluideurone (Previscan*)
- 2c. Warfarine (Coumadine*)

3) Dérivés de l'Hirudine (voie injectable) :

- 3a. Bivalirudine (Angiox*)
- 3b. Désirudine (Revasc*)
- 3c. Lépirudine (Refludan*)

4) Nouveaux anticoagulants (voie orale) :

- 4a. Inhibiteur de la thrombine
Dabigatran (Pradaxa*)
- 4b. Inhibiteur du facteur X activé
Apixaban (Eliquis*)
Rivaroxaban (Xarelto*)

Les anticoagulants par voie injectable sont utilisés pour une durée limitée, surtout à la phase aiguë d'une thrombose ou en période péri-opératoire.

Les anticoagulants actifs par voie orale (antivitamines K et nouveaux anticoagulants) sont généralement utilisés dans les traitements au long cours, souvent en relais des anticoagulants injectables.

3. Quel est le risque de la prescription d'un traitement anticoagulant ?

Le risque principal d'un traitement anticoagulant, quel qu'il soit, est la survenue de complications hémorragiques. Cet effet secondaire est inhérent et intrinsèque au mode d'action des anticoagulants qui « fluidifient » le sang. La diminution de la formation des caillots chez les personnes traitées, qui est le but recherché, favorise la survenue d'hémorragie soit à la suite de coupures ou de traumatismes, soit spontanément, comme pour les saignements digestifs ou plus grave les saignements intra-cérébraux (hémorragie cérébrale).

Tous les anticoagulants comportent un risque hémorragique. Ceci est connu depuis très longtemps pour les antivitamines K qui ont une marge thérapeutique considérée comme étroite. Pour cette raison il est indispensable de surveiller que le traitement est dans la bonne zone thérapeutique par un test appelé INR, qui doit être entre 2 et 3 et qui détermine la posologie optimale à administrer. La surveillance habituelle des patients a montré qu'avec ces traitements les patients sont dans plus d'un tiers des cas soit sous dosés (INR<2) donc exposés à un risque d'inefficacité du traitement, soit surdosés (INR>3) et donc exposés à un risque hémorragique. Les antivitamines K ont également l'inconvénient d'avoir de nombreuses interactions avec l'alimentation et d'autres médicaments ce qui complique aussi le bon équilibre du traitement.

Les nouveaux anticoagulants ont été développés pour tenter de remédier aux écueils observés avec les anciennes classes thérapeutiques. Lors de leur développement, dans le cadre d'essais thérapeutiques qui ont inclus plusieurs milliers de patients, ils se sont montrés d'une efficacité égale à celle des antivitamines K (la coumadine) et n'ont pas entraîné plus d'hémorragies que ces derniers.

Les nouveaux anticoagulants ne nécessitent pas, contrairement aux AVK, de surveillance biologique. Ils n'ont pas d'interaction avec l'alimentation et moins d'interactions médicamenteuses.

La prescription des nouveaux anticoagulants doit dans tous les cas respecter les indications, les doses, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi qui sont spécifiques à chaque médicament.

Les complications des anticoagulants étant plus fréquentes chez les sujets âgés et chez les sujets ayant une insuffisance rénale, il faut être particulièrement prudent dans la prescription de nouveaux anticoagulants dans ces situations et respecter scrupuleusement les recommandations des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) de l'AMM de ces produits.

4. Y a-t-il plus de risques hémorragiques avec les nouveaux anticoagulants oraux ?

La surveillance internationale et nationale de ces nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa*, Eliquis*, Xarelto*) n'a pas mis en évidence globalement d'accidents hémorragiques supérieurs à ceux observés avec les antivitamines K. Il existe cependant des divergences selon les études.

Les essais cliniques, effectués avec ces molécules dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients avec fibrillation auriculaire ont montré de façon concordante une diminution de la survenue des hémorragies intra-cérébrales. A l'inverse, une analyse récente a montré que ces nouveaux anticoagulants pourraient être associés à une survenue plus fréquente d'hémorragies digestives par rapport aux antivitamines K.

