

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

**Soutenue publiquement le 12 avril 2021
Par M. Feutry Mathieu**

**Place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient
anticoagulé bénéficiant d'une autosurveillance de l'INR**

Membres du jury :

Président : DUPONT Annabelle, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Laboratoire d'Hématologie du CHU de Lille, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : GENAY Stéphanie, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Institut de Pharmacie du CHU de Lille, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : CARLIER Julien, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'Officine, Douchy-les-Mines.

 Université de Lille 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 1/10

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Bertrand Décaudin Doyen 

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-président formation tout au long de la vie :	Christophe MONDOU
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directrice Générale des Services :	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 aux études :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Augustin CLERGIER

 Université de Lille 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 2/10

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 3/10

M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 4/10

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 5/10

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 6/10

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 7/10

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

 Université de Lille 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 8/10

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

 Université de Lille 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 9/10

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	VAISSIÉ	Alix	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

 Université de Lille 	LISTE GERE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 10/10

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création

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 ma directrice de thèse, Madame Stéphanie Genay, Maitre de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier à l'Institut de Pharmacie du CHU de Lille pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé, pour vos nombreuses relectures et vos conseils, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Merci de m'avoir aidé à aller au bout de ce travail.

A ma présidente de thèse, Madame Annabelle Dupont, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier au Laboratoire d'Hématologie du CHU de Lille. Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Julien Carlier, pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère amitié. Merci également pour ton soutien, ta présence, pour nos discussions et tes conseils qui m'ont accompagné tout au long de mon cursus.

Mes remerciements s'adressent également :

A toi maman, pour ta présence et ton soutien infailible durant toutes ces années,

A toi papa, pour ton soutien financier tout au long de ces études,

A mon frère, à ma sœur et leurs conjoints, pour leur patience et leur gentillesse.

Merci de m'avoir supporté pendant toutes ces années.

A ma femme, Charlotte,

Merci de m'avoir soutenu dans la quête de mon diplôme et dans la réalisation de cette thèse. A nos voyages qui m'ont permis de m'épanouir, à tous ces merveilleux souvenirs constitués ensemble, j'espère que bien d'autres s'y ajouteront.

A ma fille Iris, tu as été mon « catalyseur », tu dépasses toutes mes espérances,

A tous mes amis, merci pour votre amitié, pour m'avoir supporté pendant toutes ces années, aux souvenirs de nos soirées étudiantes,

Aux pharmaciens d'officine et aux préparatrices avec qui j'ai collaboré et qui m'ont permis de prendre confiance en moi,

Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Glossaire des abréviations

ADP : adénosine diphosphate
AINS : anti inflammatoire non stéroïdiens
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD : anticoagulants oraux directs
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : antagonistes de la vitamine K
CESPHARM : comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française
CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes
CRPV : centre régional de pharmacovigilance
CV : coefficient de variation
CYP : cytochromes P450
DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DDJ : dose définie journalière
DMDIV : dispositif de diagnostic médical in vitro
DMP : dossier médical partagé
DP : dossier Pharmaceutique
DRESS: *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*
EP : embolie pulmonaire
ETP : éducation thérapeutique du patient
FCS : fausses couches spontanées
GEHT : groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose
GFHT : groupe français d'études en hémostase et thrombose
HAS : haute autorité de santé
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HTA : hypertension artérielle aiguë
INR : *international normalized ratio* (rapport international normalisé)
ISI : indice de sensibilité international
KHPM : kininogène de haut poids moléculaire
LPPR : liste des produits et prestations remboursables
NFS : numération formule sanguine
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAI-1 : *plasminogen activator inhibitor-1* (inhibiteur de l'activateur du plasminogène)
PDF : produit de dégradation de la fibrine
PK: prékallicréine
POC : *point of care* (sur le lieu des soins)
RCP : présumé des caractéristiques du produit
SAPL : syndrome des antiphospholipides
SD : *standard deviation* (écart type)
SFHTA : société française d'hypertension artérielle
TCA : temps de céphaline avec activateur
TFPI : *tissue factor pathway inhibitor* (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)
TP : taux de prothrombine
t-PA : activateurs tissulaires du plasminogène
TQ : temps de Quick
TTR : *time in therapeutic range* (temps passé dans la zone thérapeutique)
VKORC1 : vitamine-K-époxyde réductase
vWF: *von Willebrand Factor* (Facteur de von Willebrand)

Table des matières

I.	Introduction.....	23
1.	Introduction.....	23
2.	Histoire	23
3.	Hémostase (9–13).....	24
a.	Acteurs de l'hémostase	25
b.	Hémostase primaire	25
c.	Hémostase secondaire ou coagulation	26
d.	Inhibiteurs de la coagulation.....	26
e.	Fibrinolyse.....	27
f.	Exploration biologique de l'hémostase primaire	27
g.	Exploration biologique de la coagulation (hémostase secondaire).....	28
h.	Exploration de la fibrinolyse	30
4.	Vitamine K.....	30
a.	Vitamine K1 et physiologie humaine	31
b.	Cycle de la vitamine K.....	32
II.	Antagoniste de la vitamine K.....	33
1.	Pharmacologie	33
2.	Molécule/spécialités	33
a.	Structure chimique	33
b.	Spécialités disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France	35
3.	Pharmacocinétique.....	36
4.	Indications thérapeutiques, dispensation, prise en charge et contre-indications.....	38
a.	Indications	38
b.	Dispensation et prise en charge.....	39
c.	Contre-indications des AVK	39
5.	INR cible, posologie et surveillance du traitement.....	39
a.	INR cible.....	39
b.	Posologie	40
c.	Surveillance du traitement.....	41
6.	Variabilité de la réponse aux AVK.....	42
a.	Variabilité interindividuelle.....	42
b.	Interactions médicamenteuses.....	43
7.	Terrains particuliers	46

a.	Population pédiatrique.....	46
b.	Sujets âgés et très âgés.....	46
c.	Grossesse et allaitement.....	47
8.	Situations à risque hémorragique.....	48
a.	Chirurgie et actes médicaux invasifs.....	48
b.	Relais héparine-AVK (3,17).....	48
c.	Relais AVK-Héparine	49
9.	Statistiques d'utilisation des AVK en France	50
a.	Tendance d'utilisation.....	50
b.	Anticoagulants oraux à action directe (AOD)	51
c.	Prévalence des effets indésirables/iatrogénie	52
10.	Pharmacovigilance	53
III.	Automesure de l'INR.....	55
1.	Autosurveillance, automesure, autocontrôle.....	55
2.	Intérêts et limites de l'autosurveillance de l'INR	55
a.	Les avantages de l'automesure	55
b.	Les inconvénients de l'automesure	56
3.	Population concernée.....	56
4.	Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> (DMDIV)	56
5.	L'automesure de l'INR en France.....	57
a.	Historique.....	57
b.	Conditions de prescriptions et de délivrance du dispositif CoaguChek®INRange.....	59
c.	Formation	60
6.	Le CoaguChek®INRange : matériel.....	61
7.	CoaguChek®INRange : Principe de fonctionnement et fiabilité	66
a.	Principe de fonctionnement.....	66
b.	Contrôles qualités	67
c.	Précision et reproductibilité	67
d.	Exactitude et fiabilité : Comparaison de méthodes de mesure de l'INR...	67
e.	Limites analytiques et interférences connues.....	67
f.	Rythme de surveillance de l'INR pour un patient disposant d'un dispositif d'automesure (49,60)	68
g.	Données et traitement des données	69
8.	CoaguChek®INRange : utilisation.....	70
1.	Etapes préalables au prélèvement capillaire.....	70
2.	Insertion de la bandelette	71

3.	Prélèvement capillaire à l'aide de l'autopiqueur et dépôt de la goutte de sang	72
4.	Gestions du résultat	73
5.	Elimination des déchets	73
9.	Matéiovigilance et réactovigilance.....	74
IV.	Suivi à l'officine des patients disposant d'un dispositif d'automesure de l'INR	75
1.	Délivrance de l'ordonnance et conseils associés	76
a.	Conseils associés à la délivrance	76
b.	Carnet AVK	78
c.	Dossier Pharmaceutique (DP) et Dossier Médical Partagé (DMP).	78
d.	Dysfonctionnement du dispositif d'automesure	78
e.	Orientation du patient.....	79
2.	Entretiens pharmaceutiques AVK.....	80
a.	L'entretien d'évaluation	81
b.	Entretiens thématiques.....	82
3.	Les bilans partagés de médication	83
4.	Éducation thérapeutique du patient (ETP).....	84
5.	Rémunération	85
a.	Entretiens pharmaceutiques.....	85
b.	Bilans de médication	86
c.	ETP	86
V.	Conclusion.....	87
VI.	Bibliographie	89
VII.	Annexes.....	97

I. Introduction

1. Introduction

L'autosurveillance, qui comprend automesure et autocontrôle, est un mode de prise en charge thérapeutique efficace dans plusieurs maladies chroniques. Ainsi, la Haute Autorité de Santé (HAS) et la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) recommandent, pour les patients atteints d'hypertension artérielle aiguë (HTA), la prise de pression artérielle au domicile par automesure tensionnelle. De même, les lecteurs de glycémie sont au centre de la prise en charge des patients diabétiques de type I et de certains diabétiques de type II. Cette stratégie repose sur l'utilisation de dispositifs certifiés et d'une éducation thérapeutique du patient. La participation active du patient permet d'augmenter son observance et d'instaurer une alliance thérapeutique avec les praticiens de santé.(1,2)

L'utilisation des médicaments antagonistes de la vitamine K (AVK), bien que diminuant depuis l'arrivée des anticoagulants oraux directs (AOD), reste importante en France.(3) L'utilisation de cette classe médicamenteuse est accompagnée de nombreuses iatrogénies amenant parfois à des hospitalisations. Le suivi de l'activité des AVK se fait par la mesure de l'*International Normalized Ratio* (INR). La manière la plus efficace de diminuer les effets indésirables hémorragiques ou thrombotiques est de maximiser le temps passé pour l'INR dans la zone thérapeutique. Le suivi de cet INR se fait traditionnellement en France par des prélèvements veineux mesurés en laboratoire d'analyse médicale. Bien que des dispositifs d'automesure de l'INR existent depuis de nombreuses années, la HAS émettait en 2008 un avis défavorable au remboursement des dispositifs d'automesure d'INR, estimant qu'il n'existait pas en France de structure permettant la formation des patients.(4) Depuis juin 2013, le pharmacien s'est vu confier une nouvelle mission dans le suivi des patients sous traitements AVK : les entretiens pharmaceutiques AVK.(5) . En 2017, la HAS émet un avis favorable au remboursement pour certains patients adultes ayant suivi une formation à l'automesure « dans un service de chirurgie cardiaque ,de cardiologie ou une structure de type clinique des anticoagulants (CAC), soins de suite et de réadaptation (SSR), ou centre de rééducation cardiovasculaire (CRCV) ».(6)

2. Histoire

En 1921, Francis William Schofield un vétérinaire de la province de l'Alberta (Canada) décrit une maladie hémorragique du bétail dont les symptômes sont entre autres des hémorragies internes, la présence de sang dans les urines, les selles, le lait, des animaux apathiques ainsi que des saignements incontrôlables. Il nomme cette pathologie « *sweet clover disease* » et fait le lien avec la consommation par le bétail de fourrage moisi contenant du mélilot. Le mélilot avarié est reconnaissable par une odeur identique à celle d'un composé, le « coumarou » extrait à partir de la fève de Tonka nommée par les naturalistes « *Coumarouna odorata* ». La coumarine présente naturellement dans le mélilot n'est que peu toxique, mais la dicoumarine (famille des 4-hydroxy-coumarine) synthétisée dans les moisissures du mélilot est plus active. La dicoumarine a été isolée en 1939 par Karl Link. Il eut l'idée de l'utiliser en tant que raticide en 1945. L'effet différé du dicoumarol permet de tromper la prudence qu'ont les rats face à l'absorption d'une nourriture suspecte. En 1948, il synthétise un dérivé

qu'il nomme « warfarine », ce nom provient de la contraction de l'organisme qui finançait ses recherches le « *Wisconsin Alumni Research Foundation* » et du suffixe de coumarine. Ce dérivé fut utilisé comme raticide en France sous le nom de « mort-aux-rats ». La vitamine K dont le « K » provient de « *Koagulation* » en danois, fut décrite à cette époque par Henrik Dam et Edouard Daisy, qui furent récompensés par le prix Nobel de Médecine et de physiologie. Il avait été montré qu'une carence en cette vitamine déclenchait des symptômes hémorragiques. Des cliniciens eurent l'idée de mettre à profit les propriétés anticoagulantes de la warfarine en 1953. Elle fut commercialisée à partir de 1954. Il s'agissait de la première utilisation d'un médicament antivitamine K. (7,8)

3. Hémostase (9–13)

Le rôle physiologique de l'hémostase est de préserver l'intégrité du secteur vasculaire en luttant contre les hémorragies. Il s'agit d'un processus dynamique complexe, en équilibre entre hémorragie et thrombose. Ainsi, elle s'oppose à l'extravasation du sang lors d'une brèche vasculaire et dans le même temps évite que la lumière des vaisseaux sanguins ne s'obstrue.

On décrit trois processus participant à l'homéostasie du compartiment sanguin : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire et la fibrinolyse (Figure 1).

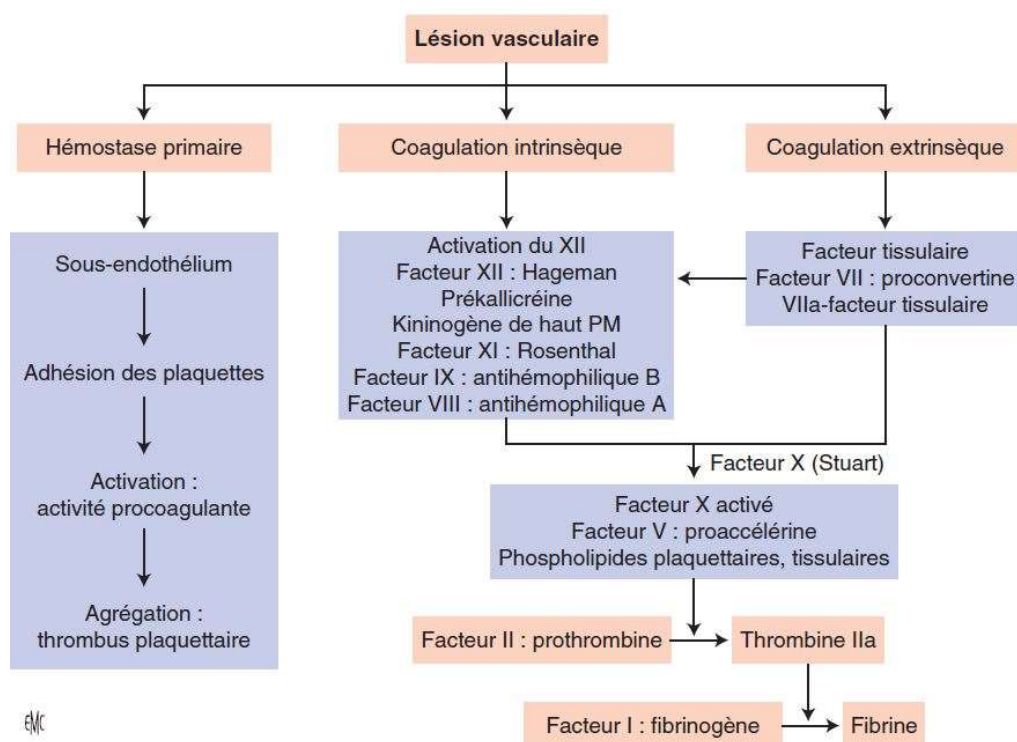


Figure 1 : Schéma simplifié de la coagulation d'après (9)

a. Acteurs de l'hémostase

i. Les plaquettes ou thrombocytes

Les plaquettes sont des fragments de cellules anucléées de 2 à 4 microns de diamètre, de forme biconvexe comportant des granules intra-plaquettaires et des organites. Le précurseur des plaquettes est le mégacaryocyte plaquettaire. L'érythropoïèse a lieu essentiellement dans la moelle osseuse. La durée de vie des plaquettes est de 8 à 12 jours dans le compartiment sanguin, elles sont dégradées dans la rate. Le taux normal chez un adulte sain de plaquettes dans le sang varie entre 150 à 450 Giga/L (soit 150 à 450 000 plaquettes/mm³). Si ce taux est inférieur on parle de thrombopénie, s'il est supérieur on parle de thrombocytose.

ii. Le Facteur de von Willebrand (*vWF von Willebrand Factor*)

Il s'agit d'une protéine homodimérique qu'on retrouve dans des granules des érythrocytes et dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales sous forme de multimère. Les mutations du vWF sont une des causes les plus répandues de trouble de la coagulation héréditaire.

iii. Les facteurs de la coagulation

Les facteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques synthétisées par le foie. Le plus souvent, ils sont dénommés par un numéro ; parfois par un nom. Ils sont synthétisés sous la forme de zymogènes nécessitant l'action préalable d'une enzyme afin d'être fonctionnels. Pour certains, cette synthèse est dépendante d'une interaction avec la vitamine K : les facteurs II, VII, IX et X.

iv. La paroi vasculaire : endothélium et sous-endothélium

L'endothélium vasculaire est la couche cellulaire des vaisseaux sanguins en contact avec le sang. C'est une surface thromborésistante, qui s'oppose à l'activation plaquettaire. Le sous-endothélium vasculaire est, *a contrario*, une surface thrombogène, c'est-à-dire que son exposition lors d'une lésion de la paroi vasculaire entraîne l'activation plaquettaire.

v. Le fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique de haut poids moléculaire synthétisée par le foie. C'est un cofacteur de l'agrégation plaquettaire en tant que ligand principal de l'intégrine $\alpha IIb\beta 3$, permettant aux plaquettes de s'agréger entre elles. Il est également le substrat final de la cascade de la coagulation.

b. Hémostase primaire

L'hémostase primaire est un temps vasculo-plaquettaire mettant en œuvre un phénomène de vasoconstriction ainsi que la formation d'un clou plaquettaire (thrombus blanc).

Lors d'une brèche vasculaire, le temps plaquettaire peut se décomposer ainsi :

1. Adhésion des plaquettes au sous-endothélium lésé *via* une interaction entre des glycoprotéines plaquettaires et le collagène exposé par le biais du facteur de Willebrand.

2. Activation des plaquettes à la suite de cette adhésion entraînant une activation de protéines de membrane, la libération de médiateurs plaquettaires dont le thromboxane A2 et l'adénosine diphosphate (ADP) et un changement de conformation des plaquettes.
3. Le relargage plaquettaire de thromboxane A2 favorise la vasoconstriction.
4. Agrégation des plaquettes entre elles *via* la glycoprotéine GpIIb/IIIa et le fibrinogène qui conduit à la formation d'un clou plaquettaire.

c. Hémostase secondaire ou coagulation

L'hémostase secondaire, aussi appelée coagulation, conduit à la formation d'un réseau de fibrine par suite d'une cascade d'activation d'enzymes plasmatiques appelées les facteurs de coagulation. Il y a transformation du clou plaquettaire en thrombus insoluble par modification enzymatique du fibrinogène en fibrine.

On peut décomposer la cinétique de la coagulation ainsi :

- Thromboplastinoformation

Cette séquence aboutit à l'activation du facteur X en facteur Xa appelé thromboplastine ou prothrombinase.

Il existe deux voies conduisant à son activation :

- Voie extrinsèque : L'exposition de facteur tissulaire (=facteur III) par les cellules du sous endothélium ou par les plaquettes (= facteur III plaquettaire) permet l'activation du facteur VII en présence de calcium (Ca^{2+}) qui lui-même activera le facteur X (Figure 2).
- Voie intrinsèque : C'est une voie complexe qui permet l'activation du facteur IX, qui lui-même activera le facteur X (Figure 2).

- Thrombinoformation

Le facteur Xa transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) (Figure 2).

- Fibrinoformation

La thrombine clive le fibrinogène en monomères de fibrine ce qui induit leur polymérisation. Les liaisons covalentes ainsi créées vont rendre le caillot insoluble (Figure 2).

d. Inhibiteurs de la coagulation

Il existe des molécules inhibitrices de la coagulation : l'antithrombine, les protéines C et S ainsi que l'inhibiteur physiologique de la voie extrinsèque. L'antithrombine inhibe l'activation des facteurs X et II activés. Les protéines C et S sont les inhibiteurs des facteurs V et VIII de la coagulation. L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI= Tissue Factor Pathway Inhibitor) est une protéine fabriquée par les parois vasculaires,

qui inhibe le facteur VII de la voie extrinsèque de la coagulation. Ces molécules participent à l'homéostasie du secteur vasculaire (Figure 2).

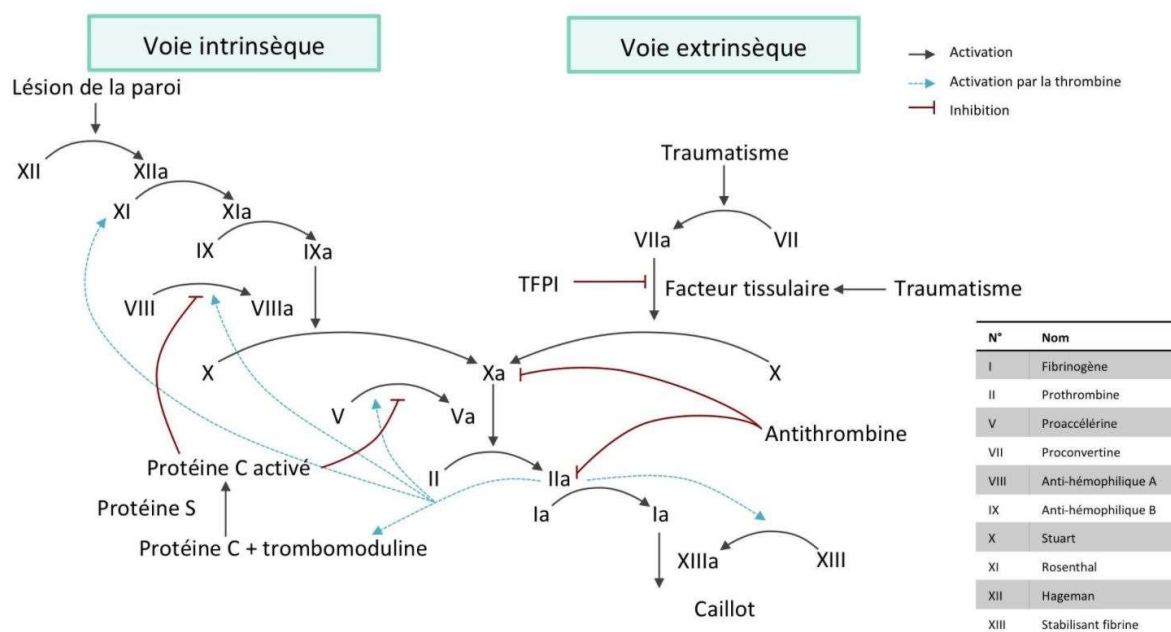


Figure 2 : Schéma de la coagulation d'après le site du Collège National de Pharmacologie Médicale (14)

e. Fibrinolyse

La fibrinolyse est le processus physiologique permettant d'éliminer le caillot formé de plaquettes et de fibrine insoluble. C'est un processus d'autorégulation et de rétrocontrôle de la coagulation. Le plasminogène est une protéine plasmatique synthétisée par le foie, circulant sous forme de zymogène qui, une fois activé en plasmine, permettra la lyse de la fibrine. Ceci va inhiber la coagulation et assurer une reperméabilisation des vaisseaux sanguins.

f. Exploration biologique de l'hémostase primaire

L'exploration biologique de l'hémostase primaire comprend :

i. Le temps de saignement (TS)

C'est un test global *in vivo* permettant une évaluation qualitative et quantitative du sous endothélium vasculaire, des plaquettes et du facteur Willebrand. La méthode d'Ivy est la plus utilisée car elle est sensible et reproductible. On pratique une incision de 1 cm sur l'avant-bras et on note le temps ou le saignement s'arrête. La valeur normale se situe entre 4 à 8 minutes.

ii. La numération plaquettaire

On effectue un prélèvement sanguin veineux recueilli dans un tube EDTA. Le comptage peut s'effectuer à l'automate. Les valeurs normales pour un adulte sont de 150 à 450 Giga/L.