5. Je suis traité par un nouvel anticoagulant oral (Pradaxa*, Eliquis*, Xarelto*) dois-je faire des tests biologiques ?

Contrairement aux antivitamines K (Sintrom*, Mini-sintrom*, Préviscan*, Coumadine*) une surveillance biologique n'est pas nécessaire pour s'assurer de la bonne efficacité du traitement. Il n'y a donc pas lieu de réaliser des INR ou tout autre test biologique régulièrement.

Par contre, la prise d'un anticoagulant perturbant l'interprétation de certains tests de la coagulation, il est important que vous informiez tout professionnel de santé lors d'une consultation et tout biologiste lors de la réalisation d'une prise de sang que vous êtes sous traitement anticoagulant en précisant la dose que vous prenez.

6 Je suis traité par un nouvel anticoagulant oral (Pradaxa*, Eliquis*, Xarelto*), j'ai des tests d'hémostase qui sont perturbés, est-ce normal ?

Les tests d'hémostase classiques (TP pour taux de prothrombine, TCA pour temps de céphaline activée) ou d'autres sont sensibles aux nouveaux anticoagulants. Par contre, ils ne sont pas adaptés à la surveillance de ces anticoagulants, qui en pratique clinique ne requièrent pas de dosage. Pour cette raison il est indispensable que vous préveniez tout professionnel de santé, y compris les biologistes lors d'une prise de sang, des médicaments que vous prenez et tout particulièrement en ce qui concerne les anticoagulants.

Dans certains cas particuliers, des dosages ont été développés afin de suivre l'efficacité de ces traitements ou leur surdosage. Ils restent d'interprétation difficile et leur utilisation est rarement nécessaire.

7 Je suis traité par un nouvel anticoagulant oral (Pradaxa*, Eliquis*, Xarelto*), puis-je prendre d'autres médicaments sans avis médical ?

Comme pour tout médicament, les nouveaux anticoagulants peuvent entraîner des interactions médicamenteuses sources de survenue d'effets secondaires. Il est donc fondamental de signaler à tout médecin que vous êtes sous traitement anticoagulant et de vérifier l'absence d'interaction entre les médicaments que vous prenez.

La prise de certains médicaments comme l'aspirine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentant le risque hémorragique, ils sont déconseillés chez les patients sous anticoagulants.

8 Je suis traité par anticoagulant, puis-je arrêter mon traitement sans avis médical ?

L'indication de prise d'un traitement anticoagulant au long cours a pour but de prévenir la survenue de complications thrombotiques graves. Dans ces situations, comme le traitement d'une fibrillation auriculaire ou le traitement d'une thrombose veineuse, l'arrêt du traitement fait courir rapidement le risque d'une complication thrombotique.

Il est très important de prendre ces médicaments à heure fixe et de ne pas sauter de prise médicamenteuse, quel que soit le traitement anticoagulant, antivitamines K ou nouvel anticoagulant.

9 Quels sont les signes qui doivent faire craindre un surdosage en traitement anticoagulant ?

Les signes ci-dessous doivent faire suspecter un surdosage en anticoagulant et nécessitent une consultation urgente :

- la survenue de selles noires (melaena)
- des vomissements sanglants (hématémèse)
- des hématomes survenant spontanément au niveau de la peau (sans traumatisme)
- des saignements inhabituels au niveau des gencives
- une fatigue inhabituelle associée à une accélération de la fréquence cardiaque (anémie)
- une pâleur importante (anémie)

Il n'existe pas d'antidotes spécifiques aux nouveaux anticoagulants. En cas de surdosage, en dehors de l'arrêt immédiat du traitement, des mesures thérapeutiques reposant principalement sur l'utilisation de la perfusion de facteurs de la coagulation sont recommandées et précisées pour chaque médicament.

Traitement anticoagulant oral par anti-vitamine k (AVK)

- Vous recevez un traitement anticoagulant oral par antivitamine K.
- Ce traitement vous est indispensable mais nécessite certaines précautions.
- Lisez attentivement ces informations qui peuvent vous aider à rendre votre traitement plus efficace.

N'oubliez pas de vous procurer votre carnet d'information et de suivi auprès de votre médecin, de votre biologiste ou de votre pharmacien.

Ce qu'il faut comprendre

1. Qu'est-ce qu'un anti-vitamine K ?
2. Quand prescrit-on un anti-vitamine K ?
3. Quels sont les risques d'un traitement anti-vitamine K ?
4. Pourquoi faut-il surveiller son traitement ?
5. Qu'est-ce qu'un INR ?

Ce qu'il faut surveiller

6. Quelles sont les valeurs d'INR à rechercher : INR « cible » ?
7. Quand doit-on contrôler son INR ?
8. Dans quels cas suspecte-t-on une hémorragie ?

Ce qu'il faut faire et ne pas faire

9. Peut-on prendre des médicaments en même temps qu'un anti-vitamine K ?
10. Faut-il signaler que l'on prend un anti-vitamine K ?
11. Que faire si on oublie de prendre son anti-vitamine K ?
12. Que faire en cas d'infection ?
13. Que faire en cas de grossesse ou de souhait de grossesse ?
14. Quelles sont les consignes à connaître pour éviter une hémorragie ?
15. Faut-il changer son alimentation lorsque l'on est traité par un anti-vitamine k ?

Ce qu'il faut savoir

16. Points à retenir

1. Qu'est-ce qu'un anti-vitamine K ?

Un anti-vitamine K est un médicament anti-coagulant, c'est-à-dire un médicament qui ralentit la coagulation.

Il agit en s'opposant à l'action de la vitamine K qui favorise la coagulation sanguine. C'est la raison pour laquelle il s'appelle « anti-vitamine K ».

Il se prend par voie orale, généralement sur une longue durée (plusieurs semaines, plusieurs mois, voire toute la vie pour certaines maladies).

Son effet s'installe progressivement en 2 à 4 jours et disparaît également progressivement en quelques jours après l'arrêt du traitement.

2. Quand prescrit-on un anti-vitamine K ?

Un anti-vitamine K est prescrit pour empêcher la formation ou l'extension ou la récurrence d'une « thrombose » ou d'une « embolie ».

Une thrombose correspond à la formation d'un caillot de sang (ou « thrombus ») au niveau d'un vaisseau sanguin ou au niveau du cœur.

Une embolie correspond au détachement du caillot de son lieu de formation et à sa migration, par l'intermédiaire de la circulation sanguine, dans un vaisseau sanguin situé à distance, en particulier au niveau du poumon.

Les principales circonstances nécessitant la prescription d'un anti-vitamine K sont :

- Phlébite (caillot dans une veine) ou risque de phlébite,
- Embolie pulmonaire ou risque d'embolie pulmonaire,
- Certains troubles du rythme cardiaque (fibrillations auriculaires), anomalies ou prothèse des valves cardiaques,
- Certains infarctus du myocarde.

Il peut également être prescrit pour éviter qu'un cathéter ne se bouche.

3. Quels sont les risques d'un traitement anti-vitamine K ?

Chez un patient traité, la prise d'anti-vitamine K expose à deux risques principaux :

- L'hémorragie liée à un surdosage,
- La thrombose liée à un sous-dosage

Il est donc important de bien surveiller votre traitement pour qu'il soit équilibré.

4. Pourquoi faut-il surveiller son traitement ?

En début de traitement, il faut rechercher la dose appropriée à chaque patient car la même dose d'anti-vitamine K ne provoque pas le même ralentissement de la coagulation chez tous les patients.

Puis, il faut effectuer une surveillance régulière tout au long du traitement pour éviter un surdosage avec risque d'hémorragie, ou un sous-dosage avec risque de thrombose.

Cette surveillance passe par le contrôle de l'INR.

5. Qu'est-ce qu'un INR ?

L'INR (International Normalized Ratio) est un examen de laboratoire réalisé à partir d'un prélèvement de sang.

L'INR permet d'évaluer l'activité du traitement anti-vitamine K.

Il mesure le temps de coagulation d'un patient et le compare à celui d'un sujet qui ne reçoit pas de traitement anti-vitamine K. Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1. Chez un patient traité par un anti-vitamine K, plus le sang est « liquide, fluide », plus le temps de coagulation s'allonge et plus l'INR augmente (c'est-à-dire supérieur à 2).