L'EDTA ou acide éthylènediaminetétraacétique, est une molécule comportant plusieurs sites de complexations. Cette molécule a un fort pouvoir chélatant et forme des complexes stables. L'EDTA est utilisé comme anticoagulant *in vitro* grâce à sa capacité de fixation du calcium (Ca^{2+}) qui est un cofacteur essentiel de la coagulation.

Il est possible d'avoir de fausses thrombopénies à l'EDTA. Dans ce cas, il faut refaire un prélèvement sur tube citraté et refaire l'analyse.

iii. Dosage du fibrinogène

Le taux normal chez un adulte sain est de 2-4 g/L. Ce taux est compris entre 1,3 et 3,5 g/L chez le jeune enfant. Le dosage du fibrinogène s'effectue par un dosage immunologique à l'aide d'anticorps spécifique. On peut utiliser par exemple la technique d'immunoturbidimétrie. Le dosage du taux de fibrinogène peut être prescrit lors d'un bilan inflammatoire ou lors d'un bilan hémostasie. Une hyperfibrinémie peut être retrouvée lors d'un cancer, d'un syndrome inflammatoire ou chez un sujet tabagique. Un taux de fibrinogène haut est un marqueur de risque cardiovasculaire : infarctus, maladie coronarienne, angor stable ou non, accidents vasculaires cérébraux. Une hypofibrinémie peut être acquise, elle témoigne alors d'une insuffisance hépatocellulaire, d'une CIVD ou d'origine thérapeutique. Si elle est constitutionnelle, il peut s'agir d'un déficit quantitatif ou fonctionnel.

iv. Dosage du facteur Willebrand

Le facteur de von Willebrand (vWF) est une glycoprotéine multimérique de haut poids moléculaire synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Elle est stockée dans les granules alpha plaquettaires et donc sécrétée dans la circulation lors de l'activation plaquettaire. Le vWF permet le transport du facteur VIII, il est également impliqué dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. Son dosage est réalisé à l'aide d'un anticorps spécifique, on utilise des techniques immuno-enzymatiques ou par agglutination de particules de latex (colorimétrie). On peut également doser son activité : on évalue sa capacité à se fixer à la GpIb plaquettaire. La valeur normale pour l'adulte et enfant à partir d'un mois est également de 0,50 à 1,50 UI/mL.

g. Exploration biologique de la coagulation (hémostasie secondaire)

i. Temps de céphaline avec activateur (TCA)

Le TCA correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté, déplaqué, avec un activateur des facteurs contacts et de la céphaline (substitut plaquettaire) à 37 degrés en présence de calcium. Le résultat est exprimé en seconde dont on fait le rapport à un temps témoin. Une valeur est considérée comme normale si elle est inférieure à 1,2 fois le temps témoin.

Ce test explore la voie intrinsèque de la coagulation :

- Les facteurs de la phase contact : prékallicréine (PK), kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), facteur XI, facteur XII, facteur IX, facteur VIII et X
Ce test est donc sensible à un déficit isolé en facteur de la voie intrinsèque.
- Les facteurs de coagulation de la voie commune de la fibrinogenèse : facteur V, II et I.

ii. Temps de Quick (TQ), taux de prothrombine (TP), INR(15)

– Temps de Quick

Il s'agit d'un test permettant d'explorer *ex vivo* les facteurs de la voie tissulaire de la coagulation. Le principe de ce test est la mesure du temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes à 37° Celsius en présence de thromboplastine tissulaire et d'ions calcium. On mesure alors le temps de formation du caillot de fibrine. Le TQ du plasma du patient est mesuré en secondes puis rapporté au TQ d'un plasma de témoins sains normaux. Le TQ reflète la voie extrinsèque et la voie commune de la coagulation. Il explore trois facteurs vitamine K dépendants (II, VII, X), et est aussi sensible au déficit en facteur V et en fibrinogène. La valeur de référence pour un adulte sain est un ratio TQ patient/TQ témoin normal inférieur à 1,20 en fonction de la thromboplastine utilisée.

– Taux de prothrombine (TP)

Le résultat du TQ patient exprimé en secondes peut être converti en pourcentage d'activité à l'aide d'une courbe de calibration appelée droite de Thivolle. Il est alors appelé « taux de prothrombine ». La droite de calibration s'obtient à partir de la dilution d'un calibrant titré. Les fournisseurs de thromboplastine peuvent fournir pour un lot de thromboplastine, une droite d'étalonnage pré-calibrée. La valeur d'un TP doit être supérieure à 70% pour être normal.

– L'International Normalized Ratio (INR), ou « rapport international normalisé »

L'INR correspond au rapport TQ patient sur TQ témoin à la puissance ISI (Index de Sensibilité International). La valeur d'un INR normal doit être comprise entre 0,8 et 1,2.

$$INR = \left(\frac{TQ\ malade}{TQ\ témoin} \right)^{ISI}$$

L'ISI est propre à la thromboplastine utilisée. Sa valeur est établie en comparant la thromboplastine étudiée à une des deux thromboplastines désignées comme standard international par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les thromboplastines utilisées par différents laboratoires ont des sensibilités différentes. L'INR permet donc une standardisation inter-laboratoires et un suivi biologique facilité des patients. La fiabilité de la mesure de l'INR dépend des étapes pré-analytiques et analytiques. Des recommandations sont effectuées par des sociétés savantes telles que le groupe français d'études en hémostase et thrombose (GFHT). On note qu'il faut effectuer le prélèvement de préférence à jeun ou après un repas peu riche en lipides par une ponction veineuse franche avec un garrot peu serré. Le moment de la journée importe peu car il n'y a pas d'influence du nycthémère sur la valeur de l'INR. Le tube est prélevé de préférence en deuxième position afin d'éviter une pré-activation par le facteur tissulaire des cellules endothéliales activées par la prise de sang. Le prélèvement doit être conservé à température ambiante (entre 15-25 degrés). En effet, le froid active

les plaquettes et la chaleur dégrade les facteurs de la coagulation. Le délai maximum entre le prélèvement et la réalisation du test est de 4 à 6 heures afin d'éviter une dégradation des facteurs de la coagulation.

iii. Temps de thrombine

Le temps de thrombine correspond au temps de coagulation d'un plasma décalcifié recalcifié *in vitro* en présence de thrombine. Il permet d'explorer la fibrinoformation, c'est-à-dire la transformation du fibrinogène en fibrine.

iv. Dosage des facteurs de la coagulation

Le dosage des facteurs de la coagulation se fait à l'aide d'anticorps spécifiques à chacun d'eux on utilise par exemple des techniques de dosage immuno-enzymatique.

v. Recherche d'un anticoagulant circulant

Les anticoagulants circulants (ACC) font partie de la famille des anticorps antiphospholipides (APL). Les APL représentent un groupe hétérogène d'anticorps, reconnaissant des phospholipides ou des protéines plasmatiques liant ces phospholipides comme dont la prothrombine (FII).

La présence persistante d'un APL pendant plus de trois mois fait partie des critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Le syndrome des antiphospholipides associe des thromboses veineuses et artérielles à répétition et/ou des avortements à répétition.

h. Exploration de la fibrinolyse

On peut effectuer un dosage des D-dimères ainsi que des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF). Leur présence est le témoin d'un processus thrombotique évolutif. On peut aussi doser le fibrinogène afin d'évaluer si sa consommation n'est pas trop importante.

4. Vitamine K

Le terme « vitamine K » regroupe un ensemble de substances liposolubles possédant toutes le noyau 2-méthyl-1-4-naphtoquinone qui diffèrent par un radical R en position 3 (Figure 3).

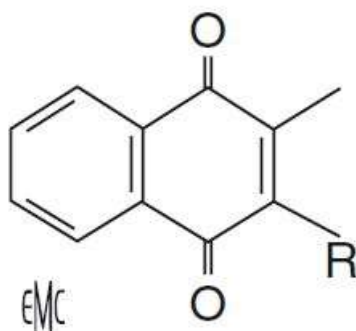


Figure 3: Structure des "Vitamine K" d'après (16)

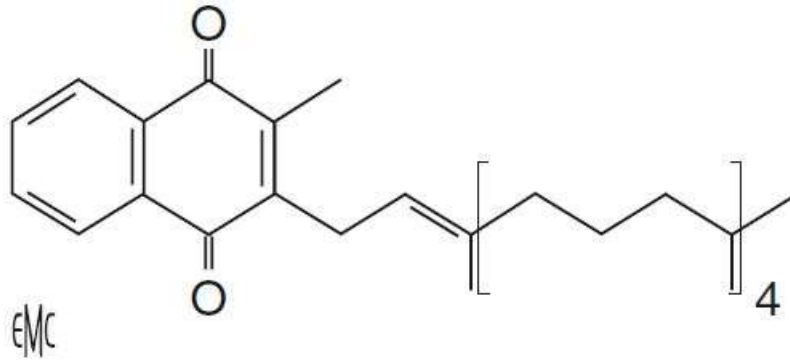


Figure 4 : Structure chimique de la vitamine K1 (phylloquinone) d'après (16)

On distingue ainsi :

- La vitamine K1 sous le nom de « phylloquinone » ou « phytoménadione » dont la synthèse a lieu chez les végétaux. On la retrouve majoritairement dans les légumes verts (salade, choux, brocolis, épinards). Les besoins journaliers sont évalués de 60 à 100 microgrammes (Figure 4).
- La vitamine K2 appelée « ménaquinone », a une origine animale (lait, fromage) et bactérienne. Elle est synthétisée par des bactéries lors du processus de fermentation de végétaux, de produits laitiers (fromage). Chez l'homme, il y a une place importante du microbiote intestinal dans cette synthèse.
- La vitamine K3 n'est pas d'origine naturelle, c'est une provitamine de synthèse de la vitamine K2. Elle est utilisée dans l'alimentation animale mais n'est pas utilisée chez l'homme du fait d'une toxicité marquée.

a. Vitamine K1 et physiologie humaine

La vitamine K1 (Vit K), comme toutes les vitamines, est une substance organique nécessaire en faible quantité au métabolisme, mais qui ne peut être synthétisée en quantité suffisante, rendant indispensable son apport par l'alimentation. L'absorption alimentaire de la vitamine K1 est faible (15 à 20%) et variable selon la richesse en lipide du bol alimentaire. Cette absorption peut être diminuée en cas de syndrome de malabsorption, de maladie hépatocellulaire, ou de façon iatrogène à cause de résine chélatrice (cholestyramine). (16,17). La vitamine K1 intervient dans des modifications post-traductionnelles de certaines protéines. Elle agit en tant que cosubstrat de la γ -glutamyl carboxylase du réticulum endoplasmique. La γ -carboxylation consiste en une transformation des résidus des acides aminés glutamiques « Glu » des protéines de certains domaines en résidus carboxyglutamiques. La présence de résidus carboxyglutamiques « Gla » est nécessaire à la liaison des protéines à des ions calcium (Ca^{2+}) et/ou à des interactions dépendantes de ces ions. La vitamine K1 est nécessaire à la synthèse fonctionnelle des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (les facteurs II, VII, IX, X) mais aussi pour les protéines C et S inhibitrices de la coagulation, ainsi que pour d'autres protéines impliquées dans différents métabolismes comme le remodelage osseux (ostéocalcine), l'inhibition de la calcification de la paroi artérielle, le contrôle de la prolifération cellulaire (Gas-6).(16,17)

b. Cycle de la vitamine K

La vitamine K1 d'origine alimentaire est réduite en hydroquinone (Vit KH₂), par la vitamine K oxydoréductase (VKORC1= *Vitamin K epOxide Reductase Complex subunit 1*) afin de servir de cofacteur à la γ -glutamyl carboxylase. Au cours de la γ -carboxylation, la Vit KH₂, est oxydée sous forme époxyde (Vit KO). Physiologiquement, il existe un recyclage de cette forme époxyde par la VKORC1 en vitamine K quinone (Vit K) et qui, ainsi, réintègre le cycle (Figure 5).

En cas d'apport massif de Vit K par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire, c'est la NADP quinone oxydoréductase (NQO1) qui réduit la Vit K en Vit KH₂. (16,17)

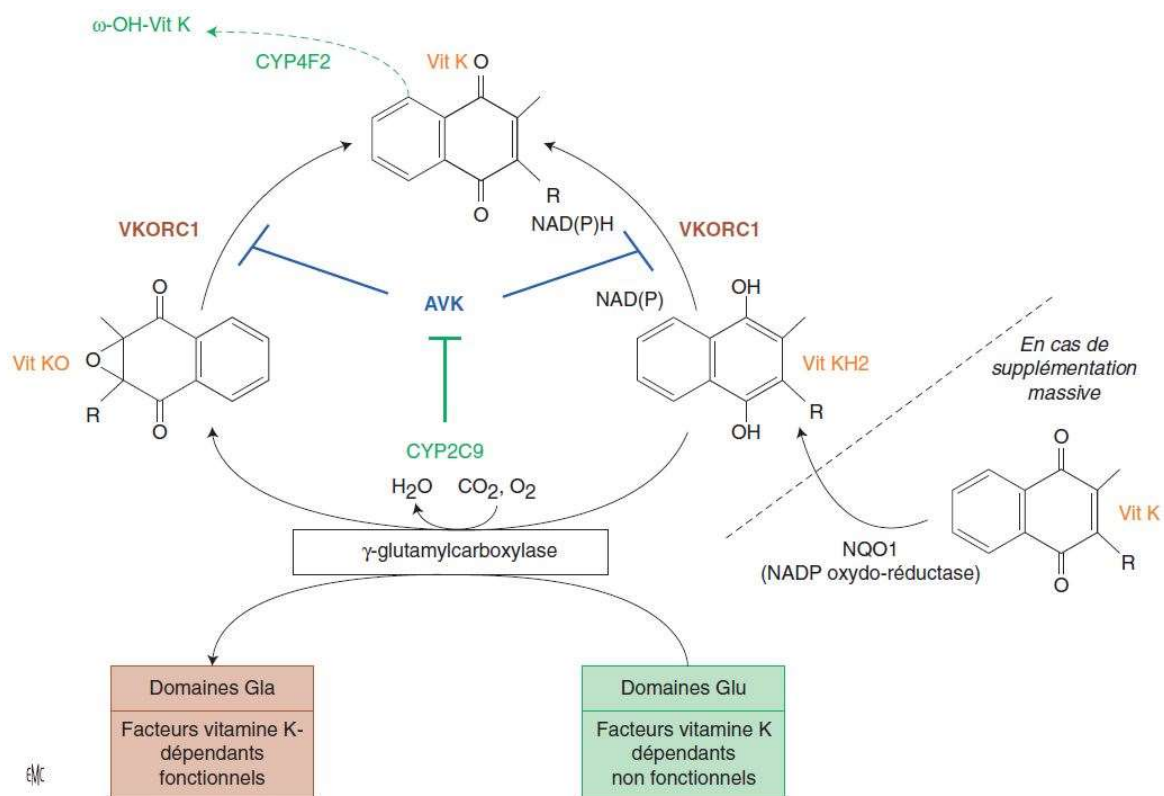


Figure 5: Cycle de la vitamine K, rôle de VKORC1 et inhibition pas les AVK d'après (17)

II. Antagoniste de la vitamine K

Les informations suivantes proviennent des résumés des caractéristiques du produit (RCP), autorisations de mise sur le marché (AMM) des différentes spécialités(18–22) et du site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).(23,24)

1. Pharmacologie

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de recyclage de la vitamine K. Ils inhibent la vitamine-K-époxyde réductase (VKORC1). Leur structure présente une homologie avec le noyau 2-méthyl-1,4-napthoquinone de la vitamine K1, leur interaction précise avec VKORC1 étant mal déterminée. Ils s'y fixeraient de façon labile sur le site principal de liaison à la vitamine K, empêchant celle-ci d'y accéder. Cependant, VKORC1 semble avoir une plus forte affinité pour la vitamine K et la liaison étant labile, la vitamine K peut déplacer les AVK. En inhibant le cycle de la Vitamine K, les AVK empêchent la carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs de facteurs de coagulation II, VII, IX et X et de deux inhibiteurs (protéines C et S), qui est indispensable pour leur activité. Les facteurs de coagulation sont alors synthétisés sous forme hypo-γ-carboxylée et sont non fonctionnels. On les nomme aussi PIVKA : « *protein induced by vitamine K antagonist or absence* ». L'effet anticoagulant des AVK est dû à l'absence de synthèse de facteurs II, VII, IX et X fonctionnels.

2. Molécule/spécialités

a. Structure chimique

Parmi les médicaments antivitamine K (AVK), on distingue deux groupes en fonction de leur structure chimique :

- les dérivés coumariniques :

Les dérivés coumariniques comme leur nom l'indique dérivent de la structure de la coumarine (Figure 6). La coumarine est une substance naturelle organique aromatique qu'on retrouve chez de nombreux végétaux. Elle est utilisée en parfumerie pour son odeur de foin coupé.

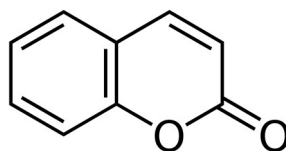


Figure 6: structure chimique de la coumarine

- La warfarine ou (RS)-4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-coumarine est utilisée en mélange racémique équimolaire des énantiomère R- et S-, ceux-ci ayant des activités et métabolismes différents (Figure 7).

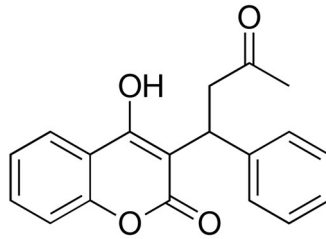


Figure 7 : structure chimique de la warfarine

- L'acénocoumarol ou (RS)-4-hydroxy-3-[1-(4-nitrophenyl)-3-oxobutyl]-coumarine est également utilisée en mélange racémique équimolaire des énantiomère R- et S-, ceux-ci ayant des activités et métabolismes différents (Figure 8).

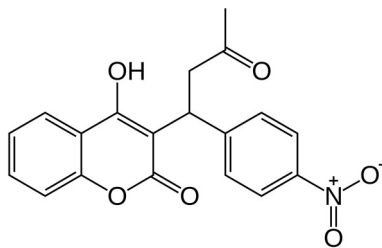


Figure 8 : structure chimique de l'acénocoumarol

-les dérivés de l'indanedione :

L'indane-1,3-dione est un dérivé de l'indane, hydrocarbure bicyclique et aromatique de formule brute C₉H₆O₂ constitué d'un cycle benzénique accolé à un cyclopentane (Figure 9).

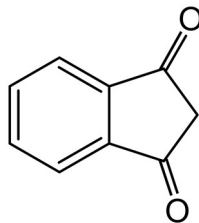


Figure 9 : structure chimique de l'1,3-Indandione

La fluindione est un dérivé de l'indanedione utilisé en thérapeutique humaine (Figure 10).

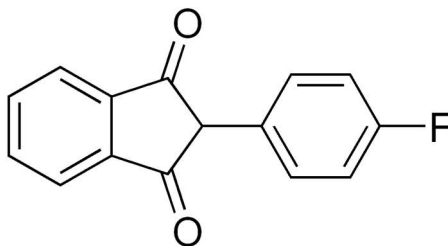


Figure 10 : structure chimique de la fluindione

b. Spécialités disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France

Cinq spécialités disposent actuellement d'une AMM :

- La fluindione sous le nom de PREVISCAN® sous forme de comprimés quadri-sécables de couleur rose, légèrement bombés à cassure cruciforme sur les deux faces, dosés à 20 mg, boîte de 30 comprimés ; numéro AMM : 34009 334 841 3 2.
- La warfarine sodique sous le nom de COUMADINE® sous forme de comprimés blancs sécables dosés à 5 mg, boîte de 30 comprimés ; numéro AMM : 34009 356 930 9 9.
- La warfarine sodique sous le nom de COUMADINE® sous forme de comprimés roses sécables dosés à 2 mg, boîte de 20 comprimés ; numéro d'AMM : 34009 302 645 4 6.

Le patient devra être clairement averti de l'existence de deux dosages de Coumadine® de couleurs différentes pour minimiser le risque de confusion.

Il existe une suspension buvable de warfarine dosé à 1 mg/mL disponible en France. Cette spécialité est en Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn), destinée aux patients ne pouvant pas avaler les comprimés. Il est à noter que le système doseur fourni avec le flacon n'est pas adapté aux posologies prescrites chez l'enfant, il faut donc utiliser un autre système doseur pour ces derniers.(25)

- L'acénocoumarol sous le nom de SINTROM® dosé à 4 mg sous forme de comprimés quadri-sécables ronds, blancs, plats, à bords biseautés, portant sur une face une barrette de fractionnement en croix avec la gravure « A » sur chaque quadrant et « CG » sur l'autre face du comprimé ; boîte de 30 comprimés ; numéro AMM 34009 335 643 0 8
- L'acénocoumarol sous le nom de MINISINTROM® dosé à 1 mg, sous forme de comprimés sécables rond, blanc, plat, à bords biseautés, avec les gravures « AA » sur une face et « CG » sur l'autre face du comprimé ; boîte de 20 comprimés, numéro AMM 34009 336 629 1 2

SINTROM® et MINISINTROM® sont des spécialités ayant un nom différent mais contenant le même principe actif. La différence entre ces deux spécialités est le dosage en acénocoumarol. Les comprimés étant relativement semblables, un risque de confusion existe.

3. Pharmacocinétique

i. Absorption

La biodisponibilité des AVK par voie orale est rapide et complète (Figure 11).

ii. Distribution

Les AVK ont une forte fixation aux protéines plasmatiques (>95%), en particulier à l'albumine. Seule la fraction libre est active (Figure 11).

iii. Métabolisation/Biotransformation

- les dérivés coumariniques

Les dérivés coumariniques sont métabolisés par les cytochromes (CYP) P450 hépatiques qui catalysent des réactions formant des métabolites hydroxylés inactifs, qui sont ensuite éliminés par la bile et les urines. La Warfarine est métabolisée essentiellement par les isoenzymes CYP 2C9, 1A2, 3A4. L'acénocoumarol est métabolisé essentiellement par les CYP 3A4, 1A2, 2C19.

- les dérivés de l'indanedione

La fluindione, étant peu utilisée en dehors de la France et la Belgique, ne dispose que de peu d'études concernant son métabolisme, celui-ci est donc mal connu. Sur le site internet « DDI-Predictor »(26), qui est un outil permettant de prédire les interactions médicamenteuses liées aux cytochromes, on ne retrouve qu'un seul article lié à la métabolisation de la fluindione(27). Les interactions médicamenteuses communes avec les dérivés coumariniques permettent de penser que celle-ci est métabolisée majoritairement par le CYP 3A4 ainsi que plus faiblement par le CYP 2C9.

iv. Elimination

L'élimination est majoritairement urinaire sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé.

La demi-vie d'élimination des AVK varie selon les molécules :

- La demi-vie d'élimination de l'acénocoumarol est courte (8h – 11h)
- La demi-vie d'élimination est plus longue pour la warfarine (35h – 45h) et la fluindione (31h). Ainsi, l'anticoagulation est plus stable mais la durée d'action plus longue en cas de surdosage (Figure 11).