Il est conseillé de toujours faire mesurer son INR dans le même laboratoire.

L'INR « cible » est la valeur d'INR à rechercher pour obtenir un traitement équilibré (sans risque d'hémorragie ou de thrombose).

Ce qu'il faut surveiller

6. Quelles sont les valeurs d'INR à rechercher : INR « cible » ?

Chez un patient nécessitant un traitement par anti-vitamine K, l'INR est adapté à chaque cas particulier. L'INR « cible » dépend de la maladie pour laquelle le traitement est prescrit.

Dans la plupart des cas, l'INR doit se situer entre 2 et 3 (ce qui correspond à un sang qui mettra 2 à 3 fois plus de temps à coaguler que celui d'un sujet non traité par anti-vitamine K) :

- Un INR inférieur à 2 reflète une dose insuffisante,
- Un INR supérieur à 3 peut correspondre à une dose trop forte, avec un risque potentiel d'hémorragie.

Dans ces situations il faut contacter son médecin traitant.

Dans certains cas pour être traité efficacement, il est souhaitable d'obtenir un INR plus élevé compris entre 3 et 4,5.

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique accru.

Un traitement équilibré correspond à un INR stable retrouvé lors de plusieurs contrôles consécutifs pour une même dose.

7. Quand doit-on contrôler son INR ?

En début de traitement, l'INR doit être mesuré fréquemment pour permettre de trouver la dose d'anti-vitamine K qui convient jusqu'à ce que l'INR « cible » soit obtenu, et ce à plusieurs reprises.

Une fois que la dose appropriée est déterminée, la fréquence du contrôle de l'INR peut diminuer progressivement, mais il devra être effectué au moins une fois par mois.

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, nécessiteront des contrôles supplémentaires de l'INR afin d'adapter la dose.

8. Dans quel cas suspecte-t-on une hémorragie ?

Il faut suspecter une hémorragie dans les circonstances suivantes :

→ *Apparition d'un saignement, même s'il semble mineur :*

- saignement des gencives,
- saignement du nez,
- hémorragie conjonctivale au niveau de l'œil (œil rouge),
- présence de sang dans les urines,
- règles anormalement abondantes,
- apparition d'hématomes (« bleus »)
- présence de sang rouge dans les selles, ou selles noires pouvant traduire la présence de sang « digéré » dans les selles,
- vomissements ou crachats sanglants,
- saignement d'une plaie 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 habituel,
- malaise inexplicable.

En cas de suspicion d'hémorragie, il faut contacter rapidement votre médecin traitant.

Ce qu'il faut faire et ne pas faire

9. Peut-on prendre des médicaments en même temps qu'un anti-vitamine K ?

Il est dangereux de prendre d'autres médicaments que ceux prescrits par un médecin, car nombreux sont ceux qui modifient l'action des anti-vitamines K

- Soit en augmentant leur effet (surdosage), avec risque d'hémorragie,
- Soit en diminuant leur effet (sous-dosage), avec un risque de thrombose

La règle, très simple, consiste à ne jamais utiliser de médicament qui n'ait été prescrit par un médecin. Il ne faut jamais prendre un autre médicament de sa propre initiative, même ceux obtenus sans ordonnance (par exemple l'aspirine).

Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales, telles la survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection, qui doivent amener à consulter votre médecin traitant.

10. Faut-il signaler que l'on prend un anti-vitamine K ?

Oui, pour éviter tout risque d'hémorragie, il faut toujours signaler toute prise d'anti-vitamine K au personnel médical et paramédical :

- | | | |
|-----------------|---------------|--------------------|
| - Médecin, | - Dentiste, | - Kinésithérapeute |
| - Chirurgien, | - Pharmacien, | - Infirmier |
| - Anesthésiste, | - Sage-femme, | - Biologiste, ... |

Portez toujours sur vous la carte mentionnant que vous prenez un anti-vitamine K figurant au dos du carnet d'information de suivi remis par votre médecin, votre biologiste ou votre pharmacien.

11. Que faire si on oublie de prendre son anti-vitamine K ?

Il ne faut jamais prendre deux prises d'anti-vitamine K dans la même journée (risque d'hémorragie). La prise médicamenteuse « oubliée » peut être « rattrapée » 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 lendemain.

Exemples :

- Si vous avez l'habitude de prendre votre traitement le soir vers 20 heures, en cas d'oubli, vous pouvez prendre votre traitement jusqu'au coucher. Passé l'heure du coucher, il est préférable d'attendre le lendemain soir vers 20 heures pour prendre votre traitement.
- Si vous avez l'habitude de prendre votre traitement à 16 heures, en cas d'oubli vous pouvez prendre votre traitement jusqu'au coucher, sans dépasser minuit (16 h + 8 h = 24 h). Passé ce délai, il est préférable d'attendre le lendemain 16 heures pour prendre votre traitement.

Afin d'éviter tout oubli, il est recommandé d'utiliser un pilulier-semainier. Il faut prévenir votre médecin traitant en cas d'oubli.

Notez cet oubli dans votre carnet de suivi car il faut en informer votre médecin traitant.

12. Que faire en cas d'infection ?

En cas d'infection (fièvre, grippe, angine,...), il faut consulter un médecin et lui signaler la prise d'anti-vitamine K, afin de ne pas déséquilibrer le traitement.

13. Que faire en cas de grossesse ou de souhait de grossesse ?

La réévaluation récente de données concernant les AVK (fluidione, warfarine et acénocoumarol) montrent qu'ils peuvent, en cas de prise pendant la grossesse, nuire gravement au fœtus et à l'enfant à naître : risque d'avortements spontanés, de morts intra-utérines, de malformations (notamment de la face, du squelette et du cerveau), de retard de croissance et d'hémorragies chez l'enfant à naître ou le nouveau-né. Aussi, les AVK ne doivent donc jamais être utilisés pendant la grossesse, sauf pour les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique présentant un risque élevé de thrombose pour lesquelles il n'existe pas d'alternative plus sûre.

14. Quelles sont les consignes à connaître pour éviter une hémorragie ?

Pour éviter une hémorragie, il faut :

- signaler la prise d'anti-vitamine K au personnel médical et paramédical,
- éviter les sports ou les comportements violents susceptibles d'entraîner des traumatismes qui pourraient déclencher un saignement,
- éviter les injections par voie intramusculaire susceptibles d'entraîner un hématome,
- manipuler avec beaucoup de précaution les objets tranchants.

15. Faut-il changer son alimentation lorsque l'on est traité par Anti-vitamine K ?

Non, cependant, il faut savoir que certains aliments sont riches en vitamine K : brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles.

En théorie, ces aliments peuvent diminuer l'effet de l'anti-vitamine K. Cependant, en pratique, ils ne sont pas interdits, à condition de les répartir régulièrement dans l'alimentation et de les consommer sans excès.

Le jeûne augmente l'effet anticoagulant.

En cas d'intoxication aiguë par l'alcool, l'effet anticoagulant est augmenté ; en cas d'intoxication chronique, l'effet est diminué.

Ce qu'il faut savoir

16. Points à retenir

Pour une efficacité optimale tout en prenant un minimum de risque, il est essentiel de retenir les points suivants :

- un traitement anti-vitamine K doit être pris tous les jours à la même heure (le soir de préférence),
- il doit être équilibré : un surdosage est lié à un risque d'hémorragie et un sous-dosage à un risque de thrombose,
- il doit être surveillé par le contrôle de l'INR au moins une fois par mois, si possible effectué dans le même laboratoire,
- l'INR cible se situe généralement entre 2 et 3,
- en cas de signes d'hémorragie, il faut immédiatement prendre contact avec un médecin,
- il ne faut pas prendre d'autres médicaments de sa propre initiative.

Tous ces points vous sont rappelés dans le carnet d'information et de suivi remis par votre médecin, votre biologiste ou votre pharmacien.

Questions / Réponses pour les professionnels de santé

Quoi de neuf concernant les antivitamines K ?

I. Arrêt des initiations de traitement par fluindione (Préviscan)

1. Pourquoi l' ANSM a-t-elle modifié l' indication du Préviscan ?
2. Quelles sont les nouvelles indications du Préviscan ?
3. Quels sont les changements dans ma pratique ?