En pratique, il faut prendre en compte la demi-vie des facteurs de coagulation pour estimer le délai d'action des AVK :

- Demi-vie FVII = 4 à 6h
- Demi-vie FIX = 20 à 28h
- Demi-vie FX = 36 à 48h
- Demi-vie prothrombine FII = 60h

Ainsi, à l'instauration, la stabilité de l'anticoagulation est obtenue après un minimum de cinq à six jours. A l'arrêt du traitement, l'effet anticoagulant des AVK perdure jusqu'à

une semaine en fonction de la néosynthèse des facteurs vitamine K dépendants et de la demi-vie de l'AVK. Lors d'un changement de posologie, le retentissement ne sera complet qu'après cinq à six jours (Figure 11).

		Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol
Paramètres PK	Absorption Biodisponibilité Tmax	Rapide	Rapide	Rapide Importante (60 %) 2-3h
	Variabilité Intra/interindividuelle	Importante	Importante	Importante
	Distribution Volume distribution (Vd) Liaison protéines plasmatiques Passage placenta/lait maternel	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Vd = 0,16 à 0,22 L/kg Oui
	Métabolisme	Forme libre uniquement	Forme libre uniquement	
	Principales voies	Induction enzymatique	Induction enzymatique	CYP450 2C9 CYP1A2 CYP2C19
	Métabolites	Inactifs	Inactifs	Inactifs
	Interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Nombreuses	Nombreuses	Nombreuses
	Élimination	Rénale Directe ou après métabolisation	Rénale Directe ou après métabolisation	60 % rénale – 29 % fécale Surtout après métabolisation
	t _{1/2vie}	31h	35-45h	8-11h
	Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale
Paramètres PD	Activité anticoagulante	Indirecte Action sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S)		
	Délai d'action	36-72h		
	Durée d'action	3-4 jours	4 jours	2-4 jours
	Surveillance biologique	INR		
	Principaux facteurs perturbant l'équilibre de l'INR	Sujet âgé Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Poids < 50 kg Événement pathologique intercurrent, épisode infectieux aigu Hypoprotidémie Polypathologie Alimentation riche en vitamine K Médicaments/Plantes agissant sur le métabolisme hépatique		

Figure 11: principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AVK d'après (3)

v. Cas particulier

Grossesse/allaitement

La fluindione traverse le placenta. Il existe un passage dans le lait maternel ; tout comme la warfarine.

L'acénocoumarol passe dans le lait maternel, mais en très petites quantités qui ne peuvent pas être détectées par les méthodes analytiques usuelles. Il traverse également la barrière placentaire.

4. Indications thérapeutiques, dispensation, prise en charge et contre-indications.

a. Indications

i. Warfarine et Acénocoumarol

Les AVK sont utilisés comme traitements antithrombotiques au long cours dans le traitement et la prévention de pathologies thromboemboliques veineuses et artérielles.

Les indications des AVK sont :

- Le traitement curatif des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires.
- La prévention de récurrences d'épisodes aigus de maladie thrombo-embolique veineuse (thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires).
- La prévention de thrombose ou d'embolie en cas de cardiopathie emboligène :
 - Troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, paroxystique flutter, tachycardie atriale)
 - Valvulopathies mitrales,
 - Patient porteur de prothèses valvulaires,
 - En cas d'infarctus du myocarde compliqué (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène ...)
 - Patient atteint d'un syndrome des anticorps antiphospholipides entraînant des valvulopathies ou coronaropathies.

ii. Cas particulier de la Fluindione

Depuis le 1er décembre 2018, le Previscan® est contre-indiqué en initiation de traitement à la suite d'un avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) du fait d'un risque immuno-allergique arrivant le plus souvent dans les six premiers mois après son introduction. Il existe un risque de néphropathies tubulo-interstitielles aiguës et un risque de toxicité cutanée (DRESS syndrome). Il convient d'informer les patients sur ce risque et à leur conseiller d'en parler à leur médecin ou pharmacien en cas d'apparition de symptôme. Concernant les patients traités depuis plus de 6 mois par Préviscan® et dont le traitement était équilibré, les renouvellements de traitements sont autorisés. (Annexe 1)

Les symptômes à surveiller sont :

- L'apparition d'une insuffisance rénale ou l'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante.
- Des anomalies cutanées : œdème local : gonflement brutal du visage et cou, démangeaisons, urticaire, eczéma, érythrodermie, érythèmes se généralisant accompagnés de fièvre.
- Anomalies de la formule sanguine et de paramètres biologiques en particulier ceux témoignant de la fonction hépatique
- Gêne respiratoire, fièvre.

b. Dispensation et prise en charge

Toutes ces spécialités sont des médicaments classés liste 1, c'est-à-dire présentant les risques les plus élevés pour la santé. Elles sont donc considérées comme des substances vénéneuses selon le code de la santé publique. (Article L5132-1).

Ces spécialités sont remboursées en France par la sécurité sociale et leur prix est donc fixé. Le taux de remboursement en 2021 est de 65% pour Sintrom®, Mini-Sintrom® et la Coumadine®. Le Previscan® est, quant à lui, remboursé à 30 %.

c. Contre-indications des AVK

Les contre-indications des AVK sont :

- Hypersensibilité connue aux médicaments
- Les situations à risque hémorragique
- L'hypertension artérielle maligne (pression diastolique > 120 mmHg),
- La survenue d'un AVC récent
- Une insuffisance rénale sévère
- Une insuffisance hépatique sévère
- Une patiente présentant une grossesse, excepté chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique
- Une altération des fonctions cognitives
- Médicamenteuses : acide acétylsalicylique, 5-fluoro-uracile, miconazole voie générale et buccale, millepertuis.

5. INR cible, posologie et surveillance du traitement.

a. INR cible

Pour une personne sans traitement AVK, l'INR normal est inférieur ou égal à 1,2. En fonction de l'indication du traitement AVK, on définit une valeur cible vers laquelle l'INR du patient doit tendre et une plage d'INR considérée comme acceptable. Un INR inférieur à cette plage expose à un risque thrombotique. Un INR supérieur à cette plage expose à un risque hémorragique (Figure 12). La valeur cible et la plage d'INR sont définies pour chaque patient, en fonction de ses pathologies et de ses risques thrombotiques et hémorragiques. Dans la majorité des cas, on vise une valeur cible de 2,5 et donc on recherche pour le patient un INR compris entre 2 et 3. Dans certaines indications spécifiques, l'INR cible et la fourchette thérapeutique peuvent être augmentés. En effet, dans certaines valvulopathies, ou pour des patients porteurs de prothèses de valves cardiaques mécaniques, la valeur cible peut être fixée à 2,5 ou 3 voire 4 si le patient présente des facteurs de risque thrombotique propre.

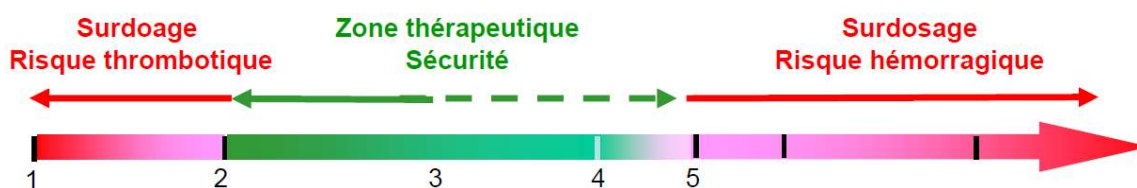


Figure 12 : fenêtrage thérapeutique d'après (28)

Le temps passé dans la zone thérapeutique de l'INR ou « *Time in Therapeutic Range* » (TTR) du patient entre les deux valeurs d'INR maximum et minimum définies pour celui-ci reflète de la qualité de l'anticoagulation. Plus le pourcentage de temps passé dans la fenêtre d'efficacité augmente, plus on diminue le risque d'effets indésirables, hémorragiques comme thrombotiques.(17) On considère comme correct un TTR supérieur à 70%. Cependant, très fréquemment même dans de bonnes conditions d'utilisation, le TTR est inférieur à cette valeur ; ce qui correspond à une anticoagulation insuffisante ou excessive pendant au moins un tiers du temps de traitement du patient.

b. Posologie

Les AVK sont à administrer par voie orale avec un volume suffisant d'eau afin d'en faciliter l'absorption. Ils doivent être administrés en une prise par jour, de préférence le soir. Ainsi, la posologie pourra être modifiée si besoin dès l'obtention du résultat de l'INR effectué le matin suivant cette dernière prise au soir.

La différence entre la dose minimum efficace et la dose toxique est faible pour les médicaments antagonistes de la vitamine K. Ils sont dits à « marge thérapeutique étroite ». Une petite variation de dose peut avoir des conséquences cliniques importantes. Le traitement est donc difficile à équilibrer et cet équilibre, une fois atteint, fragile.

i. Dose initiale

La posologie d'antivitamine K est strictement individuelle du fait d'une importante variabilité interindividuelle. La dose initiale est temporaire, on recherche à atteindre rapidement l'équilibre afin de diminuer la durée pendant laquelle le patient reçoit de l'héparine et un AVK en cas de relai. Des schémas d'ajustement de la posologie en fonction de l'INR ont été développés spécifiquement pour certaines catégories de patients, on les appelle des nomogrammes d'instauration(17). On administre une dose fixe d'AVK pendant 3 jours et en fonction du résultat de l'INR effectué le matin de J3, on ajuste la dose pratiquée les jours suivants selon le nomogramme. Il faut au moins 7 jours après l'introduction de l'AVK pour trouver la dose d'équilibre. Ceci est dû en partie à la demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants. En pratique, pour ces médicaments, la dose initiale conseillée correspond à la moyenne des doses utilisées par les spécialistes. La dose initiale pour un adulte est de :

- Acénocoumarol : entre 2 et 4 mg,
- Warfarine : 5 mg
- Fluindione : 20 mg. (Contre-indiqué en initiation de traitement)

ii. Dose d'équilibre

La dose d'équilibre est adaptée en fonction des résultats biologiques. La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable et repose sur l'INR. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant les doses administrées en fonction de l'INR du patient et de l'INR cible. Il ne faut pas modifier trop souvent la posologie sous peine d'induire une instabilité de l'anticoagulation. L'effet complet d'un changement posologique ne pouvant s'apprécier qu'après 7 jours.

iii. Arrêt du traitement

En cas d'arrêt du traitement, un arrêt brutal est préférable à une baisse progressive. On peut suivre la diminution d'activité des AVK par un contrôle de l'INR. La durée pour un retour à la normale est fonction de la demi-vie de molécule utilisée ainsi qu'au temps nécessaire à la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants

c. Surveillance du traitement

iv. Surveillance biologique

Avant l'instauration d'un traitement par AVK, on doit effectuer un bilan d'hémostase (Numération Formule Sanguine, TP, TCA) afin de détecter d'éventuels troubles de celle-ci. Une évaluation des fonctions rénale et hépatique est aussi à effectuer régulièrement.

A l'instauration d'un traitement AVK, on doit d'abord contrôler l'absence d'une hypersensibilité individuelle après la 3^{ème} prise d'AVK. Si l'INR est supérieure à 2, il y a un fort risque de surdosage. En fonction de la valeur du premier INR, on effectuera un second contrôle entre 3 à 6 jours après le premier selon ce qu'indique le nomogramme utilisé.(17) Les contrôles s'effectuent ensuite 1 à 2 fois par semaine jusqu'à obtenir une stabilisation de l'INR, c'est à dire l'obtention de 2 INR consécutifs dans la cible thérapeutique à 24 heures d'intervalle. Chez l'enfant, une fois l'INR cible atteint, l'intervalle entre 2 INR ne doit pas dépasser 15 jours.

Une fois le traitement instauré et équilibré, on peut espacer progressivement les contrôles jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois pour un adulte. En cas de rééquilibrage du traitement nécessaire et donc d'un changement de posologie, on contrôle à 3 jours après la modification de posologie, on contrôle ensuite régulièrement (1 à 2 fois par semaine) jusqu'à une nouvelle stabilisation de l'INR. Au cours d'un traitement équilibré, si un événement pouvant perturber l'INR survient, on effectue le même protocole que pour un rééquilibrage. Les principaux événements pouvant perturber l'INR sont : une forte fièvre, un épisode de déshydratation, l'ajout, le retrait, la modification de posologie d'un autre médicament, la survenue d'une infection, la modification du régime alimentaire.

v. Surveillance clinique

Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement par AVK. En cas de saignement sous traitement, il faut rechercher un surdosage par la pratique d'un INR. En l'absence de surdosage, il faut rechercher l'origine du saignement. Une adaptation thérapeutique transitoire peut être envisagée en fonction de l'indication et de la situation. Une hémorragie peut aller d'un saignement léger à grave. Elle peut toucher un tissu ou un organe et se manifester sous forme de saignement externe ou interne accompagné de symptômes et de complications. Parmi les saignements les plus fréquents, on retrouve les saignements gingivaux, l'hématémèse, le méléna, un saignement rectal, une hématurie, des métrorragies, des épistaxis, une hémoptysie, des contusions, des ecchymoses ou pétéchies. Dans les cas graves, il peut y avoir des atteintes du système nerveux central (hémorragie intracrânienne ou un hématome rachidien) ou des organes nobles (hémorragie oculaire, pleurale, péricardique, surrénalienne ou hépatique).

6. Variabilité de la réponse aux AVK

a. Variabilité interindividuelle.

Il existe une forte variabilité interindividuelle de réponse aux AVK. Pour obtenir un même INR cible, la dose à l'équilibre quotidienne est variable dans des rapports pouvant aller jusqu'à 15 à 20 d'un patient à un autre(17).

i. Variables démographiques

L'âge est un facteur démographique de variabilité interindividuelle. Ainsi, chez les sujets âgés, on utilisera des doses inférieures à celles des sujets plus jeunes pour obtenir un même INR cible. Il a été mis en évidence une diminution de la dose à administrer de 10% par décennie. L'indice de masse corporelle est aussi un facteur de variabilité : plus celui-ci augmente, plus la dose à l'équilibre d'AVK est importante. La dose à l'équilibre va également dépendre de l'origine ethnique d'un patient, à travers la présence de polymorphismes génétiques.(17)

ii. Variables cliniques

Les comorbidités chroniques comme une insuffisance hépato-cellulaire, une insuffisance rénale chronique ou les comorbidités aiguës telles que des diarrhées, des poussées de fièvre, des infections tendent à diminuer la dose d'AVK nécessaire pour atteindre l'INR cible.(17)

iii. Variables génétiques

Les facteurs génétiques sont majoritairement responsables de la variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK. La séquence codant pour l'enzyme cible VKORC1 présente des variants génétiques associés à une hypersensibilité aux AVK ou plus rarement à une résistance. La présence d'allèles mutés peut diminuer l'activité transcriptionnelle de VKORC1 induisant une hypersensibilité aux AVK. Ce polymorphisme est fréquent dans la population générale mais avec une fréquence variable en fonction des ethnies. On la retrouve rarement dans les populations d'origine africaine, à environ 15% chez les Caucasiens mais à plus de 80% chez les personnes d'origine asiatique. Cela permet de comprendre la relative hypersensibilité des Asiatiques aux AVK. Des mutations du gène codant pour VOKRC1 peuvent au contraire induire des résistances pouvant être totales. Des mutations faux sens dans des régions codantes du gène induisent cette résistance aux AVK. On estime qu'un tiers des patients résistant aux AVK présentent ces mutations, il est nécessaire pour ces patients d'augmenter la dose afin d'atteindre l'INR cible si la résistance n'est pas totale. (17)

Des mutations du gène codant pour le CYP 2C9, principal cytochrome impliqué dans la métabolisation des AVK peuvent modifier la sensibilité aux AVK. Il existe un polymorphisme dans les allèles de ce gène, certains pouvant induire la synthèse d'une enzyme moins active. La métabolisation des AVK étant alors plus lente, les patients porteurs de ces allèles sont plus sensibles aux AVK. Le risque de surdosage pour ces patients est augmenté ainsi que le risque hémorragique.(17)

Le CYP 4F2 est une enzyme détournant la vitamine K de son cycle. Certains polymorphismes du gène codant pour cette enzyme induisent une perte de fonction

de celle-ci. Pour les patients présentant ces mutations, il est nécessaire d'augmenter la dose d'AVK afin d'inhiber le cycle de la vitamine K et atteindre l'INR cible.(17)

iv. Régime alimentaire

La vitamine K est apportée par l'alimentation et les bactéries de la flore intestinale. Les hypovitaminoses K sont rares et ne se retrouvent qu'en cas de dénutrition sévère ou de déséquilibre de la flore intestinale à la suite d'un traitement antibiotique. L'absorption de la vitamine K varie en fonction de la richesse en lipides du bol alimentaire car elle est liposoluble. L'influence de l'apport en vitamine K n'est pas prépondérante pour l'équilibre du traitement. Le patient ne doit pas suivre un régime pauvre en vitamine K mais plutôt un régime équilibré contenant un apport moyen en vitamine K stable. Les aliments les plus riches en vitamine K sont les choux (choux frisés, choux de Bruxelles, choux blancs, brocolis), les salades, les épinards et les asperges. (17)

La consommation d'alcool peut induire des variations de l'effet anticoagulant. En cas d'intoxication aiguë, l'effet anticoagulant augmente, mais en cas d'alcoolisme chronique du fait d'un métabolisme des AVK augmenté, l'effet anticoagulant diminue.

La consommation de pamplemousse peut augmenter l'effet des antivitaminés K par inhibition enzymatique des CYP 2C9 et 3A4. Cette inhibition enzymatique entraîne l'augmentation de la biodisponibilité des AVK et donc de leur activité anticoagulante. L'absorption d'une grande quantité de jus de pamplemousse est à éviter car elle peut avoir des conséquences graves.(29,30)

b. Interactions médicamenteuses

Les AVK, à cause de leur marge thérapeutique étroite, de leur activité pharmacologique, de leur forte fixation aux protéines plasmatiques et de leur métabolisme dépendant de nombreux CYP sont sujets à une multitude d'interactions médicamenteuses.

En cas d'initiation, de modification, de suppression d'un traitement, il est conseillé de réaliser un contrôle de l'INR à 3 – 4 jours de la modification de traitement et si besoin d'adapter la posologie de l'AVK.

i. Associations contre-indiquées

- Acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (> 1 g par prise et/ou > 3 g par jour), pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal, du fait d'une majoration du risque hémorragique.
- Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens (AINS) pyrazolés : pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales: augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale).
- Miconazole (voie générale et gel buccal) : hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves du fait d'une augmentation de la forme circulante libre et d'une inhibition du métabolisme.

- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant oral, en raison de son effet inducteur enzymatique avec risque de baisse d'efficacité dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.

ii. Associations déconseillées

- Acide acétylsalicylique : pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal du fait d'une majoration du risque hémorragique. Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Il y a une majoration du risque hémorragique, il est nécessaire d'effectuer un contrôle renforcé de l'INR.
- AINS (sauf AINS pyrazolés) : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral à cause de l'agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si l'association ne peut être évitée, il faut renforcer la surveillance clinico-biologique.
- Imatinib : des cas d'altération de la fonction hépatique, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été observés avec l'imatinib, de plus celui-ci entraîne une inhibition du CYP 3A4. De ce fait, il y a une augmentation du risque hémorragique par risque de diminution du métabolisme des AVK. Si l'association ne peut être évitée, il convient de renforcer la surveillance clinico-biologique.
- 5-Fluoro-uracile (et, par extrapolation, tegafur et capécitabine) : les médicaments cytotoxiques peuvent présenter une toxicité hépatique. Il y a donc un risque important d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral. Si l'association ne peut être évitée, il faut contrôler plus fréquemment l'INR. Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt est à envisager.

iii. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Les AVK sont sujets à de nombreuses interactions impliquant différents mécanismes :

- Certains médicaments vont augmenter l'effet anticoagulant et donc le risque hémorragique par diminution du métabolisme hépatique des AVK. Il est alors nécessaire de faire un contrôle plus fréquent de l'INR et une adaptation de posologie de l'AVK. Exemple : allopurinol, mercaptopurine, névirapine, éfavirenz.
- Certains médicaments vont se lier fortement aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la fraction libre de l'AVK. Il y a alors un risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K. Il est nécessaire de réaliser un contrôle plus fréquent de l'INR et une adaptation de la posologie. Exemple : alpha-tocophérol (Vitamine E) à des doses supérieures ou égales à 500 mg/j, dronédarone, les

fibrates (fénofibrate, bézafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate), les céphalosporines (ceftriaxone).

- Certains médicaments sont connus pour provoquer des atteintes hépatiques allant jusqu'à une hépatotoxicité. Ceci aura un impact sur le métabolisme des AVK et sur leur activité. Exemple : amiodarone ; antipurines (fludarabine, mercaptopurine, thioguanine,), azathioprine.
- La forte métabolisation de certains médicaments au niveau du foie peut entraîner une diminution de la métabolisation AVK et donc une augmentation de leur activité. Exemple : danazol, inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase (statines), paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.
- Le cytochrome P450, incluant les CYP 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, et 3A4, est impliqué dans le métabolisme des AVK. Les inhibiteurs enzymatiques de ces cytochromes ont donc le potentiel d'augmenter leur effet. Exemple : la cimétidine (à des doses > 800 mg/j), la clindamycine, le cobicistat (Genvoya®, Stribild®), la colchicine, les cyclines (Doxycyclines, Tétracycline...), le Disulfirame (Espéral®), la dronédarone, les antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole,), les macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, roxithromycine).
- Inversement, les inducteurs du CYP 450 incluant les CYP 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, et 3A4 ont le potentiel de diminuer l'effet des AVK par augmentation de leur catabolisme hépatique. Ceci induit une diminution de l'INR et donc un risque thrombotique. Exemple : les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone), aprépitant, griséofulvine, rifampicine.
- Certains médicaments vont modifier la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation ce qui aura tendance à l'augmentation de l'effet de l'AVK. Exemple : les androgènes (androstanolone ; testostérone).
- Certains médicaments augmentent le catabolisme des facteurs de la coagulation entraînant une augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Exemple : les hormones thyroïdiennes : lévothyroxine, liothyronine sodique.
- Certains médicaments vont diminuer l'effet de l'AVK par une diminution de son absorption intestinale. Un délai de 2 heures doit être respecté entre la prise de ce médicament et celle des autres traitements. Exemple : colestyramine, sucralfate.
- De nombreux cas d'augmentation de l'activité des AVK ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Il est difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse, l'état inflammatoire et le traitement antibiotique dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Le déséquilibre peut aussi résulter de la réduction de la flore intestinale par le traitement antibiotique. Certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : les fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine), les macrolides, les cyclines, le

cotrimoxazole (triméthoprim et sulfaméthoxazole), des céphalosporines, les nitro-5-imidazolés (métronidazole, secnidazole).

- Certains médicaments induisent un risque hémorragique par leur activité ou leurs effets secondaires. Exemple : les glucocorticoïdes, les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées, l'ipilimumab, les antiagrégants plaquettaires, l'acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour).
- Certains médicaments aux doses thérapeutiques, peuvent inhiber la recapture de la sérotonine plaquettaire par l'inhibition de son transporteur membranaire. La sérotonine n'est pas synthétisée par les mégacaryocytes mais internalisée dans les granules denses des plaquettes. Cette inhibition du transport entraîne une diminution de la sérotonine intra-plaquettaire et donc une diminution de l'activation plaquettaire et de son action pro-coagulante. Ceci entraîne une augmentation du risque hémorragique, des cas de saignements cutanés (ecchymoses, purpura) ont été rapportés, ainsi que d'autres manifestations hémorragiques (hémorragies gynécologiques). Exemple : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : fluoxétine.