II. Nouvelle contre-indication de l' ensemble des antivitamines K pendant la grossesse

1. Quelles sont les nouvelles recommandations concernant les AVK et la grossesse ?
 2. Que faire en pratique ?
-

I. Arrêt des initiations de traitement par fluindione (Préviscan)

1. Pourquoi l'ANSM a-t-elle modifié l'indication du Préviscan ?

Les antivitamines K (AVK), anticoagulants commercialisés en France sous forme orale, sont répartis en deux familles:

- Les dérivés de la phényl-indanedione : Préviscan (fluindione),
- Les dérivés coumariniques : Coumadine (warfarine), Sintrom et Minisintrom (acénocoumarol).

En 2013, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice du Préviscan ont été modifiés pour ajouter les risques suivants :

- Risque de manifestations immuno-allergiques imposant l'arrêt du traitement,
- Risque de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante suite à une néphrite tubulo-interstitielle ou à une atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique,
- Risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms¹).

L'ANSM a alors mis en place une enquête de pharmacovigilance visant à caractériser et à évaluer l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des antivitamines K confirmant que l'utilisation de la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques rares mais souvent sévères. En particulier, des atteintes rénales à type de néphropathie tubulo-interstitielle isolée ou associée à des signes d'hypersensibilité ont été rapportées.

Par ailleurs, cette enquête a permis d'identifier plusieurs cas d'atteintes cutanées immuno-allergiques de type DRESS), de pustulose exanthématique aiguë généralisée, de toxidermies sévères et de vascularites. Des cas de neutropénies sévères et d'hépatites possiblement immuno-allergiques ont également été identifiés.

¹ Association variable, d'une éruption cutanée, d'une fièvre, d'une hyperéosinophilie et d'une atteinte d'organe

Ces effets immuno-allergiques graves, observés chez les patients sous fluindione surviennent le plus souvent dans les 6 mois suivants l'initiation du traitement. En revanche, ils ont été rapportés moins fréquemment avec la warfarine et l'acénocoumarol.

Par ailleurs il n'a pas été observé de réaction croisée entre la fluindione et les dérivés coumariniques. Un patient ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à la fluindione peut donc, après arrêt définitif de Préviscan, être traité par un dérivé coumarinique.

En mai 2017, une lettre adressée aux professionnels de santé ainsi qu'un point d'information² ont mis en garde sur ce risque rare mais grave d'effets indésirables immuno-allergiques avec les AVK, plus fréquemment rapporté avec la fluindione. Les professionnels de santé ont été invités à privilégier la prescription de coumariniques lors d'une initiation de traitement par AVK et à être particulièrement attentifs au risque immuno-allergique au cours des 6 premiers mois d'un traitement par fluindione.

En janvier 2018, la Commission de la transparence de la HAS a conclu pour Préviscan à un service médical rendu désormais modéré pour l'ensemble de ses indications thérapeutiques. Elle a précisé que son rapport efficacité/effets indésirables est modéré dans ses indications, au regard du risque de réactions immuno-allergiques pouvant être sévères au cours des 6 premiers mois de traitement. Elle a également précisé qu'il s'agit d'un médicament de dernière intention dans les indications autorisées, lorsque l'instauration d'un traitement anticoagulant par AVK est envisagée en relais de l'héparine.

Le 1^{er} décembre 2018, l'ANSM a décidé de mettre en place une mesure de réduction du risque supplémentaire en **restreignant les indications thérapeutiques aux seuls renouvellements de traitement par Préviscan pour les patients déjà bien équilibrés.**

2. Quelles sont les nouvelles indications du Préviscan ?

Renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione dans les indications suivantes:

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

3. Quels sont les changements dans ma pratique ?

⇒ **Que faire face à un patient sous Préviscan depuis moins de 6 mois qui n'est pas encore équilibré ?**

Je réévalue son traitement au regard du risque immuno-allergique. Le cas échéant, je modifie son traitement par un autre antivitamine K (warfarine ou acénocoumarol) ou un médicament appartenant à une autre classe d'anticoagulants.