7. Terrains particuliers

a. Population pédiatrique

Chez l'enfant, l'expérience des anticoagulants oraux est limitée. L'initiation et la surveillance du traitement doit se faire au sein d'un service spécialisé. La dose moyenne à administrer pour obtenir un INR cible à l'état d'équilibre, doit être calculée en fonction de l'âge mais principalement en fonction du poids de l'enfant. Chez les nourrissons de moins d'un mois les AVK sont à éviter au maximum. Chez l'enfant de moins de 3 ans, et notamment avant 12 mois, les doses moyennes utilisées sont plus élevées et plus variables d'un enfant à l'autre. Chez l'enfant de plus de 3 ans, la dose par kilogramme se rapproche de celle de l'adulte. Le rythme d'administration, la surveillance biologique par l'INR, l'adaptation de la dose journalière sont effectués suivant les mêmes principes que chez l'adulte. Il est important de considérer que les changements dans le régime alimentaire, les interactions médicamenteuses, les infections intercurrentes peuvent entraîner des variations plus importantes de l'INR chez l'enfant. De ce fait, la surveillance doit être renforcée et une fois l'INR cible atteint, l'intervalle entre 2 INR ne doit pas dépasser 15 jours.

b. Sujets âgés et très âgés

Chez les sujets âgés, la dose initiale ainsi que la dose d'équilibre sont plus faibles que chez le sujet jeune. Habituellement, elle est réduite de 25% à 50%. L'initiation et la poursuite d'un traitement par AVK ne devra s'envisager qu'après une évaluation du rapport bénéfice/risque. Cette décision doit prendre en compte ces risques particuliers associés au sujet âgé :

- Les pathologies associées,
- Les associations thérapeutiques,

- Le risque de chute car celui-ci augmente les risques d'accidents hémorragiques,
- Le risque d'erreur de prise à la suite d'une altération des fonctions cognitives,
- La présence ou non d'aidants.

c. Grossesse et allaitement.

Grossesse

En cas de prise d'AVK au cours d'une grossesse, il y a un risque de perte embryonnaire ou fœtale. Le risque de fausses couches spontanées et de morts fœtales *in utero* est augmenté chez les femmes enceintes traitées par AVK. Lors d'une prise d'AVK au cours des 6 premières semaines d'aménorrhée il n'y a pas d'augmentation de syndromes malformatifs. Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée, les AVK entraînent un risque de syndrome malformatif, appelé « *warfarin embryopathy* » ou « embryopathie aux antivitamines K ». On retrouve habituellement ces malformations :

- Une hypotrophie
- Une hypoplasie des os propres du nez
- Un hypertélorisme
- Des ponctuations au niveau des épiphyses des os longs et du squelette axial
- Une hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds

Lors d'expositions à partir de la 9^{ème} semaine d'aménorrhée, les AVK entraînent des anomalies du système nerveux en particulier si cette exposition est poursuivie au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Les AVK traversent la barrière foeto-placentaire et peuvent donc entraîner des hémorragies néonatales.

La prescription d'un AVK chez une femme en âge de procréer ne peut être envisagée que si on s'assure qu'il n'y a pas de grossesse en cours et qu'une méthode de contraception efficace est utilisée pendant toute la durée du traitement. Il est également nécessaire de les informer qu'il faudra anticiper tout projet de grossesse. La patiente doit être informée du risque tératogène, foeto-toxique et néonatal. Les AVK sont donc contre-indiqués au cours de la grossesse sauf chez la femme enceinte porteuse de valve cardiaque mécanique. Dans ce cas, elle doit être informée des risques et sa grossesse suivie par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Allaitement

L'utilisation de la fluindione au cours de l'allaitement est contre indiquée.

La warfarine ou l'acénocoumarol sont utilisables au cours de l'allaitement du fait de leur faible passage dans le lait maternel et l'absence de modification des tests de coagulation chez les enfants allaités.

8. Situations à risque hémorragique.

Parmi les situations à risque d'entraîner une hémorragie, on retrouve :

- La présence de lésion organique susceptible de saigner,
- Un antécédent d'intervention neurochirurgicale ou ophtalmologique récente ou la possibilité d'une reprise chirurgicale,
- La présence d'un ulcère gastro-duodénal récent ou évolutif,
- La présence de varices œsophagiennes,
- La présence d'une hypertension artérielle non contrôlée,
- Un antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique

Dans ces situations, la prescription d'AVK est déconseillée, en cas de prescription la surveillance doit être renforcée. En cas d'initiation de traitement chez un sujet à risque hémorragique la dose initiale est habituellement plus faible.

a. Chirurgie et actes médicaux invasifs

La réalisation d'actes médicaux invasifs ou chirurgicaux est à discuter en fonction du risque thrombotique du patient par rapport au risque hémorragique de l'acte médical.

- En cas de poursuite du traitement, il faut maintenir l'INR dans la zone thérapeutique habituelle et effectuer une surveillance renforcée avant et après l'intervention.
- En cas de décision d'interruption du traitement, celle-ci doit avoir lieu au moins 4 jours avant l'intervention et celle-ci peut être envisagée lorsque l'INR est inférieure à 1,5. Après l'intervention, il faut procéder à la reprise du traitement, une héparinothérapie (relais héparine – AVK) est à envisager tant que l'INR n'atteint pas la fenêtre thérapeutique si le risque thromboembolique est élevé.

La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien et devra être différée chaque fois que possible. Cet acte est invasif et justifie l'arrêt du traitement AVK ou la neutralisation du traitement AVK en cas d'urgence. Au cours d'un traitement anticoagulant, il convient d'éviter les injections intra-musculaires qui peuvent provoquer des hématomes.

b. Relais héparine-AVK (3,17)

A l'instauration d'un traitement AVK et en cas de risque thrombogène élevé, on peut procéder à un relais héparine-AVK. Cependant, le risque hémorragique est fortement augmenté lors de la prise simultanée de ces deux traitements anticoagulants. Afin de diminuer le risque d'effets indésirables, il est nécessaire de respecter une procédure :

- L'AVK doit être débuté si possible en même temps que l'héparinothérapie.
- La posologie de l'héparine ne doit pas être modifiée pendant la durée de son utilisation.
- L'utilisation de l'héparine est de 5 jours au minimum après l'introduction de l'AVK : introduction de l'AVK au soir de J0, premier INR le matin de J3 et deuxième INR le matin de J4.

- L'héparine doit être arrêtée lorsque deux INR à 24 heures d'intervalle sont supérieurs à la borne inférieure de la zone thérapeutique définie pour le patient (Figure 13).

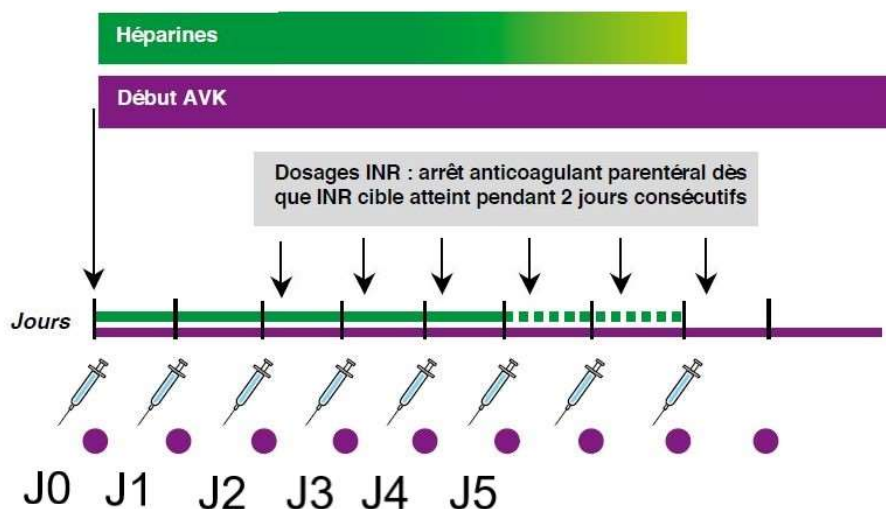


Figure 13 :Relais Héparine-AVK d'après (3) modifié.

c. Relais AVK-Héparine

Lors d'une intervention chirurgicale programmée le maintien ou l'arrêt de l'anticoagulation par AVK est à discuter en fonction de la balance entre le risque thrombo-embolique du patient et le risque hémorragique lié au type de chirurgie (Figure 14). Lorsque l'arrêt de l'AVK n'est pas nécessaire on réalise uniquement un contrôle de l'INR la veille de l'intervention afin de s'assurer qu'il soit bien celui attendu. Lorsqu'il est nécessaire d'arrêter les AVK, tout en conservant une anticoagulation temporaire, on peut réaliser un relais de l'AVK par une héparine. Il est alors recommandé de mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention puis si l'INR est en zone thérapeutique, d'arrêter l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et de commencer l'héparine à dose curative 48 heures après la dernière prise de fluindione (Previscan®) ou de warfarine (Coumadine®) ou 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom®). Enfin la réalisation d'un INR la veille de l'intervention est recommandée, l'intervention peut être réalisée lorsque l'INR est inférieur à 1,5, voire 1,2 pour la neurochirurgie. La reprise du traitement en postopératoire est soumise à une réévaluation des risque hémorragiques et thrombotiques.

		Risque thromboembolique	
		Faible	Elevé
Risque hémorragique	Faible	poursuite	Poursuite
	élevé	arrêt	relais

Figure 14:Attitude à adopter vis à vis de l'AVK en fonction des risques d'après(31)

9. Statistiques d'utilisation des AVK en France

a. Tendance d'utilisation

L'évaluation de l'évolution d'utilisation des anticoagulants oraux a été réalisée en France en 2014 par l'ANSM à l'aide des données de vente des laboratoires pharmaceutiques ainsi que des données de la Caisse National d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Ces données ont été converties en doses définies journalières (DDJ) dont la définition, établie par l'OMS, est la posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale d'une molécule. Cette unité permet de comparer le niveau de consommation de médicaments différents.

Il est à noter alors :

- Une augmentation de l'utilisation des anticoagulants oraux (AOD et AVK) : les ventes ont presque doublé entre 2000 et 2012 passant de 195 millions de DDJ à 394 millions de DDJ. (Figure 15)
- Une diminution d'utilisation des AVK à partir de 2012 qu'on retrouve pour la fluindione, le principal AVK utilisé en France en 2013 (80% des patients sous AVK). (Figure 15 et Figure 16)
- Une augmentation rapide d'utilisation des AOD à partir de 2011, certainement liée à l'extension de leurs indications (1 million de DDJ en 2009 et 117 millions en 2013). (Figure 15 et Figure 16))

L'ANSM montre également que les utilisateurs d'AOD sont légèrement plus jeunes que ceux sous AVK certainement car les patients stabilisés sous AVK sont maintenus dans leur traitement alors que les AOD sont de plus en plus utilisés en initiation de traitement. On peut supposer que cette tendance s'est poursuivie ces dernières années et qu'actuellement les initiations d'AVK se font plus rares (fluindione contre-indiquée en initiation de traitement).(3)

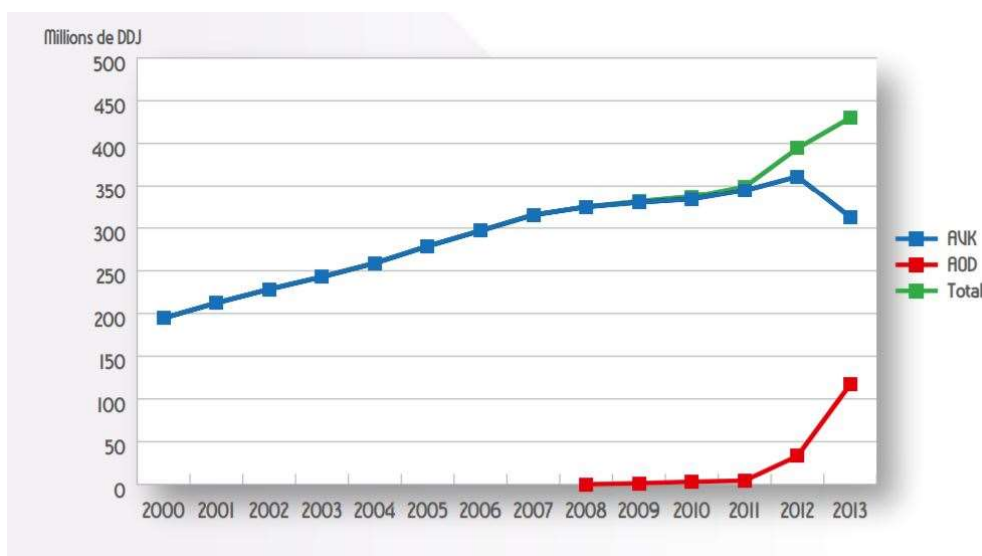


Figure 15 évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ d'après (3)

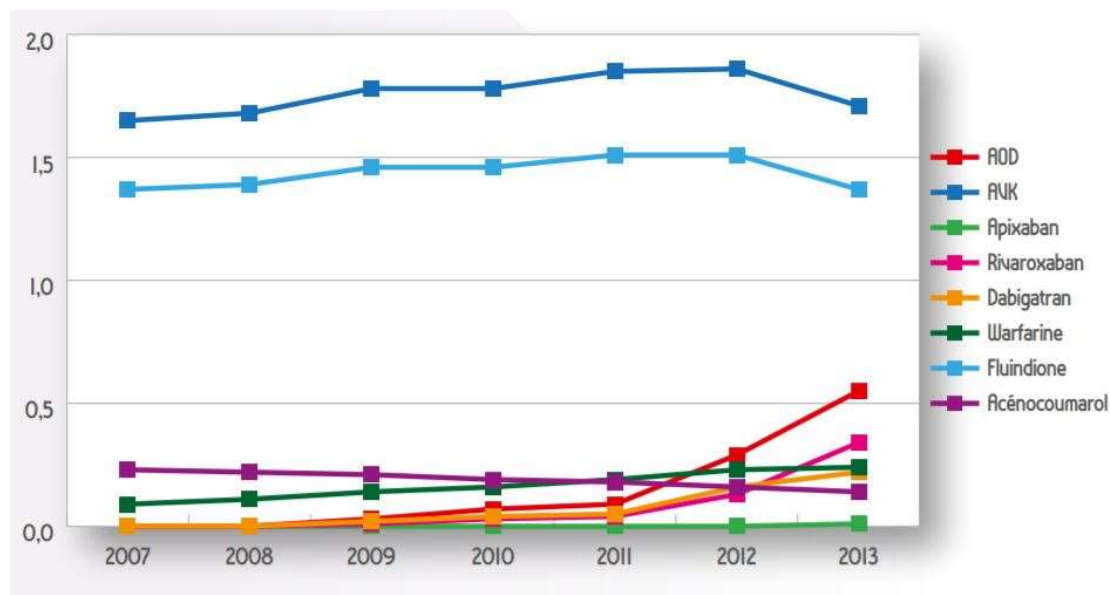


Figure 16 évolution annuelle d'utilisation (en % de bénéficiaires du régime général) des AOD et des AVK de 2007 à 2013 d'après (3)

b. Anticoagulants oraux à action directe (AOD)

L'utilisation des AVK est en diminution en France à la suite de l'arrivée d'une nouvelle classe pharmacologique : les AOD. Les anticoagulants oraux d'action directe, sont représentés en France par :

- Les inhibiteurs directs du facteur Xa : l'apixaban (Eliquis®), le rivaroxaban (Xarelto®),
- Un inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : le dabigatran (Pradaxa®).(32,33)

Les AOD sont indiqués et remboursés dans les indications suivantes :

- Le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte.
- La prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- La prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque. (34)

Ces médicaments présentent une plus grande facilité de prescription que les AVK. La posologie étant plus homogène entre les patients contrairement à la posologie des AVK qui est à adapter individuellement et doit être continuellement réévaluée. Ces médicaments ne nécessitent pas de surveillance biologique. En effet, il n'est pas nécessaire en pratique courante de suivre le degré d'anticoagulation des AOD. Les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses avec les AOD qu'avec les AVK. Les AOD sont aussi moins sensibles aux modifications du régime alimentaire que les AVK.(32)

Cependant, un seul AOD, le dabigatran, peut être antagonisé de façon rapide au moyen de l'idarucizumab (Praxbind®) alors que pour l'ensemble des AVK, il est possible d'antagoniser leur l'effet anticoagulant au moyen de l'administration *per os* ou intraveineuse de la vitamine K et de concentrés de complexes prothrombiniques, « CCP » ou « PPSB ». On peut ajouter qu'il n'existe pas de technique pour mesurer le degré d'anticoagulation obtenue avec les AOD. On peut uniquement réaliser un dosage de la concentration plasmatique de l'AOD afin d'avoir une idée de son activité. Il est également à noter que lors de la prescription d'AOD, il est nécessaire de prendre en compte la fonction rénale du patient. Le dabigatran, par exemple, est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère soit une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min.(32)

Les AVK ont toujours leur place dans l'arsenal thérapeutique en tant que traitement anticoagulant. En effet, les indications des AOD et AVK ne sont pas entièrement superposables. Par exemple, les AOD ne sont pas recommandés chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) car on a constaté une augmentation du risque de récurrence d'événements thrombotiques.(34). Ils ne sont pas non plus indiqués dans le traitement des fibrillations auriculaires valvulaires ou dans la prévention des thromboses de valve. (32)

Dans les indications croisées, le choix entre AOD et AVK se fait au cas par cas en fonction de différents critères comme le risque hémorragique, la fonction rénale, l'âge, le poids, de la capacité du patient à mesurer son INR pour les AVK et de la préférence du patient après une information adaptée. Il n'y a pas d'argument pour remplacer un traitement par AVK bien toléré par un AOD et inversement.(32)

D'un point de vue économie de la santé, on peut rappeler que les AOD sont de nouvelles molécules qui restent plus chères. Un traitement par AOD serait jusqu'à trois fois plus cher qu'un traitement par AVK, coût du suivi biologique inclus.(35)

c. Prévalence des effets indésirables/iatrogénie

Dans son rapport d'Avril 2014(3), l'ANSM rappelle que les AVK sont les médicaments les plus responsables d'effets indésirables graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009). Une enquête de 1998 réalisée par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance montre que les accidents hémorragiques des AVK sont au 1^{er} rang des accidents iatrogènes avec 13% des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux (environ 17000 hospitalisations par an). La prévention et la prise en charge du risque iatrogène lié aux AVK constitue un enjeu majeur de santé publique. Le coût des hospitalisations liées aux AVK peut être estimé à 90 millions d'euros. Pour les AVK, il existe un risque majeur d'accidents hémorragiques (surdosage) ainsi qu'un risque de récurrences thrombotiques (sous dosage) à prendre en compte.(3,36)

10. Pharmacovigilance

Comme pour tous les médicaments, les événements indésirables liés aux AVK doivent être signalés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) par les professionnels de santé, les patients et les industriels. Ainsi, l'ANSM après enquête peut informer ou prendre des mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, retrait du médicament).

Pour les AVK, on peut relever différents événements liés à la pharmacovigilance :

- Des erreurs de délivrance impliquant le Préviscan® et le Permixon® (serenoa repens) médicament indiqué dans la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate du fait d'ordonnances manuscrites peu lisibles. L'ANSM a rappelé aux prescripteurs de mentionner distinctement sur l'ordonnance la dénomination commune internationale (DCI) obligatoire depuis le 1er janvier 2015 et qu'ils disposaient de logiciels d'aide à la prescription certifiés pour établir des ordonnances informatiques. Il a été recommandé aux pharmaciens de vérifier la prescription et de contacter le médecin en cas de doute.
- L'ANSM a publié un point d'information (37) le 9 janvier 2017 sur les risques associés à la double anticoagulation antivitamine K et une héparinothérapie par HBPM (héparine de bas poids moléculaire), lors de l'initiation d'un traitement par AVK en milieu ambulatoire. À la suite d'une enquête réalisée à partir de la base de données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM), il a été mis en évidence une augmentation de 60%, du risque hémorragique, sans diminution du risque thromboembolique artériel pour la fibrillation auriculaire sans complication. Il a alors été conseillé d'éviter cette pratique à l'exception de cas particuliers (patients à haut risque thrombotique requérant une anticoagulation efficace sans délai).
- En septembre et octobre 2019, l'ANSM a décidé d'un rappel de plusieurs lots de l'anticoagulant MINI-SINTROM® (acénocoumarol) 1 mg comprimé à la suite de la découverte de 2 comprimés au lieu de 1 dans les alvéoles de blister de ces lots. Le patient était alors exposé au risque de prendre une dose double. Il a été demandé aux pharmaciens d'officines de contacter les patients susceptibles de détenir les lots concernés par le rappel et de procéder à un échange avec une boîte d'un autre lot. Les industriels ont mis en place une surveillance renforcée. L'ANSM a demandé aux pharmaciens de vérifier les blisters au moment de leur dispensation

Dans un point d'information du 19 juin 2017, l'ANSM informe, à la suite d'une enquête réalisée par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon, de la mise en évidence que l'utilisation de la fluindione est fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques rénales, hépatiques, hématologiques ou des atteintes cutanées à type de « *Dress syndrom* » survenant habituellement au cours des six premiers mois de traitement. Ceci a entraîné plus tard la contre-indication du Préviscan® (fluindione) en initiation de traitement depuis le 1er décembre 2018.

III. Automesure de l'INR

1. Autosurveillance, automesure, autocontrôle

La surveillance de l'INR d'un patient sous traitement AVK est importante pour limiter les complications liées à ce traitement. L'INR du patient peut être fréquemment déstabilisé que ce soit par un manque d'observance, des interactions médicamenteuses, la survenue de comorbidités (infection), de modification du métabolisme du patient (hépatique ou rénal) ou même un changement dans son alimentation. Cette mesure de l'INR se fait couramment par prélèvement veineux. Cependant, des dispositifs d'automesure de l'INR ou dispositifs « *Point Of Care* » (POC) existent depuis de nombreuses années. Ces dispositifs permettent au patient d'effectuer lui-même la mesure de l'INR par un prélèvement capillaire. On parle alors d'autosurveillance de l'INR dans laquelle on peut distinguer deux stratégies :

- L'automesure de l'INR est la mesure de l'INR par le patient à l'aide d'un dispositif d'automesure et une adaptation de la dose du traitement par le médecin.
- L'autocontrôle de l'INR est la mesure de l'INR par le patient à l'aide d'un dispositif d'automesure et une adaptation de la dose du traitement par lui-même.(4)

2. Intérêts et limites de l'autosurveillance de l'INR

a. Les avantages de l'automesure

La surveillance de l'INR *via* un dispositif d'automesure permet :

- Une simplification de la mesure de l'INR car celui-ci s'effectue *via* un prélèvement capillaire, qui est moins invasif qu'un prélèvement veineux. Ceci est particulièrement pratique en pédiatrie où le prélèvement est plus compliqué, et en gériatrie où le capital veineux est pauvre et doit être préservé. (35,38–42)
- Une augmentation de la fréquence des contrôles car ils sont plus simples et plus rapides à réaliser. Ils sont effectués directement par le patient (ou son entourage) qui n'a plus besoin de se déplacer au laboratoire d'analyse médicale. Le patient gagne en autonomie et se libère de contraintes temporelles (dimanche et jours fériés), ou spatiales (vacances, éloignement du domicile). (35,38–42)
- Une meilleure stabilisation de l'INR au sein de la zone thérapeutique. Le temps passé pour l'INR dans la zone thérapeutique est augmenté du fait d'une augmentation de la fréquence de mesure l'INR. Cette stabilisation de l'INR est particulièrement bénéfique pour les patients difficiles à stabiliser : les enfants, les patients polymédiqués ou âgés. (35,38–42)
- Du fait de cette stabilisation de l'INR, les iatrogénies liées aux AVK diminuent. On observe une diminution significative du risque d'hémorragie, d'incident thromboembolique et de décès. (35,38–42)

- Une diminution du coût de prise en charge par une diminution des visites au laboratoire et une diminution des journées d'hospitalisation liées aux iatrogénies. (35,38–42)
- Une amélioration de la qualité de vie du patient et de son adhésion au traitement du fait du gain de temps, de la simplification de la mesure de l'INR, de la diminution des déplacements liés au traitement. (35,38–42)
- La création d'un véritable partenariat patient-soignant aboutissant à une meilleure prise en charge. (35,38–42)

b. Les inconvénients de l'automesure

Les limites à l'autosurveillance du traitement sont :

- La nécessité d'éduquer le patient à l'utilisation du dispositif d'automesure et la nécessité d'approfondir ses connaissances sur le traitement. Ceci prend du temps, nécessite des soignants formés, des structures spécifiques (clinique d'anticoagulation) dédiées et a donc un coût non négligeable.
- La capacité du patient à comprendre et savoir mettre en œuvre ses connaissances. Certains patients sont incapables de valider la formation, ce qui limite le nombre de patients éligibles à cette technique de surveillance.
- Le coût des dispositifs d'automesure et des consommables qui est conséquent.(38)

3. Population concernée

L'automesure est envisageable chez les patients traités par AVK au long cours et capables d'autonomie, disposant des capacités intellectuelles nécessaires pour la compréhension de leur traitement et des risques associés. Les patients doivent avoir la volonté de participer activement à leur traitement. La responsabilisation du patient s'accompagne souvent d'une amélioration de l'observance. Concernant les limitations physiques, le patient doit avoir la dextérité manuelle ainsi qu'une acuité visuelle suffisante. (43)

Il est nécessaire de faire suivre une formation à la fois théorique et pratique aux patients. Les formateurs doivent avoir été eux-mêmes préalablement formés.

4. Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV)

Les dispositifs d'automesure de l'INR ainsi que les accessoires associés à ceux-ci sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV). Selon la définition de l'ANSM, un dispositif médical de diagnostic *in vitro* est un produit ou instrument destiné par son fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information, notamment, sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale. La mise sur le marché d'un dispositif médical (DM) s'effectue dans un cadre réglementaire européen. Le fabricant doit démontrer la conformité de son dispositif médical aux exigences de performance et de sécurité des directives s'appliquant à son produit. Si le DM est conforme, cela se traduit par l'apposition d'un marquage CE sur son produit, qui est nécessaire à sa commercialisation. L'apposition du marquage est subordonnée à l'obtention d'un certificat CE, délivré par un organisme appelé organisme notifié (ON) qui est habilité par les autorités compétentes. Le marquage CE fait l'objet d'un

renouvellement périodique. La Direction générale de la concurrence, de la consommation, et de la répression des fraudes (DGCCRF) est amenée à intervenir dans le domaine de l'inspection de la distribution des dispositifs médicaux et des contrôles en laboratoire. Plusieurs dispositifs d'automesure ont reçu le marquage CE : le CoaguChek®XS, le CoaguChek®INRange, l'INRatio®, l'INRatio®2.

5. L'automesure de l'INR en France

a. Historique

i. Prise en charge chez l'enfant

- 18 avril 2007 : publication d'avis favorables pour l'automesure de l'INR chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans, traités par AVK au long court par la commission d'évaluation des produits et prestations (CNEDiMTS) de la Haute Autorité de Santé (HAS). Ces évaluations ont été effectuées à la demande du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et la Filiale de Cardiopédiatrie de la Société Française de Cardiologie. Ces évaluations concernaient le lecteur CoaguChek®XS et ses bandelettes-tests, le lecteur INRatio® du fabricant et ses bandelettes-test.(44,45)
- Décembre 2007 : le Comité Economique des Produits de Santé fixe le montant du remboursement de ces dispositifs.
- 24 Juin 2008 : les arrêtés (46,47) sont publiés au Journal Officiel de la République Française N° 0146. La date d'application étant fixée à 13 jours après la publication de ces arrêtés, le remboursement est donc effectif à partir du 7 Juillet 2008. La date de fin de prise en charge est fixée au 15 avril 2011 et un renouvellement est prévu sous réserve d'études confortant le bénéfice de ces prises en charge par des dispositifs d'automesure de l'INR. L'indication retenue est l'automesure de l'INR chez les enfants traités par antivitamines K au long court.
- Janvier 2012 : publication au Journal Officiel de l'arrêté pour le renouvellement de la prise en charge du CoaguChek®XS a à la suite de l'avis de la CNEDiMTS du 12 juillet 2011. La commercialisation du CoaguChek®XS est arrêtée en France fin 2017 à la suite de la commercialisation de son remplaçant, le dispositif CoaguChek®INRange. Au 28 janvier 2021,les bandelette-tests CoaguChek®XS sont toujours inscrites sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) version 619 (48).
- Janvier 2012 : radiation du dispositif INRatio® de la liste des produits et prestations remboursables en l'absence de dossier de demande de renouvellement d'inscription.
- 23 septembre 2014 : publication d'un avis favorable de la CNEDiMTS au remboursement du dispositif INRatio®2 et de ses bandelettes.
- 28 janvier 2014 : publication d'un arrêté inscrivant le dispositif INRatio®2 et ses bandelettes-test sur la liste des produits et prestations remboursables.

L'indication retenue est uniquement pour chez les enfants traités au long cours par des AVK. La date de fin de prise en charge est fixée au 1er octobre 2019.

- 1er août 2017 : publication au journal officiel d'un arrêté indiquant l'inscription du CoaguChek®INRange sur la LPPR et ayant pour indication l'enfant traité par AVK au long cours(49).

ii. Prise en charge chez l'adulte

- Octobre 2008 : La HAS a effectué une évaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamine K en en vue de la prise en charge des dispositifs d'automesure de l'INR par l'assurance maladie. La HAS s'est auto-saisie de ce dossier du fait de la fréquence et la gravité des iatrogénies associées à ces traitements. Elle reconnaît alors l'avantage de ces dispositifs dans la réduction des effets indésirables et dans l'amélioration de la qualité de vie. Cependant, elle pointe le manque de structure en France permettant la formation des patients et rappelle que l'utilisation de ces dispositifs nécessite une éducation thérapeutique des patients. La HAS ne recommande pas la prise en charge des dispositifs d'automesure de l'INR par l'assurance maladie, dans le cadre d'une autosurveillance des patients adultes traités par AVK et propose dans un premier temps de développer en France l'éducation thérapeutique et les structures dédiées type clinique d'anticoagulation.
- 8 mars 2016 : la CNEDiMTS rend un avis favorable au remboursement pour l'automesure de l'INR chez l'adulte porteur de valve mécanique cardiaque traité par antivitamines K du CoaguChek®XS mais aucun arrêté ne sera pris au journal officiel pour ajouter cette indication.
- 10 janvier 2017 : publication d'un avis de la CNEDiMTS favorable au remboursement du dispositif médical CoaguChek®INRange et ses bandelettes en tant que dispositif d'automesure de l'INR chez les adultes porteurs de valve mécanique cardiaque et les enfants traités au long cours par des anticoagulants par voie orale. La HAS considère alors que pour les porteurs de valves mécaniques cardiaques, seuls les traitements par AVK sont recommandés en traitement anticoagulant. Les valves mécaniques cardiaques restent courantes et systématiques chez les sujets jeunes car les bioprothèses ont un taux de dégénérescence à 10 ans qui est très élevé. L'objectif de l'INR est élevé (3 à 4), et il est possible que les AOD soient moins efficaces que les AVK lorsqu'on recherche une forte anticoagulation
- 1er août 2017 : publication au journal Officiel de l'arrêté du 28 juillet 2017 portant l'inscription du dispositif d'automesure de l'INR CoaguChek®INRange à la LPPR. La date de fin de prise en charge est fixée au 15 août 2022. Le remboursement est réservé aux adultes porteurs de valve mécanique cardiaque traités par AVK et aux enfants traités par AVK au long cours.

b. Conditions de prescriptions et de délivrance du dispositif CoaguChek®INRange

i. Indication

Actuellement, le dispositif CoaguChek®INRange est le seul commercialisé, remboursé et indiqué chez l'adulte et l'enfant. Il est indiqué pour l'automesure de l'INR chez l'enfant de moins de 18 ans traité par AVK au long cours et chez l'adulte porteur de valve mécanique cardiaque traité par antivitamines K. Ces patients doivent avoir reçu une éducation sur le traitement par AVK, une formation à l'automesure et avoir un certificat attestant de leur réussite à un contrôle des connaissances théoriques et pratiques.

ii. Prescription

La prescription initiale doit être assurée par un médecin spécialiste en chirurgie cardiaque ou en cardiologie (Figure 17). La prescription du dispositif doit être accompagnée d'un courrier adressé aux intervenants impliqués dans le suivi du traitement anticoagulant du patient (médecin traitant, cardiologue, pharmacien, laboratoire d'analyses de biologie médicale qui réalise habituellement les contrôles de l'INR). Les coordonnées d'un référent à contacter en cas de difficultés doivent être mises à disposition du patient et des intervenants impliqués dans le suivi du patient. Le renouvellement de la prescription des bandelettes peut être assuré par le médecin traitant, le cardiologue, ou le chirurgien cardiaque.(49)

iii. Prix public et tarif de remboursement

A l'heure des économies sur le budget de la Sécurité Sociale, le prix de ce dispositif est certainement un frein à une utilisation plus large. Le kit de mesure du CoaguChek®INRange avait une base de remboursement et un prix public fixé de 685 euros en 2017 puis celui-ci est passé à 650 € en 2019. La Sécurité Sociale prend en charge 60 % de ce montant. Les bandelettes-test, CoaguChek®XS PT test PST conditionnées en boîte de 24 unités ont une base de remboursement fixée à 100 euros. Les lancettes stériles à usage unique pour l'autopiqueur CoaguChek®XS Softclix ont un tarif fixé à 3,30 euros la boîte de 50 unités. Pour tous ces produits, la base de remboursement est aussi le prix limite de vente. En comparaison, le lecteur de la génération précédente du laboratoire Roche, le lecteur CoaguChek®XS, avait un prix limite et une base de remboursement de 1136 euros en 2008 puis il a été diminué à 790 euros en 2012.

On peut envisager que le prix de ces dispositifs pourrait continuer à diminuer si leur utilisation devenait de plus en plus répandue, par exemple en le prenant en charge pour d'autres indications. On peut prendre l'exemple des lecteurs d'autosurveillance glycémique, technologie plus répandue et utilisée depuis plus longtemps dont un set d'initiation à une base de remboursement et un prix public d'environ 65 euros soit dix fois moins cher que pour un dispositif d'automesure de l'INR.

D'un point de vue médico-économique, on peut également supposer que le surcoût engendré par une extension des indications remboursées pour ces dispositifs serait compensé, voir permettrait de faire des économies, par une diminution des iatrogénies et donc des dépenses de santé qu'elles engendrent (35). Il ne faut pas cependant oublier qu'en plus des dépenses pour le matériel d'automesure, la formation et l'éducation thérapeutique du patient ont un coût.

Une étude réalisée auprès de pharmaciens d'officine en Auvergne indique que 89% des pharmaciens d'officine interrogés pensent que les indications de remboursement de ces dispositifs devraient être étendues (35) cependant l'impact de cette mesure serait limité au vu de la diminution des prescriptions d'AVK au profit des AOD.

On peut d'ailleurs signaler que sur son site Canadien, le fabricant indique que : « Tout patient nécessitant une anticoagulothérapie orale à vie et dont l'état cognitif et physique est approprié peut apprendre à pratiquer l'autosurveillance ».(50)

c. Formation

La formation, le suivi et le contrôle des connaissances des patients doivent être assurés soit par un service de chirurgie cardiaque ou de cardiologie formé à la prise en charge des traitements anticoagulants, à l'éducation thérapeutique, et aux dispositifs d'automesure de l'INR ou par une structure d'encadrement, de suivi de l'anticoagulation et de formation à l'automesure de l'INR, de type clinique des Anticoagulants, Soins de Suite et de réadaptation, ou centre de rééducation cardiovasculaire (Figure 18).

La formation initiale du patient doit comprendre une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi, ainsi qu'une formation pratique à l'autopiquûre (prélèvement) et à l'utilisation du dispositif d'automesure. Un contrôle doit être réalisé par le service ou par la structure d'encadrement à l'automesure de l'INR afin de vérifier si le patient a bien compris les principes du traitement anticoagulant, du dispositif d'automesure, la formation pratique et notamment la bonne qualité du prélèvement, ainsi que les personnes à contacter en cas d'alerte. En cas d'échec, le formateur doit reprendre avec le patient ce qui n'a pas été compris et réévaluer ses connaissances. À tout moment de leur suivi, les patients qui en éprouvent le besoin peuvent recourir à une structure d'encadrement à l'automesure de l'INR pour bénéficier d'une formation complémentaire à leur formation initiale.(49)

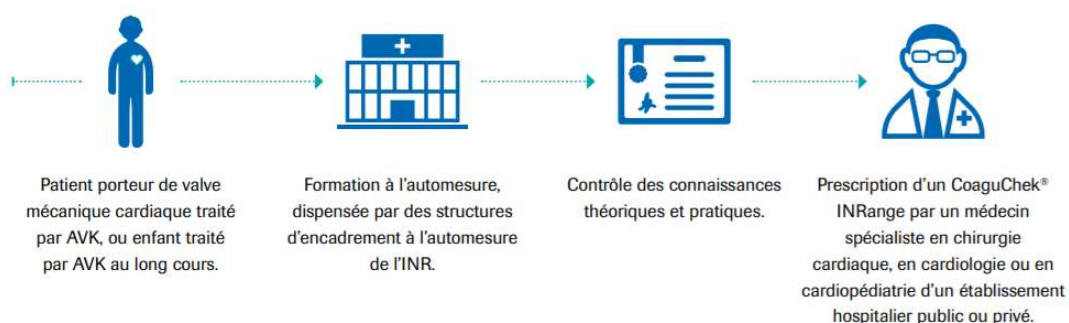


Figure 18: Conditions d'éligibilité au CoaguChek® INRange d'après(51)

6. Le CoaguChek®INRange : matériel

Le kit nécessaire à la mesure de l'INR avec le CoaguChek®INRange comprend :

- Le lecteur CoaguChek®INRange

Le système CoaguChek®INRange (Figure 19) est destiné à la détermination du taux de prothrombine dans le sang capillaire frais prélevé au bout du doigt. Ce taux peut être exprimé, au choix, en unités d'INR, en temps de Quick (en secondes) ou en taux de prothrombine (en %). Le dispositif permet de réaliser des rapports sur l'évolution des résultats de l'INR du patient sous forme de graphique. Il est possible pour le patient de paramétrer sa zone thérapeutique cible afin de pouvoir interpréter plus facilement le résultat de sa mesure d'INR. Le patient peut ajouter des commentaires aux résultats obtenus afin de garder en mémoire les causes possibles pouvant avoir modifié le résultat de la mesure de l'INR et ainsi adapter la posologie avec son médecin. Le dispositif dispose d'une connexion USB pour pouvoir transférer les résultats sur ordinateur et ainsi les communiquer à distance avec son médecin traitant, cardiologue ou son référent dans le suivi de l'automesure. Le dispositif présente un écran en couleur pour une meilleure lecture et une compréhension facilitée grâce à la possibilité de codes couleur (Figure 19). Il est possible de programmer des rappels pour les prochaines mesures de l'INR ou prise de médicament afin d'avoir un suivi régulier de l'INR et augmenter l'observance du traitement(51,52).



Figure 19: lecteur CoaguChek® INRange, image obtenue sur le site web de Roche Diagnostics (Suisse) SA



Figure 20: principales caractéristiques du CoaguChek®INRange d'après(51)

– L'autopiqueur CoaguChek®XS Softclix

L'autopiqueur CoaguChek®XS Softclix (Figure 21) a été conçu pour l'automesure à usage personnel. L'autopiqueur permet de prélever du sang capillaire à l'extrémité d'un doigt. L'autopiqueur peut être réglé sur 11 profondeurs de piquûre différentes en fonction du type de peau. Cet autopiqueur est réservé exclusivement à l'usage personnel car il existe un risque de transmission d'infections si l'autopiqueur est utilisé par d'autres personnes. Il doit être conservé ainsi que ses composants hors de portée des enfants de moins de 3 ans car il y a un risque d'étouffement en cas d'ingestion des petites pièces. Il ne doit être utilisé qu'avec les lancettes CoaguChek®XS® Softclix. Le prélèvement peut s'effectuer à l'extrémité de tous les doigts sauf en cas d'une infection de la peau ou de l'ongle. Il est recommandé de prélever le sang capillaire en piquant sur le côté de l'extrémité du doigt, car c'est à cet endroit que le prélèvement de sang est le moins douloureux et on préserve ainsi la sensibilité au toucher du patient(53,54). Il est préférable comme chez les patients en autosurveillance glycémique d'éviter les doigts de la « pince » (pouce et index) car ce sont les doigts les plus souvent sollicités qui pourraient perdre en sensibilité à force d'être piqués.

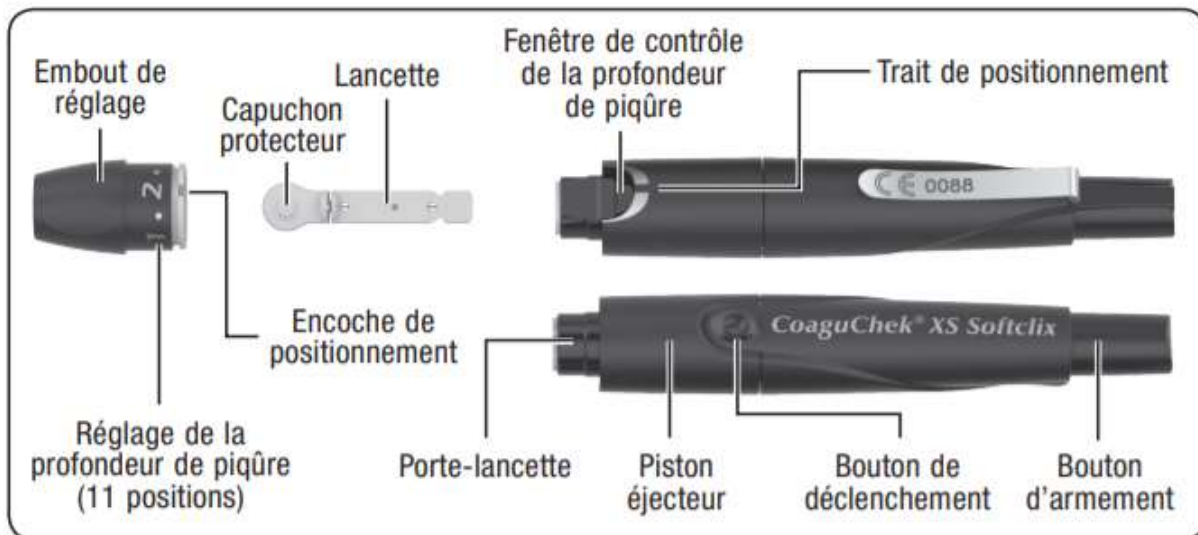


Figure 21 : Vue explosée du CoaguChek®XS Softclix d'après (55)

– Les lancettes CoaguChek® Softclix

L'autopiqueur CoaguChek®XS Softclix s'utilise avec les lancettes à usage unique CoaguChek® Softclix (Figure 22). Ces lancettes sont stériles et à usage unique. Elles sont commercialisées en boîte de 50 unités. Il y a un capuchon protecteur sur la lancette qui se retire en effectuant un mouvement rotatif. Il est nécessaire de collecter les lancettes usagées dans un conteneur solide à couvercle pour les déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants (DASRI) (Figure 23). Ces boîtes peuvent être récupérées et déposées dans les officines partenaires du réseau DASTRI.(52,55)



Figure 22: Boîte et lancette CoaguChek® Softclix



Figure 23: conteneurs DASRI, image obtenue sur le site de la Fédération Française des Diabétiques

– Les bandelettes-test COAGUCHEK® XS PT test PST

Les bandelettes-tests sont conditionnées en flacon de 24, avec une puce d'étalonnage par flacon. Il est important de vérifier que le numéro de la puce codée utilisée est le même que celui imprimé sur le tube des bandelettes. Il faut aussi vérifier la date de péremption des bandelettes et ne pas les utiliser si elle est dépassée. La bandelette contient du facteur tissulaire (facteur III = thromboplastine) humain recombinant (activateur), des stabilisateurs et des conservateurs. La bandelette doit être utilisée dans un délai de 10 minutes après avoir été extraite du tube. Il faut également veiller à toujours bien refermer le tube immédiatement après en avoir extrait une bandelette. Le flacon les contenant les protège de la lumière et abrite dans le bouchon un absorbeur d'humidité. Il ne faut pas toucher les bandelettes avec les mains humides et éviter le contact entre la peau et la zone réactive. Une molécule, la résazurine est utilisée en tant que contrôle de de qualité, elle est sensible à la lumière, à l'humidité et à la température qui la transforme en résosfurine(Figure 24 et Figure 25). Lors de l'introduction de la bandelette la concentration de résosfurine est mesurée électrochimiquement afin d'évaluer une éventuelle altération de la bandelette. La bandelette, une fois utilisée, peut être éliminée avec les déchets ménagers. La conservation des bandelettes doit se faire entre 2 et 30 °C.(52,54,56,57)



Figure 24: Bandelette CoaguChek®XS PT Test PST vue du dessus, photographie originale d'après(58) modifiée.



Figure 25: Bandelette CoaguChek®XS PT Test PST vue du dessous, photographie originale d'après (58) modifiée.

- Puce d'étalonnage fournie avec la boîte de Bandelette-test COAGUCHEK® XS PT test PST

La puce d'étalonnage fournit au lecteur des informations indispensables relatives à la méthode de test, au numéro de lot et à la date de péremption des bandelettes test (Figure 26). Le lecteur peut fonctionner après insertion de la puce d'étalonnage relative à la bandelette test utilisée. Une fois que les informations de la puce d'étalonnage sont lues par le lecteur, elles sont enregistrées pour une future utilisation. La puce d'étalonnage peut être laissée dans le lecteur ou retirée après lecture. Le lecteur peut garder en mémoire simultanément jusqu'à cinq ensembles de données de puce d'étalonnage. La puce d'étalonnage doit être conservée à l'abri de l'humidité et des équipements produisant des champs magnétiques (haut-parleurs, cuisinières à induction, téléphones portables, micro-ondes...).(52,54)



Figure 26: Boîte, bandelette et puce d'étalonnage COAGUCHEK XS PT test PST

7. CoaguChek®INRange : Principe de fonctionnement et fiabilité

a. Principe de fonctionnement

La mesure de l'INR par prélèvement capillaire à l'aide du lecteur et des bandelettes se fait par détection électrochimique. Les bandelettes contiennent de la thromboplastine recombinante humaine lyophilisée ainsi qu'un peptide substrat (Electrocyme TH) de la thrombine (le facteur IIa). Une fois la gouttelette de sang déposée, la thromboplastine active la cascade de la coagulation ce qui conduit à la formation de thrombine. La thrombine clive le peptide substrat car celui-ci possède un site de clivage reconnu par la thrombine, et cela aboutit à la génération d'un signal électrique. Le temps lié à ce signal électrique est converti à l'aide d'un algorithme dans les unités de coagulation usuelles (temps de Quick exprimé en secondes). Ce temps de Quick peut être converti en INR. Afin de procéder au calcul, il est nécessaire au lecteur de connaître l'indice ISI correspondant à la thromboplastine utilisée dans la bandelette. Cette valeur est spécifique à chaque lot de bandelettes et elle est contenue dans la puce fournie avec chaque boîte de bandelettes.(52,54,59)

b. Contrôles qualités

Les contrôles qualité sont intégrés au système CoaguChek®INRange. Il y a une vérification des composants et des fonctions électroniques à la mise sous tension, une vérification de la température de la bandelette-test au cours de la mesure, une vérification de la date de péremption et des informations relatives au lot figurant sur la bandelette-test (rapprochée aux informations de la puce d'étalonnage). De ce fait, il n'est pas nécessaire de réaliser des contrôles de qualité à l'aide de solutions de contrôle. Le patient doit cependant faire régulièrement un contrôle en laboratoire d'analyse médicale simultanément à une mesure avec le dispositif d'automesure afin de vérifier que les résultats concordent.(52) Ces vérifications doivent être faites au minimum tous les 6 mois, une fois le traitement stabilisé.

c. Précision et reproductibilité

La répétabilité du système CoaguChek®INRange doté des bandelettes XS PT Test PST a été déterminée en dosant un nombre suffisamment élevé d'échantillons de sang total capillaire frais deux fois sur quatre sites différents. Il en ressort des coefficients de variation différents en fonction de la plage d'INR testée mais ces variations sont suffisamment faibles pour être acceptables et ne pas avoir d'incidence clinique ou sur la prise en charge thérapeutique (Figure 27). (54)

Répétabilité			
Valeurs (INR)	Nombre de doubles déterminations	SD (INR)	CV (%)
< 2.0	194	0.04	3.8
2.0-3.0	326	0.07	2.9
3.1-4.5	138	0.12	3.4
> 4.5	28	0.08	1.5

Figure 27: Valeurs rapportées par l'étude de répétabilité d'après (54), SD=écart type, CV=coefficient de variation

d. Exactitude et fiabilité : Comparaison de méthodes de mesure de l'INR

La méthode de référence de mesure en laboratoire de l'INR réalisée sur du sang veineux citraté a été comparée à la mesure de l'INR à l'aide du système CoaguChek®INRange et des bandelettes test CoaguChek®XS PT Test PST sur du sang total capillaire. Cette comparaison d'INR mesurés a été effectuée dans trois sites différents et sur 1020 échantillons au total dont les INR étaient situés entre 0,9 et 5,2. Les résultats obtenus ont été traité par une régression de Passing et Bablock et la résultante permet d'affirmer que les résultats obtenus par ces deux méthodes sont comparables.(54)

e. Limites analytiques et interférences connues

Les intervalles de mesure correspondant au système lecteur et la bandelette sont établis pour la mesure d'un INR entre 0,8 et 8,0, un temps de Quick entre 9,6 et 96 secondes, un taux de prothrombine mesuré entre 5 et 120 %.(54)

Les patients sous sulfate de protamine qui est utilisé pour neutraliser l'héparine ne peuvent pas être testés avec ce système.(54)

Aucune incidence significative sur le résultat du test n'a été observée après avoir modifié des échantillons à l'aide de ces substances :

- Bilirubine jusqu'à 513 $\mu\text{mol/L}$ (30 mg/dL)
- Hémolyse jusqu'à 0,62 mmol/L (1000 mg/dL)
- Triglycérides jusqu'à 5,7 mmol/L (500 mg/dL)
- Hématocrite entre 25 % et 55 % (54)

Le calcul de l'INR sert à pouvoir comparer au mieux plusieurs méthodes de laboratoire entre elles, le calcul de l'INR sert aussi à comparer une méthode de mesure de l'INR délocalisée à une méthode de laboratoire. Cependant, certains facteurs peuvent quand même influencer les résultats d'INR obtenus par différentes méthodes. Le facteur le plus important de variation possible est le type de thromboplastine utilisé (thromboplastine recombinante humaine, de lapin ou de bovin). Les tests CoaguChek® utilisent de la thromboplastine recombinante humaine, de ce fait les résultats obtenus avec cette méthode seront donc plus proches des résultats d'autres tests réalisés à base de thromboplastines recombinantes humaines que des résultats des tests utilisant d'autres types de thromboplastine. Ces écarts ne sont pas spécifiques aux tests CoaguChek® et peuvent être également observés en comparant des méthodes de laboratoire utilisant des thromboplastines d'origine différentes. Afin de limiter l'impact de ce facteur, il est recommandé aux laboratoires de ne comparer que des résultats obtenus avec un même type de thromboplastine. D'autres facteurs peuvent légèrement modifier les résultats d'INR comme par exemple les conditions pré-analytiques des tests. (54)

f. Rythme de surveillance de l'INR pour un patient disposant d'un dispositif d'automesure (49,60)

Le rythme de mesure de l'INR retenu pour les patients chez qui est initié un traitement par AVK est décrit ainsi :

- A l'initiation du traitement : un INR par automesure réalisé de façon concomitante (intervalle inférieur à 3 heures) à une mesure en laboratoire de biologie médicale puis au minimum un contrôle de l'INR par semaine par automesure jusqu'à stabilisation de l'INR.
- En période d'INR stabilisé : au moins un INR par automesure toutes les deux semaines associé à un contrôle de l'INR une fois par mois en laboratoire d'analyse médicale pendant les 4 premiers mois.
- À partir du 6ème mois stabilisé : un INR par automesure au minimum toutes les deux semaines associé à un contrôle de l'INR au minimum tous les 6 mois en laboratoire d'analyse médicale.

À tout moment, un contrôle par automesure pourra être réalisé 48 heures après un changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement. Le rythme de surveillance doit être adapté à chaque patient et à chaque situation.

g. Données et traitement des données

Le lecteur CoaguChek®INRange permet de stocker 400 résultats de mesures. Ces résultats peuvent être affichés dans un rapport sous forme de graphique ou de tableau. Un transfert des données vers un ordinateur est possible *via* un transfert USB ou une connexion Bluetooth. Une application de transfert vers un smartphone existe également, elle est dénommée « CoaguChek® Link Mobile »(61). Les mises à jour du « *firmware* », c'est-à-dire le micrologiciel embarqué, sont disponibles sur le site « https://diagnostics.roche.com/fr/fr/products/instruments/coaguchek_inrange.html#tabfive »(62). Un objectif peut être défini si l'unité des résultats est exprimée en INR. L'intervalle thérapeutique déterminé par les valeurs minimale et maximale à atteindre au cours du traitement est à enregistrer dans le lecteur. Les résultats seront analysés et classés selon si les valeurs sont normales, supérieures ou inférieures à cet objectif. Des commentaires peuvent être ajoutés au résultat de la mesure de l'INR à l'aide du CoaguChek®INRange (Figure 28). Ces commentaires sont prédéfinis dans l'appareil et ne peuvent être ajoutés qu'au nombre de 3 maximum. Ils permettent de donner des informations supplémentaires sur des modifications intervenues récemment au moment du test. Ils ne peuvent être ajoutés uniquement qu'immédiatement après l'affichage du résultat de la mesure.

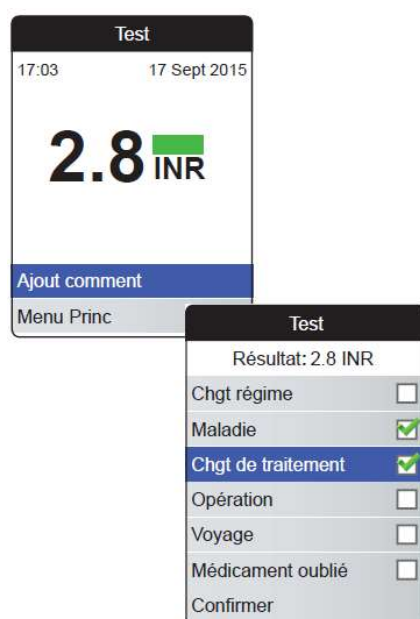


Figure 28: exemple de commentaire pouvant être ajouté au résultat de l'INR d'après(52)

8. CoaguChek®INRange : utilisation

Afin de réaliser une automesure de l'INR, il est nécessaire au préalable de rassembler (Figure 29)((52,54,55) :

- Le lecteur CoaguChek®INRange
- La puce d'étalonnage spécifique si elle n'a pas été déjà mise en place dans le lecteur
- La boîte de bandelettes-test correspondant à la puce d'étalonnage
- L'autopiqueur CoaguChek®XS Softclix
- Au moins une lancette CoaguChek® Softclix Lancet
- Une compresse ou un mouchoir en papier



Figure 29:illustration du matériel nécessaire à l'automesure d'après(52)

1. Etapes préalables au prélèvement capillaire

i. Vérification de configuration du lecteur

Avant d'effectuer une mesure, il est important de s'assurer que le dispositif fonctionne et qu'il est bien configuré, notamment la date et l'heure, le choix de l'unité dans laquelle sera exprimé le résultat. Il faut vérifier que la puce correspondant au lot de la bandelette utilisée est introduite ou a été introduite récemment dans le lecteur. (52,54,55)

ii. Vérification des conditions analytiques

Il faut vérifier que les conditions analytiques sont respectées, c'est-à-dire une température comprise entre 15 et 32 °C ; une humidité relative comprise entre 10 et 85 % et une altitude inférieure à 4 300 mètres. Pendant la mesure, le lecteur doit être posé sur une surface stable et plane ou tenu horizontalement dans la main et éloigné des possibles sources d'interférences électromagnétiques. (52,54,55)

iii. Nettoyage et stimulation de la circulation périphérique

Le patient doit commencer par se laver les mains à l'eau tiède et au savon puis il faut les sécher soigneusement afin que la goutte de sang ne soit pas diluée par un reste d'eau ou sous peine d'endommager la bandelette. Il est inutile et déconseillé d'utiliser un désinfectant car cela pourrait induire des interactions avec la mesure de l'INR. Le fait de réchauffer les mains à l'eau tiède permet une vasodilatation facilitant le

prélèvement capillaire. Le patient peut aussi laisser pendre les bras le long du corps ou même masser préalablement au prélèvement le doigt qu'il veut piquer. (52,54,55)

iv. Préparation de l'autopiqueur

Le patient peut, dès ce stade, préparer son autopiqueur (à usage strictement personnel) en y insérant une lancette neuve. Il doit commencer par ouvrir l'embout de l'autopiqueur, y insérer la lancette jusqu'à sentir la butée, puis dévisser le capuchon protecteur de la lancette et replacer l'embout de l'autopiqueur. Le patient peut, à ce stade également, régler la profondeur souhaitée. Il ne faut pas armer l'autopiqueur, ni se piquer à cette étape. (52,54,55)

2. Insertion de la bandelette

Le patient doit prendre une bandelette dans son tube et veiller à bien le refermer. Les bandelettes ne doivent jamais être au contact de l'humidité sous peine d'être endommagées. Le test doit être réalisé au maximum dans les 10 minutes après avoir sorti la bandelette de son conditionnement. La bandelette doit être introduite dans le bon sens (flèche dirigée vers le lecteur, goutte de sang vers l'utilisateur) et jusqu'à la butée dans le lecteur (Figure 30). Le lecteur doit à la suite de cette manipulation s'allumer et va vérifier que la bandelette correspond à une puce qu'il connaît ou qui est en place. Le lecteur va ensuite préchauffer et l'écran indiquera quand le patient peut déposer la goutte de sang sur la bandelette (Figure 31). La goutte de sang doit être déposée dans un délai de 3 minutes indiqué à l'écran. (52,54,55)



Figure 30: illustration du bon sens d'introduction de la bandelette d'après (52)

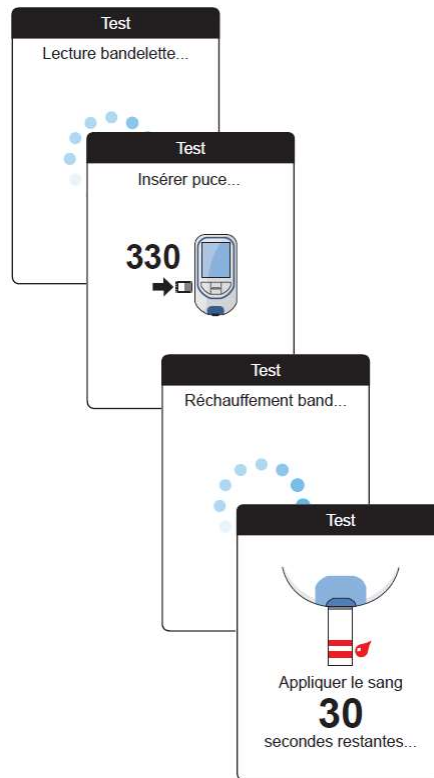


Figure 31: succession d'écran pouvant apparaître à l'insertion de la bandelette d'après(52)

3. Prélèvement capillaire à l'aide de l'autopiqueur et dépôt de la goutte de sang

Afin d'effectuer le prélèvement capillaire, le patient doit armer l'autopiqueur en appuyant sur le bouton d'armement. Une fois armé, un indicateur visuel jaune doit apparaître au niveau du bouton de déclenchement de l'autopiqueur. Le prélèvement doit être effectué sur le côté du doigt afin de limiter la sensation douloureuse, le doigt choisi ne doit ni être blessé, ni infecté. Le patient doit appliquer l'autopiqueur contre la zone de prélèvement retenue et appuyer sur le bouton de déclenchement puis retirer l'autopiqueur (Figure 32). Un léger massage vers le bout du doigt peut être effectué pour faire apparaître une goutte de sang. (52,54,55)



Figure 32: illustration du prélèvement capillaire à l'aide de l'autopiqueur d'après (52)

La goutte de sang doit être déposée dans un délai de 15 secondes maximum après la pique sous peine d'avoir un résultat faussé. Le sang peut être appliqué sur le côté ou sur le dessus de la bandelette. Le dépôt de sang doit être effectué en une fois, il ne

faut pas rajouter du sang une fois que la mesure a commencé. La peau ne doit pas entrer en contact avec la bandelette, un signal sonore indique que le volume de sang est suffisant. Le lecteur procède automatiquement à un contrôle de qualité, si celui-ci est satisfaisant, la mesure de la coagulation se déclenche automatiquement (Figure 33). Le résultat doit apparaître à l'écran du lecteur dans la minute suivante, il doit alors être noté dans le carnet de surveillance du patient et sera conservé en mémoire par le lecteur. (52,54,55)

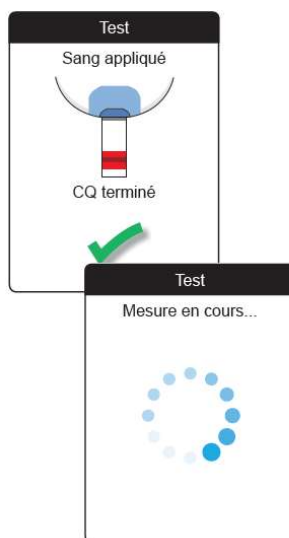


Figure 33: illustration des écrans successifs après dépôt de la goutte de sang d'après(52)

4. Gestions du résultat

Lors de la formation au dispositif d'automesure et de l'initiation du traitement par AVK, les résultats des automesures de l'INR doivent être transmis et analysés par le médecin du service ou de la structure d'encadrement. Ils doivent évaluer la concordance des résultats avec l'INR mesuré par prise de sang et assure l'ajustement thérapeutique.

Une fois le traitement stabilisé et le patient de retour à son domicile, celui-ci communique les résultats de l'INR par automesure à son médecin traitant. C'est ce dernier qui réalise l'ajustement thérapeutique et indique au patient la date de son prochain contrôle par automesure.

En cas de besoin et à tout moment, le patient ou son médecin traitant peuvent contacter le service ou la structure d'encadrement et de suivi de l'anticoagulation qui doivent répondre aux problèmes rencontrés. La prise en charge du patient en automesure de l'INR doit être faite de façon collégiale et une coordination doit exister dans le suivi de l'anticoagulation entre le centre prescripteur, le médecin traitant, et la structure d'encadrement. (52,54,55)

5. Elimination des déchets

La lancette usagée doit être éjectée du stylo autopiqueur et éliminée dans une boîte sécurisée type DASRI. La bandelette usagée peut être éliminée avec les déchets ménagers. (52,54,55)

9. Matéριοvigilance et réactοvigilance

La matériοvigilance concerne les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. Elle a pour but d'éviter que des incidents ou risques d'incidents graves ne se produisent. Cette veille sanitaire est mise en place par l'ANSM.

La réactοvigilance concerne la surveillance des incidents et risques d'incidents liés à l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV), elle est aussi mise en œuvre par l'ANSM.

Afin de protéger la santé publique, l'ANSM collecte les déclarations d'incident ou de risque d'incident, évalue la situation et réalise si besoin des études afin de trouver des solutions, et entreprend des actions correctives si nécessaire. Les professionnels de santé ainsi que les patients peuvent déclarer un effet indésirable ou un risque sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables dont le site internet est « www.signalement-sante.gouv.fr »

En 2018, le laboratoire Roche Diagnostics a émis une information de sécurité concernant les lecteurs d'INR CoaguChek®INRange. En effet, certains lots de bandelettes utilisées avec ce dispositif n'étaient plus fiables au-delà d'une valeur INR de 4,5. Au-dessus de ce seuil, il existait des différences par rapport aux résultats mesurés en laboratoire. Ceci a été causé par un réétalonnage en janvier 2018 des bandelettes selon une nouvelle norme OMS pour la thromboplastine rTF/16 (thromboplastine recombinante humaine/réactif recombinant du facteur tissulaire humain) qui a remplacé la norme rTF/09. Les bandelettes des lots concernés étaient utilisables pour des valeurs d'INR inférieur à 4,5 mais au-delà un contrôle devait être réalisé en laboratoire par prélèvement veineux. En fin d'année 2018, le laboratoire a mis sur le marché de nouveau lots de bandelettes sans limitation de lecture.(63)

IV. Suivi à l'officine des patients disposant d'un dispositif d'automesure de l'INR

Le pharmacien d'officine est au cœur de la sécurisation du circuit du médicament. Il est, de plus, un professionnel de santé facilement accessible, disponible, à proximité et ayant une connaissance du patient et de ses différents traitements. La pratique officinale est en pleine évolution et se recentre sur l'accompagnement du patient.

Les dispositifs médicaux de type « Point-Of-Care test » ou « POC test », c'est-à-dire des dispositifs permettant des tests médicaux réalisés au point de prélèvement sans requérir une analyse en laboratoire de biologie médicale, sont de plus en plus répandus et réalisés ou dispensés par les pharmaciens en officine. Il est cependant nécessaire de développer la formation universitaire de base et/ou continue autour de ces dispositifs. Cette formation doit permettre d'assurer la bonne réalisation des tests et la validité de leur résultat, la capacité d'interprétation de ceux-ci, la capacité d'accompagnement du patient dans les mesures à prendre et l'enregistrement de ce résultat dans le dossier du patient.(64)

Une étude réalisée au cours de l'année 2017 en Auvergne auprès des pharmaciens d'officine semble montrer que les patients formés à l'automesure de l'INR ont une bonne connaissance de leur pathologie ainsi que des modalités de suivi de leur traitement. Dans cette étude, les pharmaciens d'officine soutiennent majoritairement qu'ils devraient être plus mis à contribution dans la formation et le suivi de ces patients, bien qu'ils puissent déjà leur proposer les entretiens pharmaceutiques sur les AVK et les bilans de médication. Les pharmaciens se montrent également intéressés dans le fait d'être formés pour aider plus spécifiquement ces patients (35).

Une formation unique de 2 heures à l'automesure par une infirmière formée ne semble pas suffisante pour obtenir l'adhésion nécessaire des patients à cette nouvelle technique (65). On peut supposer qu'après une formation dans une structure spécialisée, un relai « en ville » par le pharmacien d'officine pourrait favoriser cette adhésion.

Le pharmacien dispose déjà de plusieurs outils éducatifs afin d'accompagner un patient sous AVK et *a fortiori* également pour ceux disposant d'un dispositif d'automesure de l'INR. Ceux-ci ont pour but de garantir les meilleures conditions d'utilisation du traitement et se doivent de prendre en compte les désirs et les besoins des patients. Ces outils sont réglementés, rémunérés et peuvent être associés. Il existe quatre dispositifs d'accompagnement du patient et/ou de l'aidant pouvant être mis en place par un pharmacien d'officine (66) :

- Le conseil pharmaceutique lors de la délivrance d'une ordonnance
- L'entretien pharmaceutique ciblé sur les « AVK »
- Le bilan de médication partagé destiné aux patients âgés polymédiqués
- La participation à un programme d'éducation thérapeutique (ETP)

Les freins potentiels au développement de cet accompagnement par le pharmacien d'officine sont l'absence de mise en place d'une rémunération associée, le défaut de formation de l'équipe officinale, l'absence de standardisation et d'assurance qualité

dans la réalisation de cet accompagnement et la réticence des autres professionnels de santé pouvant se sentir dépossédés de cette mission (médecin généraliste, infirmier, laboratoire d'analyse médicale). Des études restent à mener pour comparer l'accompagnement par un pharmacien d'officine d'un patient en automesure de l'INR à l'accompagnement standard actuel (67).

1. Délivrance de l'ordonnance et conseils associés

Un pharmacien se doit de délivrer les informations et connaissances nécessaires à un patient pour lui assurer le bon usage de son traitement. Avec l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, c'est la base du métier de pharmacien. Cette délivrance de conseils est règlementée par la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine, publiée au Journal officiel le 6 mai 2012 et les avenants 11 et 14 ainsi que par les articles R.4235-1 à R.4235-77 du code de la santé publique qui définissent une partie des devoirs vis-à-vis des patients. La rémunération de ces conseils est liée à la dispensations de médicaments sur ordonnance et prend la forme d'honoraire de dispensation (66).