Si je ne modifie pas son traitement, connaissant le risque de réactions immuno-allergiques plus important au cours des 6 premiers mois de traitement, j'informe mon patient de ces risques et lui demande de me contacter immédiatement en cas d'apparition des symptômes suivants :

- des anomalies de la peau (œdème local, brusque gonflement du visage et du cou, démangeaisons, urticaire, eczéma, taches rouges sur la peau, rougeur se généralisant à tout le corps avec des pustules souvent accompagnée de fièvre),
- une insuffisance rénale ou une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante,
- une anomalie de la formule sanguine et de certains paramètres biologiques hépatiques,
- une gêne respiratoire,
- une fièvre.

⇒ **Que faire face à un patient sous Préviscan depuis moins de 6 mois qui est bien équilibré ?**

² <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information>

Tenant compte des risques liés à un changement de traitement anticoagulant (événements hémorragiques et/ou thromboemboliques), je ne modifie pas son traitement.

Connaissant cependant le risque de réactions immuno-allergiques plus important au cours des 6 premiers mois de traitement, j'informe mon patient de ces risques et lui demande de me contacter immédiatement en cas d'apparition des symptômes précités.

⇒ **Que faire face à un patient sous Prévican depuis plus de 6 mois qui est bien équilibré ?**

Tenant compte des risques liés à un changement de traitement anticoagulant (événements hémorragiques et/ou thromboemboliques), je ne modifie pas son traitement et je l'informe sur les risques immuno-allergiques.

II. Nouvelle contre-indication de l'ensemble des antivitamines K pendant la grossesse

Suite à la réévaluation récente de données concernant les AVK (fluidione, warfarine et acénocoumarol), il a été montré qu'ils peuvent, en cas de prise pendant la grossesse, nuire gravement au fœtus et à l'enfant à naître : risque d'avortements spontanés, de morts intra-utérines, de malformations (notamment de la face, du squelette et du cerveau), de retard de croissance et d'hémorragies chez l'enfant à naître ou le nouveau-né.

Aussi, les AVK ne doivent donc jamais être utilisés pendant la grossesse, sauf pour les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique présentant un risque élevé de thrombose pour lesquelles il n'existe pas d'alternative plus sûre.

1. Quelles sont les nouvelles recommandations concernant les AVK et la grossesse ?

⇒ **Ma patiente n'a pas de valve cardiaque mécanique**

Les AVK ne doivent jamais être utilisés pendant la grossesse.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement par AVK.

⇒ **Ma patiente a une valve cardiaque mécanique**

L'utilisation des AVK est proscrite pendant toute la grossesse en raison du risque tératogène, fœtotoxique et néonatal, à l'exception de situations extrêmement limitées pour lesquelles l'héparine ne peut être utilisée notamment si le risque thromboembolique reste majoré par rapport aux AVK, comme en cas de présence d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique.

Dans ce contexte particulier, après une information claire et précise de la patiente, le choix entre la poursuite du traitement par AVK et un relais par une héparine doit reposer sur le risque individuel de thrombose, préférentiellement après discussion collégiale.

2. Que faire en pratique ?

⇒ **Ma patiente est sous AVK et a un désir de grossesse**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et prévenir leur médecin en cas de grossesse ou de souhait de grossesse afin de permettre le relais par une alternative thérapeutique plus sûre.

⇒ **Ma patiente est sous AVK et découvre qu'elle est enceinte**

En cas de prise d'un AVK pendant la grossesse, un diagnostic prénatal spécialisé (échographique voire IRM) adapté en fonction de la période d'exposition pendant la grossesse doit être instauré. Un suivi particulier de l'enfant à naître devra être mis en place.

En cas de poursuite d'AVK pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36ème semaine d'aménorrhée.

⇒ **Ma patiente est sous AVK et a un désir d'allaiter**

L'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par fluindione. Par contre, l'allaitement est possible pendant un traitement par warfarine ou acénocoumarol en raison d'un très faible passage dans le lait maternel.

Annexe n°23 : Phytothérapie

Liste non exhaustive de plantes pouvant interagir avec le traitement.