Lors de la délivrance d'une prescription comportant un médicament AVK ou des consommables d'un dispositif d'automesure de l'INR, le pharmacien doit être particulièrement vigilant à ces différents points :

- Une modification de la posologie du traitement AVK.
- Une modification d'un ou plusieurs autres traitements que ce soit une introduction, un arrêt ou un changement de posologie.
- Les indices pouvant indiquer un manque observance par consultation de l'historique des délivrances ou du dossier pharmaceutique.

a. Conseils associés à la délivrance

Le pharmacien peut questionner le patient pour savoir s'il rencontre des problèmes dans la gestion de son traitement et lui rappeler au besoin les points essentiels de son traitement :

- La posologie est à respecter rigoureusement et elle sera à adapter, uniquement avec le médecin, en fonction des résultats de l'INR (68–71). Le décret publié concernant le remboursement du CoaguChek®INRange précise : « A son retour à domicile, le patient communique les résultats de l'INR par automesure à son médecin traitant qui réalise l'ajustement thérapeutique et indique au patient la date de son prochain contrôle par automesure »(72). Il s'agit donc bien d'automesure : mesure de l'INR par le patient et modification de posologie par le médecin. Ceci est différent des patients diabétiques sous insuline en autosurveillance glycémique, pour qui on parle d'autocontrôle car le patient peut ajuster la posologie par lui-même.
- La prise du médicament s'effectue en une fois le soir à heure fixe. (68–71)
- L'observance du traitement est importante. En cas d'oubli de prise, la dose peut être prise dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle mais passé ce

délai, il est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle. Il ne faut jamais prendre de double dose pour compenser une dose manquée. L'oubli est à signaler au médecin et à noter dans le carnet de suivi. Un contrôle supplémentaire de l'INR est à envisager en cas d'oubli. (68–71)

- L'automédication est à éviter. Il ne faut pas prendre de nouveaux médicaments ou compléments alimentaires sans l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien. Il est indispensable de signaler son traitement par un AVK avant toute demande de conseils.
- Il est important de respecter le calendrier de contrôle de son INR. L'INR peut être contrôlé de façon supplémentaire au moins 48h après tout événement pouvant modifier l'équilibre de son traitement (modification du régime alimentaire, du traitement, survenue d'un épisode infectieux). (68–71)
- Il est nécessaire de surveiller les signes de surdosage ; les signes évocateurs d'une situation de surdosage étant des saignements des gencives, de nez, une hémorragie conjonctivale, des règles exceptionnellement abondantes, l'apparition hématomes. Des signes plus graves tels que la présence de sang dans les urines, du sang dans les selles, des selles noires et nauséabondes, des crachats ou vomissement sanglants, des saignements persistants, une fatigue, un essoufflement, une pâleur ou des malaises inexpliqués doivent amener à une prise en charge médicale en urgence. (68–71)
- Il est nécessaire de surveiller les signes de sous-dosage. Les signes évocateurs d'une situation de sous-dosage sont les signes cliniques de thrombose. Pour une phlébite, on retrouve un œdème de la jambe ou du mollet, ou une douleur. Pour une embolie pulmonaire, on retrouve un essoufflement soudain avec une douleur thoracique. Les signes cliniques évocateurs d'un AVC sont un violent mal de tête, une paralysie faciale ou des troubles moteurs, de la parole ou de la vision. Ces signes doivent amener à une prise en charge médicale en urgence. (68–71)
- L'alimentation doit être équilibrée. Aucun aliment n'est interdit. Mais l'apport en vitamine K doit être régulier et sans fortes variations afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont le brocoli, le chou-fleur, les choux de Bruxelles, les épinards, la laitue, les tomates. La consommation d'alcool ne doit pas être excessive, ni chronique. La fumée de cigarette contient des substances (hydrocarbure aromatiques polycycliques, nicotines, oxyde de carbone, métaux lourds) pouvant interagir avec la métabolisation des AVK, tout changement dans les habitudes de consommation (initiation, augmentation ou diminution, arrêt) doit amener à un contrôle de l'INR. (68–71)
- Il faut signaler à tous les professionnels de santé, qu'il soit médecin, chirurgien, anesthésiste, dentiste, sage-femme, kinésithérapeute, infirmière, biologiste ou pharmacien, la prise d'un traitement par AVK. En cas de consultation médicale, il est nécessaire de présenter le carnet de suivi de traitement. (68–71)

- Certaines activités ou pratiques à risques de coupure ou de traumatisme sont à éviter telles que bricolage, les sports de contact. (68–71)

b. Carnet AVK

La délivrance d'un carnet d'information et de suivi du traitement AVK est indispensable et doit être effectué par le pharmacien d'officine si le patient n'en possède pas. Ce carnet contient les informations personnelles du patient et celles relatives à son traitement. Il est également une source d'informations pour le patient. On y retrouve ainsi des informations relatives au mode d'action, au suivi et aux risques liés au traitement. Le carnet sert également à répertorier l'historique des valeurs d'INR mesurées et les événements ayant pu avoir un impact ces mesures.

On retrouve à la fin du carnet une carte découpable que le patient doit porter sur lui afin d'être identifiable en situation d'urgence (accident, malaise, perte de conscience) comme patient sous traitement AVK. (69,70,73)

Pour les pharmaciens, les carnets sont disponibles en commande auprès du Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESPHARM) par e-mail : cespharm@ordre.pharmacien.fr ou en ligne sur le site www.cespharm.fr. (74)

c. Dossier Pharmaceutique (DP) et Dossier Médical Partagé (DMP).

Le pharmacien peut proposer au patient la création de son Dossier Pharmaceutique. Il doit lui avoir préalablement expliqué le fonctionnement de celui-ci et obtenu son accord. Le DP contient tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois. Il n'est accessible qu'en cas de présentation de la carte vitale du patient et avec son accord. Il sert à mieux sécuriser la dispensation des médicaments en limitant les risques d'interactions et permet un suivi de l'observance. Il permet également d'améliorer la coordination entre les professionnels de santé car en plus des pharmaciens d'officine, le DP est aussi accessible aux pharmaciens et médecins exerçant dans les établissements de santé. (75,76)

Le Dossier Médical Partagé (DMP) est un carnet de santé numérique qui conserve et sécurise différentes informations de santé du patient. On y retrouve les traitements, les résultats d'examens, l'historique des soins et compte rendu d'hospitalisation. Le DMP facilite le suivi et la coordination entre les professionnels de santé et permet en cas d'urgence médicale d'avoir accès à des informations essentielles. Le DMP peut être créé sur internet, à l'accueil de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), en pharmacie ou auprès d'un professionnel de santé équipé des outils informatiques adaptés. Pour le créer, le pharmacien doit, après avoir expliqué le principe et le fonctionnement du DMP, recueillir le consentement du patient pour l'ouverture du DMP. Celui-ci pourra alors être ouvert à l'aide de la Carte de Professionnel de Santé (CPS) du pharmacien et la carte vitale du patient soit directement *via* le son logiciel si compatible ou sur le site « <http://www.dmp.gouv.fr> » dans la rubrique « Accès au DMP ». (77,78)

d. Dysfonctionnement du dispositif d'automesure

En cas de problèmes liés au dispositif de mesure de l'INR, comme un dysfonctionnement ou l'affichage d'un message d'erreur, le pharmacien doit être en mesure d'aider et d'orienter son patient. Il peut dans un premier temps s'aider de la

notice du dispositif pour cerner au mieux le problème ou se faire aider par l'assistance mise en place par le fabricant. Pour le dispositif CoaguChek®INRange, il existe une ligne téléphonique spécifique joignable au : +33 4 76 76 31 02. Les patients possédant un dispositif d'automesure de l'INR et ayant suivi une formation disposent aussi du numéro d'un correspondant de leur centre de formation.

e. Orientation du patient

Le pharmacien doit être capable d'orienter son patient sous AVK en automesure de l'INR en cas de surdosage ou de saignements.

- Prise en charge en cas de surdosage asymptomatique

Pour un patient se présentant à l'officine avec une mesure d'INR supérieure à sa fenêtre thérapeutique, il faut (69) :

- Rechercher la présence de facteurs de risque hémorragique (Age supérieur à 70 ans, antécédent hémorragique, comorbidités telles qu'hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale, cancer) (79). Si le patient présente un facteur de risque, il faut envisager une hospitalisation. Pour le patient sans facteur de risque, une prise en charge ambulatoire est à privilégier.
- Informer le patient ainsi que son entourage du risque hémorragique existant provisoirement ainsi que des signes d'alerte à surveiller. Tout saignement doit amener le patient à consulter un médecin.
- Mise en place de mesures correctrices de l'INR en coordination avec le médecin. Ces mesures correctrices sont adaptées en fonction de l'INR mesuré ainsi que de l'INR cible (Figure 34).
- Recherche de l'origine du surdosage.
- Renforcement du contrôle de l'INR. Un contrôle d'INR doit être pratiqué 24h après l'INR supra-thérapeutique. La surveillance des prochains INR doit avoir la même fréquence que celle réalisée lors de la mise en route d'un traitement.

INR mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre 2 – 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	
4 ≤ INR < 6	• Saut d'une prise • Pas d'apport de vitamine K	• Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	• Arrêt du traitement par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	• Saut d'une prise • Un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	• Arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) • Avis spécialisé recommandé en l'absence de cause évidente à ce surdosage	• Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé(e), notamment chez les porteurs de prothèses valvulaires

Figure 34 : mesures correctrices en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible d'après (3)

- Prise en charge en cas d'hémorragies

Pour un patient se présentant à l'officine avec hémorragie il faut (69) :

- Evaluer la gravité de l'hémorragie. Les critères de gravité sont : hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens classiques, instabilité hémodynamique, signes de choc, nécessité de transfusion de culots globulaires, localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.
 - En cas d'hémorragie non grave, une prise en charge médicale ambulatoire par le médecin traitant est possible. Il faut alors réaliser une mesure d'INR en urgence et rechercher la cause du saignement.
 - En cas d'hémorragie grave, la prise en charge doit être hospitalière afin d'être rapide et efficace. Il faut réaliser un INR en urgence et essayer de contrôler le saignement.
- Prise en charge en cas de survenue d'un traumatisme

Dans le cas d'un patient sous AVK victime d'un traumatisme, il faut mesurer l'INR en urgence et adopter les mêmes mesures que pour les hémorragies graves ou non graves en fonction de la nature du traumatisme. En cas de traumatisme crânien, une hospitalisation systématique est recommandée pendant 24h pour surveillance, la réalisation immédiate d'un scanner cérébral en cas de symptômes neurologiques ou, *a minima*, réalisé dans un délai rapide dans les autres cas.

2. Entretiens pharmaceutiques AVK

Les pharmaciens peuvent proposer aux patients traités par un AVK un accompagnement sous la forme d'entretiens pharmaceutiques. Les objectifs principaux de cette mission de Santé Publique sont de lutter contre les iatrogénies médicamenteuses et d'améliorer l'observance du traitement. Pour être éligibles à ces entretiens, les patients doivent suivre un traitement par AVK au long cours, c'est-à-dire pour une durée consécutive prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois.

Le patient est libre d'adhérer à la démarche et est libre de choisir le pharmacien qui l'accompagne. Son consentement libre et éclairé doit être recueilli via un formulaire d'adhésion disponible sur le site ameli.fr. Il est à compléter et à faire signer par le patient et le pharmacien. Le document doit être établi en deux exemplaires originaux, dont l'un doit être remis au patient, l'autre sera à conserver par le pharmacien.

Le pharmacien doit réaliser lors de la première année de suivi au minimum un entretien d'évaluation et deux entretiens thématiques. Les années suivantes, au moins deux entretiens thématiques doivent être réalisés. Les justificatifs des accompagnements réalisés doivent être conservés.

L'entretien doit être réalisé dans un espace de confidentialité où le patient peut être reçu de façon individuelle. Le pharmacien ne peut établir de diagnostic, ni modifier la posologie du traitement sans accord préalable du médecin. (66,71,80–82)

Les supports d'accompagnement des entretiens pharmaceutiques sont :

- Un guide d'accompagnement du patient qui est un support pédagogique pour le pharmacien,
- Des fiches de suivi des entretiens pédagogiques.(82)

Les entretiens pharmaceutiques doivent être personnalisés et adaptés en fonction de chaque patient. Ces entretiens visent à :

- Evaluer la connaissance du traitement par le patient
- Augmenter l'adhésion thérapeutique du patient à son traitement
- Apporter des conseils et informations pertinentes pour le patient
- Evaluer l'appropriation des nouvelles connaissances
- Favoriser une approche pluriprofessionnelle

a. L'entretien d'évaluation

L'entretien d'évaluation doit permettre d'identifier le ou les axes d'accompagnement à mettre en œuvre en priorité pour le patient lors des entretiens thématiques. Lors de cette entrevue, le pharmacien va recueillir les informations générales sur le patient, évaluer l'appropriation du traitement et son observance par le patient et définir avec lui le programme des entretiens thématiques.

Les informations générales à recueillir sont :

- Les informations personnelles du patient telles que le nom, le prénom, l'âge, le poids, le numéro de sécurité sociale ou encore l'adresse.
- Le nom du médecin traitant,
- Les informations concernant son traitement par AVK telles que le nom de la molécule utilisée, la posologie, l'indication, l'objectif thérapeutique.
- Les informations concernant le suivi de l'INR comme la fenêtre thérapeutique, le nom du laboratoire de contrôle, le rythme de surveillance,
- Les informations concernant ses pathologies, traitements ou compléments alimentaires associés
- Les informations concernant les habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement c'est-à-dire le régime alimentaire, la consommation d'alcool, de tabac, la pratique d'activités à risques de choc ou de coupure.(71)

Les points à évaluer sont :

- La connaissance par le patient de son traitement et des risques qui y sont associés
- L'observance et l'adhésion du patient au traitement
- La réalisation de son suivi INR ainsi que les fluctuations éventuelles des derniers mois
- La survenue d'événements indésirables.

Les connaissances du patient peuvent être évaluées selon trois niveaux : acquis, partiellement acquis, non acquis. A la fin de cet entretien d'évaluation, le pharmacien va définir un plan d'accompagnement avec le patient.(71)

b. Entretiens thématiques

Les entretiens thématiques doivent se répartir en plusieurs séances afin de permettre au patient d'intégrer plus facilement et plus efficacement l'ensemble des informations. Les entretiens thématiques doivent répondre au besoin de suivi identifié pour un patient donné. Les connaissances acquises par le patient au cours de ces entretiens par le patient doivent être évaluées. Le pharmacien veillera aussi à recueillir les éléments nouveaux intervenus depuis le dernier entretien, que ce soient des modifications de traitement, d'environnement, d'alimentation ou d'état de santé.(71)

Les principaux thèmes pouvant être abordés au cours des entretiens sont :

- La surveillance biologique

Le pharmacien va essayer de définir et de sensibiliser le patient aux notions d'INR et d'INR cible, ainsi qu'aux bonnes pratiques liées au contrôle de celui-ci. Le pharmacien pourra vérifier qu'un calendrier de suivi est établi, vérifier la fréquence des contrôles, rappeler leur importance au patient. Il est nécessaire de vérifier que le patient possède bien un carnet de suivi pour son traitement AVK. On pourra revoir, avec un patient possédant un dispositif d'automesure, le protocole de réalisation de la mesure de l'INR et vérifier que les contrôles périodiques en laboratoires sont correctement effectués. Le suivi des mesures réalisée peut être effectué en exploitant les données stockées par le dispositif.

- L'observance

Un entretien sur le thème de l'observance va chercher à évaluer l'adhésion et l'observance du traitement par le patient, à sensibiliser le patient sur l'importance de ces dernières, l'informer des risques en cas de mauvaise observance. Au cours de l'entretien, le pharmacien peut réaliser le questionnaire de Girerd, qui évalue l'observance du patient. Le pharmacien peut rappeler au patient la procédure en cas d'oubli de prise de son traitement et essayer de trouver avec le patient des solutions afin de limiter les oublis comme la programmation d'un rappel journalier, l'utilisation d'un pilulier.

- Les effets du traitement

Au cours de cet entretien, le pharmacien va chercher à expliquer au patient le mode d'action de son traitement, l'informer sur l'importance de la surveillance d'apparition des signes évocateurs d'un surdosage ou d'un sous-dosage. Le pharmacien peut informer le patient sur les interactions médicamenteuses, les contre-indications liées à son traitement. Le pharmacien peut rappeler au patient possédant un dispositif d'automesure qu'il peut réaliser une mesure supplémentaire de son INR à tout moment en cas de doute ou de signes suspects.

- Vie quotidienne et alimentation

Cet entretien vise à rappeler au patient les précautions à prendre au quotidien. Ces précautions peuvent porter sur son alimentation, sur la nécessité de signaler à tous les professionnels de santé qu'il prend un traitement, sur les démarches à effectuer en cas de changement de situation ou sur la prévention des chocs ou blessures lors de ses activités. Il peut être rappelé, à nouveau, qu'une mesure supplémentaire de l'INR à l'aide du dispositif d'automesure peut être réalisé à tout moment en cas de changement de mode de vie.

3. Les bilans partagés de médication

Le pharmacien peut proposer un bilan partagé de médication à un patient prenant un traitement AVK et en automesure de l'INR s'il fait partie de la population cible.

Le bilan partagé de médication est un programme de suivi pharmaceutique personnalisé destiné aux patients âgés polymédiqués. Il s'adresse aux patients âgés d'au moins 65 ans souffrant d'une ou plusieurs affections de longue durée ainsi qu'aux patients âgés d'au moins 65 ans et traités de façon chronique par un minimum de cinq principes actifs différents.

Les entretiens doivent être réalisés dans un espace de confidentialité dédié et dans le respect du secret médical. Comme pour les entretiens pharmaceutiques, un formulaire d'adhésion est à rédiger et à signer en double exemplaire.

Ce programme a pour but d'améliorer l'observance des traitements chroniques et de prévenir les iatrogénies médicamenteuses liées à la polymédication. Avec le temps, l'observance des traitements chroniques a tendance à diminuer. Les patients n'ont pas toujours connaissance du mécanisme d'action de leurs médicaments ainsi que des pathologies pour lesquelles ils reçoivent un traitement préventif. Le caractère préventif de certains traitements et la méconnaissance de leur finalité ne favorisent pas l'adhésion thérapeutique du patient. Certains patients associent des détériorations de leur état de santé, ou des événements indésirables, à leur traitement.

D'autres problèmes peuvent altérer l'observance chez le patient âgé ; par exemple des troubles de la mémoire, des oublis de prise ou un problème lié à la galénique. Les iatrogénies médicamenteuses sont plus fréquentes et plus graves chez les patients âgés, polymédiqués et souvent polypathologiques. Cette population est vulnérable aux interactions médicamenteuses et aux effets indésirables liés à leurs traitements.

Comme pour les entretiens pharmaceutiques, le pharmacien dispose d'un guide de réalisation et des fiches de suivi pour réaliser un bilan de médication partagé.(66,71,83,84)

Le bilan partagé de médication se déroule en différentes étapes :

1. Dans un premier temps, le pharmacien réalise un entretien de recueil des traitements. Il s'agit de recueillir l'ensemble des traitements prescrits ou non, les pathologies et les habitudes de vie du patient. Il faut évaluer la connaissance de ceux-ci par le patient ainsi que l'observance et l'adhésion thérapeutique. Il est nécessaire de questionner le patient sur les problèmes qu'il peut rencontrer et notamment la survenue d'effets indésirables.
2. Ensuite le pharmacien réalise un travail d'analyse à partir des informations recueillies. Il faut vérifier que les posologies soient correctes, l'absence de contre-indications et d'éventuelles interactions médicamenteuses. Une fiche de transmission sera adressée au médecin traitant avec les conclusions de cette analyse.
3. Le pharmacien et le patient réalisent ensuite un entretien-conseil. Cet entretien sert à transmettre au patient les conclusions et recommandations pour le bon usage de ses médicaments. Afin d'améliorer l'observance, un plan de posologie peut être remis au patient. Des rappels sur les traitements ou les pathologies peuvent aussi être effectués. A la fin de cette rencontre, le patient et le pharmacien doivent fixer une date pour un entretien de suivi d'observance.
4. Cet entretien de suivi d'observance est l'occasion de réévaluer l'adhésion et l'observance du patient au traitement. On recherche également s'il y a eu arrêt ou introduction de nouveaux traitements auquel cas un nouveau travail d'analyse est nécessaire.

4. Éducation thérapeutique du patient (ETP)

L'ETP est une prise en charge éducative pluridisciplinaire visant à rendre le patient acteur pour vivre au mieux avec sa maladie. L'ETP a pour but l'acquisition par le patient de compétences, contrairement à une simple délivrance d'information.

Depuis la publication de la loi « Hôpital, Patients, Santé, Territoires » le 21 juillet 2009, l'ETP est inscrit dans le code de la santé publique (Art. L. 1161-1 à L. 1161-6). Ce dispositif fait partie du parcours de soins du patient et des missions confiées aux pharmaciens d'officines (code de la santé publique Art. L. 5125-1-1 A).

Pour participer à un programme d'ETP, il est important de se former en vue d'acquérir les compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques requises. Cela requiert une formation d'une durée minimale de quarante heures d'enseignements théoriques. Il existe différentes formations en ETP selon le niveau de compétences que l'on souhaite acquérir. Il existe par exemple des formations de type Diplôme Universitaire ou de type développement professionnel continu. (66,85–87)

Avant le 1^{er} janvier 2021, un programme d'ETP devait obligatoirement avoir reçu une autorisation délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS), et celle-ci était réévaluée tous les 4 ans. À la suite d'un décret du 31 décembre 2020, le régime d'autorisation a été remplacé par un régime de déclaration à l'ARS. Le coordonnateur du programme d'ETP doit adresser au directeur général de chaque ARS lié au programme un dossier de déclaration. Ce dossier est considéré comme complet en cas de retour d'un accusé

de réception ou en l'absence de la réception d'une liste de pièces manquantes ou incomplètes dans les deux mois suivant la réception du dossier. Les modifications ou la cessation du programme doivent également être déclarée. Les programmes d'ETP préalables au 1er janvier 2021 restent soumis aux dispositions antérieures à l'entrée en vigueur de ce décret.(88)

L'ETP s'adresse au patient qui souhaite s'impliquer dans son traitement ainsi qu'à son entourage. Pour les patients sous traitement par AVK au longs cours, l'ETP a pour but de les aider à s'approprier les mécanismes de leur pathologie, à les informer et à les sensibiliser sur le bon usage de leurs médicaments, aux examens de biologie médicale nécessaires à leur suivi, à les aider à maîtriser les bons gestes techniques nécessaires à l'autosurveillance du traitement et à reconnaître les signes d'alerte ainsi que la conduite à tenir s'ils surviennent. Le pharmacien doit identifier les besoins spécifiques du patient et l'accompagner tout au long de sa prise en charge.

La première étape est d'effectuer un diagnostic éducatif permettant la définition d'objectifs. On met ensuite en œuvre des séances de transmission de savoir pouvant utiliser des outils divers et variés : fiche d'informations, carnet de suivi, jeux de société ou autres. L'ETP consiste en des interventions simples et répétées, des activités éducatives ciblées. (66,85–87)

Une étude menée au CHU de Bordeaux montre que l'usage d'un dispositif d'INR associé à un programme d'éducation thérapeutique permet d'améliorer la qualité de vie et de diminuer l'impact de la pathologie chez les patients ayant des valves mécaniques cardiaques. L'éducation thérapeutique est essentielle à l'usage de ces dispositifs. (89)

5. Rémunération

a. Entretiens pharmaceutiques

A la mise en place des entretiens pharmaceutiques, la rémunération était une rémunération forfaitaire sur objectif de santé publique (ROSP), le montant de la rémunération était fixé par la Convention du 4 avril 2012 à 40 euros par an et par patient. Il était nécessaire d'effectuer une déclaration de réalisation des entretiens. Le versement de la rémunération avait lieu à la fin de l'année suivant celle où les entretiens avaient été réalisés. L'avenant conventionnel n°21 simplifie les modalités de facturation des accompagnements pharmaceutiques. La nouvelle procédure s'appliquant aux entretiens pharmaceutiques, ainsi qu'aux bilans partagés de médication se décompose ainsi :

- Les accompagnements pharmaceutiques sont payés à l'acte
- Les accompagnements pharmaceutiques sont payés dès que les différentes étapes du parcours ont été réalisées
- L'enregistrement des entretiens sur Ameli Pro est terminé.

La facturation démarre avec un code acte « TAC » pour chaque nouvelle adhésion d'un patient à un accompagnement pharmaceutique d'un montant de 0,01 euros. A la fin de la première année, lorsque les différentes étapes de l'accompagnement

pharmaceutique ont été réalisées, un code acte « AKI » est à facturer d'un montant de 50 euros. Les années suivantes, douze mois après la facturation de l'année précédente et lorsque les différentes étapes du suivi ont été réalisées, un code acte « AKS » est à facturer d'un montant de 30 euros. Ces différentes missions sont exonérées de TVA. La prestation doit se faire en tiers payant et elle est prise en charge à 100% pour tous les actes d'accompagnement. Les codes actes doivent être facturés seuls, indépendamment de toute autre facturation, le pharmacien doit s'identifier comme prescripteur, la date de prescription doit être celle de la date d'adhésion la 1ère année et, les années suivantes, elle sera la même mais avec une année de plus. En cas de décès d'un patient au cours du processus d'accompagnement, la pharmacie peut facturer avec les codes actes, les entretiens pharmaceutiques AVK même si l'ensemble des étapes n'a pas été réalisé. (83)

b. Bilans de médication

La rémunération liée aux bilans de médication se décompose elle aussi en facturation à l'acte. Un code traceur d'accompagnement « TAC » remboursé 0,01 euro est à facturer lors du premier entretien de recueil des traitements. Puis un code bilan de médication initial « BMI » rémunéré 60 euros est à facturer après la réalisation des différents entretiens. Les années suivantes, après réalisation des entretiens et la coordination avec le médecin peuvent être facturés :

- Un code « BMT » de 30 euros, pour bilan de médication avec changement de traitement
- Ou un code « BMS » de 20 euros, s'il n'y a pas de changement de traitement de 20.

c. ETP

La rémunération de l'ETP est forfaitaire et est comprise entre 250 € ou 300 € par patient, selon le nombre de séances et leur nature. Elle est à diviser par le nombre de professionnels impliqués. Le forfait couvre les différentes étapes du programme ainsi que les frais de fonctionnement et les supports.

V. Conclusion

Les médicaments antagonistes de la vitamine K sont utilisés depuis les années 1950 mais sont toutefois de moins en moins utilisés depuis l'arrivée sur le marché des AOD(3) et la contre-indication de la fluindione (Préviscan®) en initiation de traitement. L'utilisation de ces molécules reste cependant indispensable dans certaines indications (32,34).et de nombreux patients n'ont pas opéré un « switch » vers un AOD (3,32).

Les AVK sont connus pour être à l'origine de nombreuses iatrogénies médicamenteuses. Cela s'explique par une marge thérapeutique étroite, l'existence de nombreux facteurs de variabilité interindividuelle, ainsi que les multiples autres facteurs pouvant déséquilibrer le traitement : habitudes de vie, interactions médicamenteuses, observance (3,17).

La prévention des effets indésirables repose en partie sur la mesure de l'INR. On définit pour chaque patient un INR cible ainsi qu'une fourchette thérapeutique (3,17). Plus l'INR du patient reste, au cours du temps, dans la zone thérapeutique, et plus on diminue le risque de survenue d'effets indésirables(17). Cette surveillance biologique réalisée en laboratoire d'analyse médicale a un impact sur la qualité de vie du patient et peut donc limiter l'adhésion de celui-ci au traitement.

Des dispositifs d'automesure de l'INR existent depuis de nombreuses années. Ces appareils de type « POC » assurent une mesure fiable de l'INR à partir d'un prélèvement capillaire. Leur utilisation permet d'améliorer la qualité de vie du patient et de diminuer les effets indésirables par un meilleur monitoring de l'INR grâce entre autre à la réalisation facilitée de contrôles intercurrents (17,38).

L'utilisation de ces dispositifs nécessite une éducation thérapeutique du patient et l'acquisition de compétences par celui-ci. Du temps est donc nécessaire afin de former patient et soignant à cette technique. Le pharmacien peut apporter ses conseils lors de la délivrance du dispositif, ou du traitement anticoagulant mais il s'est également vu confié de nouvelles missions de santé publique : les entretiens pharmaceutiques, les bilans partagés de médication. La mise en œuvre de ces dispositifs d'éducation thérapeutique est limitée car elle est complexe et chronophage alors que la rémunération associée est peu attractive et difficile à obtenir. Néanmoins, la valorisation de ces actes pourrait permettre de désensibiliser la rémunération des officines du prix et des volumes des médicaments délivrés. Cette évolution renforce le besoin d'une formation adéquate dès la faculté à l'éducation thérapeutique du patient (ETP) afin d'acquérir les compétences pédagogiques et éducatives nécessaires.

Un développement de la connectivité et du partage des données des dispositifs d'automesures, à l'exemple de l'étude « Di@pason » qui met en place un parcours de soins intégrant la biologie délocalisée pour des patients chroniques sous AVK, pourrait permettre de renforcer le lien entre patient et soignant ainsi que la coopération interprofessionnelle .(90)

VI. Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
2. Haute Autorité de Santé - Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique - Fiche BUTS [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1437977/fr/indications-et-prescription-d-une-autosurveillance-glycemique-chez-un-patient-diabetique-fiche-buts
3. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance [Internet]. ANSM; 2014 oct [cité 14 nov 2018] p. 78. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/(offset)/0)
4. ANSM. EVALUATION DE L'AUTOSURVEILLANCE DE L'INR CHEZ LES PATIENTS ADULTES TRAITES PAR ANTIVITAMINES K .pdf [Internet]. 2008 [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/rapport_inr_2009-02-11_11-34-20_386.pdf
5. JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. 2013.
6. HAS. AVIS DE LA CNEDiMTS-COAGUCHEK INRANGE, dispositif d'automesure de l'INR. 10 janv 2017;23.
7. Lévesque H. L'histoire des traitements anticoagulants. [Httpwwwem-Premiumcomressources-Electron-Lillefrdatarevues02488663V0025IS30480002X](http://www.em-premium.com/ressources-electroniques/univ-lille.fr/article/31328/resultatrecherche/1) [Internet]. [cité 8 nov 2018]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com/ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/31328/resultatrecherche/1](http://www.em-premium.com/ressources-electroniques/univ-lille.fr/article/31328/resultatrecherche/1)
8. Meyer G. À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants. [Httpwwwem-Premiumcomressources-Electron-Lillefrdatarevues07618425v28i8S0761842511003573](http://www.em-premium.com/ressources-electroniques/univ-lille.fr/article/671736/resultatrecherche/3) [Internet]. 18 nov 2011 [cité 8 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/671736/resultatrecherche/3>
9. Horellou M-H, Conard J, Samama M. Hémostase : physiologie et principaux tests d'exploration. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2006;1(1):1-2.
10. Cambus DJ. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE. 2002;5.
11. de Revel T. Physiologie de l'hémostase The Normal Haemostatic Process. 2004;11.
12. Dubœuf S, Pillon F. L'hémostase, quelques notions de physiologie. Actual Pharm. déc 2010;49(501):14-5.

13. Pr D. Bordessoule. Physiologie de l'HEMOSTASE [Internet]. 2005 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/Portals/0/Enseignement/DCEM1/semhemost.pdf>
14. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants (AVK) [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-synthese-des-facteurs-vitamine-k-dependants-avk>
15. Jourdi G, Calmette L, de Maistre E. Temps de Quick (taux de prothrombine), INR. 2019;8.
16. Guillard J-C. Vitamines liposolubles (A, D, E et K). EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2009;6(4):1-21.
17. Lesteven E, Cavalié C, Siguret V. Antagonistes de la vitamine K : utilisation pratique. 2020;14.
18. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R>
19. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MINISINTROM 1 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62148714&typedoc=R>
20. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61510352&typedoc=R>
21. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 2 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64631925&typedoc=R>
22. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 5 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63245753&typedoc=R>
23. CRAT. Etat des connaissances sur les AVK : warfarine, acénocoumarol, fluindione [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=695
24. CRAT. Anticoagulants anti-vitamine K (AVK) - Grossesse et allaitement [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=694
25. WARFARINE 1 mg/ml, suspension buvable - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d->

26. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/>
27. Verstuyft C, Delavenne X, Rousseau A, Robert A, Tod M, Diquet B, et al. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting the impact of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on fluindione and acenocoumarol during induction therapy. Clin Pharmacokinet. 1 janv 2012;51(1):41-53.
28. Lasne D. LA MESURE DELOCALISEE DE L'INR POUR LA SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS PAR AVK. 2013;60.
29. Desmard M, Hellmann R, Plantefève G, Mentec H. Surdosage grave en antivitamine K secondaire à l'absorption de jus de pamplemousse. Ann Fr Anesth Réanimation. oct 2009;28(10):897-9.
30. Maffioletti P-F. Le pamplemousse, un célèbre inhibiteur enzymatique. Actual Pharm. mars 2015;54(544):45-8.
31. Godier A, Pernod G, Sié P. Gestion péri opératoire des AVK : recommandations 2008. :9.
32. fiche-Bon usage du médicament- Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux ?.pdf [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_bon_usage_anticoagulants_oraux.pdf
33. Pautas E, Monti A, Breining A. Pharmacologie clinique comparée des anticoagulants oraux : antivitamine K et anticoagulants oraux directs. Wwwem-Premiumcomdatatraitestmtm-74033 [Internet]. 3 mars 2016 [cité 27 déc 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1036614>
34. 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) - Lettre aux professionnels de - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/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-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
35. Savanovitch C, Pigoury-Grenier T, Lander A, Vennat B, Mulliez A, Lafarge E, et al. INR self-testing in patients taking VKAs: Assessment of patient knowledge and feedback from dispensing pharmacists (Auvergne, France). 2020;7.
36. Detournay B. Coût direct des AVK en France. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 1 févr 2016;8(2):174-9.

37. ANSM. Risques hémorragique et thromboembolique associés à la double anticoagulation par AVK et héparinothérapie (HBPM) lors de l'initiation de l'AVK dans la fibrillation auriculaire sans complication : les résultats d'une étude de l'ANSM - Point d'Information [Internet]. 2017 [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-hemorragique-et-thromboembolique-associes-a-la-double-anticoagulation-par-AVK-et-heparinothérapie-HBPM-lors-de-l-initiation-de-l-AVK-dans-la-fibrillation-auriculaire-sans-complication-les-resultats-d-une-etude-de-l-ANSM-Point-d-Information/\(language\)/fre-FR](https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-hemorragique-et-thromboembolique-associes-a-la-double-anticoagulation-par-AVK-et-heparinothérapie-HBPM-lors-de-l-initiation-de-l-AVK-dans-la-fibrillation-auriculaire-sans-complication-les-resultats-d-une-etude-de-l-ANSM-Point-d-Information/(language)/fre-FR)
38. Faure S, Meliani-Pohu M, Marzellier A, Caillemet H, LerivÉrend H. L'automesure de l'International normalized ratio (INR). *Actual Pharm.* janv 2013;52(522):33-7.
39. Camp-Wachsmuth DM, Wachsmuth J.-P., Humair F., Boehlen. *Rev Médicale Suisse.* 2009;4.
40. Romano T, Rein L, Celebre G, Hardman J. Comparing therapy outcomes of patients before and after enrolling in an anticoagulation self-testing program. *JACCP J Am Coll Clin Pharm.* 2020;3(4):743-8.
41. Bishop MA, Streiff MB, Ensor CR, Tedford RJ, Russell SD, Ross PA. Pharmacist-Managed International Normalized Ratio Patient Self-Testing Is Associated with Increased Time in Therapeutic Range in Patients with Left Ventricular Assist Devices at an Academic Medical Center. *ASAIO J.* avr 2014;60(2):193-8.
42. Verret L, Couturier J, Rozon A, Saudrais-Janecek S, St-Onge A, Nguyen A, et al. Impact of a Pharmacist-Led Warfarin Self-Management Program on Quality of Life and Anticoagulation Control: A Randomized Trial. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2012;32(10):871-9.
43. Helft G, Blacher J. Automesure de l'INR : pour quels patients ? *Presse Médicale.* juin 2008;37(6):1069-72.
44. HAS. Avis-cepp-INRatio.pdf [Internet]. 2007 [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-1295.pdf>
45. HAS. CONCLUSIONS-CEPP-Coaguchek XS-18 avril 2007 [Internet]. 2007 [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/cepp-1294coaguchek.pdf>
46. JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. Arrêté du 18 juin 2008 relatif à l'inscription du dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK XS de la société Roche Diagnostics au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [Internet]. 2008 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/E-EoL1jVjHT5thE4EKdDH7H7LAfIC6P3u97UgkiNYVg=/JOE_TEXTE
47. JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE M. Arrêté du 18 juin 2008 relatif à l'inscription du dispositif d'automesure de l'INR INRatio de la société Inverness Medical France au chapitre 1er du titre 1er de la liste des

produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. 24 juin 2008;2.

48. LPP : Fiche [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur:
http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=1171689&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI
49. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0178 du 01/08/2017 | Legifrance [Internet]. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000035329082
50. L'autosurveillance avec CoaguChek | CoaguChek [Internet]. [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.coaguchek.ca/fr/pds/autosurveillance>
51. Flyer patient.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur:
http://www.coaguchek.fr/content/dam/coaguchek/coaguchek_fr/patients/documents/Flyer%20patient.pdf
52. Roche Diagnostics. CoaguChek® INRange Manuel d'utilisation [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur:
http://www.coaguchek.fr/content/dam/coaguchek/coaguchek_fr/patients/documents/Manuel%20Operateur%20INRange%20FR.pdf
53. inrange-mode-d'emploi-abrege.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/inrange-mode-d'emploi-abrege.pdf>
54. coaguchek-xs-pt-test-pst-v4-2019.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/coaguchek-xs-pt-test-pst-v4-2019.pdf>
55. coaguchek_xs_softclix_en_fr_pi.6f12751f.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur:
https://www.coaguchek.ca/build/assets/files/coaguchek_xs_softclix_en_fr_pi.6f12751f.pdf
56. La gamme de systèmes CoaguChek | CoaguChek [Internet]. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.coaguchek.ca/fr/pds/les-systemes-coaguchek>
57. Roche Diagnostics GmbH WP. Onboard Quality Controls for the CoaguChek XS System. :8.
58. Vailloud J-M. Formation sur l'auto-mesure de l'INR [Internet]. Grange Blanche. 2017 [cité 2 févr 2021]. Disponible sur:
<https://grangeblanche.com/2017/10/07/formation-sur-lauto-mesure-de-linr/>
59. Leichsenring I, Plesch W, Unkrig V, Kitchen S, Kitchen D, Maclean R, et al. Multicentre ISI assignment and calibration of the INR measuring range of a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. *Thromb Haemost.* 2007;97(05):586-861.

60. GFHT-Support-gestion-des-discordances-GFHT-Avril-2020.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://site.geht.org/app/uploads/2020/04/GFHT-Support-gestion-des-discordances-GFHT-Avril-2020.pdf>
61. CoaguChek Link mobile – Applications sur Google Play [Internet]. [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.voluntis.airwave&hl=fr&gl=US>
62. CoaguChek® INRange [Internet]. Diagnostics. [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: https://diagnostics.roche.com/fr/fr/products/instruments/coaguchek_inrange.html
63. Courier du laboratoire ROCHE du 18/09/18, à l'attention des professionnels de santé. [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd8295a931e1c62e669d6c6933bb2ec2.pdf
64. Kehrer JP, James DE. The Role of Pharmacists and Pharmacy Education in Point-of-Care Testing. *Am J Pharm Educ*. 25 oct 2016;80(8):129.
65. Domanski O, Houeijeh A, Baudalet JB, Monsterleet S, Dufermont I, Godart F. Evaluation of self-testing INR in a French GUCH population with mechanical valve. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. janv 2020;12(1):170.
66. Renet S, Cornillet N, Huon J-F, Decottignies A. L'accompagnement du patient dans la pratique pharmaceutique : point sur les dispositifs formalisés. *Ann Pharm Fr*. nov 2020;78(6):525-33.
67. Albasri A, Bruel AV den, Hayward G, McManus RJ, Sheppard JP, Verbakel JYJ. Impact of point-of-care tests in community pharmacies: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 1 mai 2020;10(5):e034298.
68. ARS de Normandie. Recommandations pour l'élaboration d'un protocole pluri professionnel de soins de 1er recours pour la gestion des médicaments Antivitamine K (AVK) chez l'adulte [Internet]. 2018 [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/20336/recommandations-et-protocole-pluriprofessionnel-avk-normandie-5-01-2018.pdf>
69. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK)-Actualisation – Juillet 2012. 2012.
70. Cespharm - Carnet AVK - Carnet d'information et de suivi du traitement [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/Prevention-sante/Catalogue/Carnet-AVK-Carnet-d-information-et-de-suivi-du-traitement2>
71. guide_accompagnement_pharmaceutique_2019_cnam.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/377128/document/guide_accompagnement_pharmaceutique_2019_cnam.pdf
72. Arrêté du 28 juillet 2017 portant inscription dispositif d'auto-mesure de l'INR COAGUCHEK INRANGE de la société ROCHE DIAGNOSTICS au titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code

de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000035329082/>

73. François CHAST, Fabienne BLANCHET, Eloïse DANIAU-CLAVREUL. Anticoagulants oraux : quels outils de minimisation du risque ? [Internet]. 2016 [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: http://www.congres-jpip.com/_docs/2016/10_Chast.pdf
74. Modalités de diffusion du carnet de suivi AVK - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/La-surveillance-du-traitement-par-AVK-quelques-outils/Modalites-de-diffusion-du-carnet-de-suivi-AVK>
75. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
76. Dossier pharmaceutique [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16033>
77. DMP : Découvrir le DMP [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.dmp.fr/ps/je-decouvre>
78. DMP : Erreur d'accès au Service [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.dmp.fr/ps/acces-web/>
79. Netgen. Peut-on évaluer le risque hémorragique lors d'anticoagulation orale ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-131/32657>
80. Michiels Y, Pillon F. Surveiller un traitement par AVK, une nouvelle mission pour le pharmacien. Actual Pharm. 1 janv 2013;52(522):42-5.
81. Mongaret C, Lepage C, Aubert L, Lestrille A, Slimano F. Quel bilan à deux ans de la mise en place de l'accompagnement des patients traités par anti-vitamines K ? Le point de vue du pharmacien d'officine. Ann Pharm Fr. 1 mars 2018;76(2):114-21.
82. Accompagnement des patients chroniques [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques>
83. Nouvelle procédure de facturation simplifiée pour les accompagnements pharmaceutiques [Internet]. USPO. 2020 [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://uspo.fr/nouvelle-procedure-de-facturation-simplifiee-pour-les-accompagnements-pharmaceutiques/>
84. Lehmann H. Un nouveau dispositif d'accompagnement du patient en officine : le « bilan partagé de médication ». Ann Pharm Fr. juill 2019;77(4):265-75.
85. L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur:

86. Satger B, Blaise S, Fontaine M, Yver J, Allenet B, Baudrant M, et al. Éducation thérapeutique des patients traités par anticoagulants oraux antivitamines K. *Presse Médicale*. déc 2009;38(12):1780-7.
87. Rey A, Deppenweiler M, Berroneau A, Martin-Latry K, Breilh D. Compétences des patients vis-à-vis de leur traitement anticoagulant oral par antivitamines K et anticoagulants oraux directs. *Pharm Hosp Clin*. 1 juin 2015;50(2):219-24.
88. Décret n° 2020-1832 du 31 décembre 2020 relatif aux programmes d'éducation thérapeutique du patient. 2020-1832 déc 31, 2020.
89. 6 months follow-up of patients using coagulation self testing by Coaguchek INRange | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1878648020303712?token=EEF40AFA D60890A3F621968E3144F8F14D62FA837F3B3FCDA8CA2FF026600555AB526 B44435B1F54C2EED1DDEA64FC37>
90. 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).

VII. Annexes



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

INFORMATION
POUR LES PATIENTS

PREVISCAN (FLUINDIONE)

et risque immuno-allergique : arrêt des initiations de traitement

PREVISCAN (fluindione) est un anticoagulant de la classe des antivitamines K (AVK).

Ce médicament ralentit la coagulation sanguine ; il est indiqué, notamment, en cas de fibrillation auriculaire (trouble du rythme cardiaque), de thromboses veineuses ou d'embolie pulmonaire.

En plus du risque hémorragique, les antivitamines K (AVK), et surtout la fluindione, peuvent causer des effets indésirables d'ordre immuno-allergiques survenant habituellement dans les 6 premiers mois de traitement.

Au regard de ce risque survenant en début de traitement, **la fluindione sera dorénavant prescrite uniquement dans le cadre des renouvellements de traitement chez les patients bien équilibrés.**

- Les patients en initiation de traitement se verront prescrire un autre antivitamine K (la warfarine ou l'acénocoumarol) ou un médicament appartenant à une autre classe d'anticoagulants.
- Pour les patients traités par fluindione depuis plus de 6 mois et bien équilibrés, il n'y a pas lieu de changer de traitement compte tenu des risques liés à ce changement (événements hémorragiques et/ou thromboemboliques).

JE SUIS ACTUELLEMENT TRAITÉ PAR PREVISCAN (FLUINDIONE), QUE DOIS-JE FAIRE ?

JE N'ARRÊTE PAS MON TRAITEMENT SANS EN AVOIR PRÉALABLEMENT PARLÉ À MON MÉDECIN

L'arrêt brutal du traitement peut avoir des conséquences graves pour ma santé

Je prends du PREVISCAN depuis moins de 6 mois et je ne suis pas bien équilibré(e)

- Mon médecin me prescrira un autre traitement

Je prends du PREVISCAN depuis moins de 6 mois et je suis bien équilibré(e)

Sachant que le risque de réaction immuno-allergique est plus important au cours des 6 premiers mois :

- Je poursuis mon traitement en respectant les consignes de mon médecin
- Je suis vigilant(e) à tout symptôme inhabituel et je contacte mon médecin en cas d'apparition d'un nouveau symptôme

Je prends du PREVISCAN depuis plus de 6 mois et je suis bien équilibré(e)

- Je poursuis mon traitement en respectant les consignes de mon médecin

Suivez-nous sur :   @ansm  ansm.sante.fr

Novembre 2018 – Page 1

Annexe 1 :Préviscan ,information pour les patients,ANSM,Novembre 2018



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Fertny Mathieu INE : 0900064839K

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12 05 2021 à 16 h 00 Amphithéâtre ou salle : Allée
jour mois année

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 : GENAY Prénom : Stéphane

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 16/3/2021

Signature:



Avis du président du jury

Nom : DUPONT Prénom : Annabelle

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 16/03/2021

Signature:



Décision du Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le 16/03/2021

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.

NAV 2020

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : Feutry
Prénom : Mathieu

Titre de la thèse : Place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient anticoagulé bénéficiant d'une autosurveillance de l'INR

Mots-clés : AVK, INR, Coagulation, Pharmacien, Officine, Automesure, Entretien pharmaceutique, DMDIV, CoaguChek®INRange, *Point of care*

Résumé :

L'utilisation des médicaments antagonistes de la vitamine K (AVK) est en nette diminution mais reste indispensable dans certaines indications. Les nombreuses iatrogénies médicamenteuses liées aux AVK peuvent être prévenues par un monitoring efficace de l'*International Normalized Ratio* (INR). Plus le temps passé dans la zone thérapeutique de l'INR ou « *Time in Therapeutic Range* » (TTR) est important, plus on diminue le risque d'effets indésirables. Des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), permettant une automesure de l'INR à partir d'un prélèvement capillaire, existent. Certains sont remboursés chez l'enfant de moins de 18 ans depuis 2008, le CoaguChek®INRange est également remboursé chez l'adulte porteur de valve mécanique cardiaque et traité par AVK depuis 2017, sous réserve d'une obligation de formation. Les pharmaciens d'officine sont des interlocuteurs de choix pour les patients réalisant leur suivi de l'INR via un dispositif d'automesure car ceux-ci sont des professionnels de santé facilement accessibles, de plus en plus amenés à délivrer ou à réaliser des tests dit « *Point of care* ». La pratique officinale évolue vers un accompagnement renforcé du patient : conseils délivrés lors de la dispensation d'une ordonnance, entretiens pharmaceutiques, bilan de médication et encore participation à un programme d'éducation thérapeutique. Ceci nécessite toutefois une formation spécifique et adaptée de l'équipe officinale.

Président : Professeur DUPONT Annabelle, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille,

Directeur, conseiller de thèse : Genay Stéphanie, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier, Institut de Pharmacie du CHU de Lille, Faculté de Pharmacie, Université de Lille,

Assesseur : Carlier Julien, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'Officine, Douchy-les-Mines.