Plantes	Mécanisme d'action	Possible effet sur la coagulation
Ail	Effet additionnel anti-plaquettaire.	L'association avec les AVK serait à prendre en compte.
Boldo	Contient des dérivés coumariniques.	Augmente l'effet anticoagulant. Possible augmentation de l'INR.
Curbicine	Effet additif sur les mécanismes de la coagulation. S'oppose à la vitamine K. Effet anti-plaquettaire.	Possible interaction avec un traitement anticoagulant.
Dong quai	Contient des dérivés coumariniques.	Possible augmentation de l'INR.
Fenugrec	Contient des dérivés coumariniques.	Possible augmentation de l'INR.
Ginseng	Interaction avec le métabolisme du traitement AVK. Effet anti-plaquettaire.	Possible déséquilibre de l'INR.
Griffe du diable	Mécanisme inconnu.	Des cas d'interactions avec le traitement par AVK ont été rapportées.
Mangue	Inhibe les enzymes hépatiques.	Possible augmentation de l'effet anticoagulant.
Sauge rouge	Augmentation de la concentration plasmatique du traitement AVK. Effet anti-plaquettaire.	Possible augmentation de l'effet anticoagulant.
Thé vert	Contient de la vitamine K. S'oppose à l'effet du traitement AVK.	Possible diminution de l'INR. L'apport en vitamine K doit être pris en compte dans l'équilibre de l'INR.

L'importance des interactions médicamenteuses dépend de plusieurs facteurs qui sont associés :

- à la coadministration d'un traitement,
- au patient,
- à la plante elle-même.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DUQUESNOY ANÉLIE INE : 09 07 017390Y

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 07 / 10 / 2020 à 18h...15. Amphithéâtre ou salle : ALLAIS

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : _____

Date : 21/8/2020

Signature:

Avis du président du jury

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

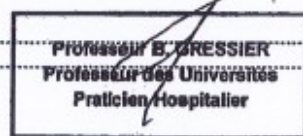
Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : _____

Date : 20/08/2020

Signature:



Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 14/09/2020
Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION DE CONFORMITÉ

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que votre traitement est conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Responsable du traitement

Nom : Université de Lille	SIREN: 13 00 23583 00011
Adresse : 42 rue Paul Duez 59000 LILLE	Code NAF: 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

Traitement déclaré

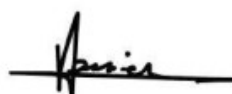
Intitulé : Suivi des patients sous anticoagulants oraux – rôle du pharmacien d’officine
Référence Registre DPO : 2020-51
Responsable scientifique/ Chargé de la mise en œuvre: Mme Amélie DUQUESNOY

Fait à Lille,

Jean-Luc TESSIER

Le 5 mars 2020

Délégué à la Protection des Données



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : Duquesnoy

Prénom : Amélie

Titre de la thèse : Le suivi des patients sous anti-coagulants oraux et rôle du pharmacien d'officine

Mots-clés : anti-coagulants, AVK, AOD, pharmacien d'officine, éducation thérapeutique, entretiens pharmaceutiques

Résumé :

Les anti-coagulants oraux, plus particulièrement les AVK, sont destinés à une large population. Ils se classent au premier rang des accidents iatrogènes entraînant une hospitalisation en France et leur marge thérapeutique étroite expose les patients à un risque hémorragique ou thrombotique en cas de dosage inadapté. Depuis la loi HPST de 2009, le pharmacien s'est vu confier de nouvelles missions de santé publique afin de réduire cette iatrogénie et d'améliorer l'observance des patients. Il peut participer à l'éducation thérapeutique des patients et réaliser des entretiens pharmaceutiques dans le but d'accompagner les patients chroniques sous AVK ou AOD. La physiologie de la coagulation et la pharmacologie de ces deux classes d'anti-coagulants sont présentées en première et seconde partie. La dernière partie est consacrée au rôle du pharmacien avec notamment les entretiens pharmaceutiques et complétée d'une enquête réalisée auprès des pharmaciens des Hauts-de-France.

Membres du jury :

Président : Monsieur Gressier Bernard

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Université de Lille

Assesseur(s) : Monsieur Dine Thierry

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame Dehaene Margaux

Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine à Dunkerque