

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le Vendredi 5 Juin 2026

Par Mme. BENNADJI Sirine



**Sport et anticoagulants : le rôle du pharmacien d'officine
dans la prévention des événements iatrogènes.**

Membres du jury :

Présidente : Pr. Annabelle Dupont-Prado, Professeur des Universités-
Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Dr. Madjid Tagzirt, Maître de conférences Universitaires.

Membre extérieur : Dr. Agathe Maertens, Titulaire Pharmacie Belencontre, Tourcoing.

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 2/97

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Cive.	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	81
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)

Cive.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sever	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie 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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	

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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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 Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
------	-----	--------	------------------------

Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

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

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

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

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Je remercie tout particulièrement mon directeur de thèse, le Dr. Madjid Tagzirt, pour son accompagnement, sa disponibilité et la qualité de ses conseils tout au long de ce projet. Son encadrement rigoureux et bienveillant a été déterminant dans l'aboutissement de cette thèse.

Je remercie également les membres du jury, le Pr. Annabelle Dupont-Prado et le Dr. Agathe Maertens, pour l'intérêt qu'elles portent à cette thèse ainsi que le temps qu'elles ont consacré à son évaluation.

Je souhaite adresser mes remerciements aux pharmaciens ayant accepté de participer à mon enquête, pour leur disponibilité et la richesse de leurs réponses, qui ont grandement été déterminant pour la qualité de ce travail.

Je remercie l'ensemble de l'équipe officinale de la Pharmacie Belencontre ainsi que Mr. et Mme. Maertens, les titulaires, qui m'ont accueilli au cours de mes stages et de mon exercice, pour leur transmission de savoir, leur confiance et leur soutien.

Je tiens également à remercier mes enseignants pour la qualité de leur formation et pour m'avoir accompagnée tout au long de mon cursus.

Enfin, je souhaite exprimer toute ma reconnaissance et gratitude à mes proches, notamment mes parents, pour leur soutien indéfectible, leur patience et leurs encouragements tout au long de ces années d'études. Leur présence a été essentielle dans l'accomplissement de ce parcours.

À toutes celles et ceux qui m'ont soutenu, je vous adresse mes plus sincères remerciements.

Table des matières

I/Introduction et contexte	20
1. Traitement des pathologies cardiovasculaires.....	20
2. Les évènements sportifs et situations cliniques qui mènent à la prise d'anticoagulants 21	
II/ Physiopathologie et usage d'anti-coagulants	22
III Les anticoagulants	24
1. Définition	Erreur ! Signet non défini.
2. Les différentes classes d'anticoagulants	27
a. Les héparines ³	27
2.a.1 Les Héparines Non Fractionnées (HNF) ³	27
2.a.2 Les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM).....	28
2.a.3 Fondaparinux.....	28
b. Les Antivitamines K (AVK)	28
c. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD).....	29
d. De nouveaux traitements en développement ²⁵	30
3. L'usage préventif et curatif ²⁶	33
IV/ Les risques des anticoagulants	36
1. Effets indésirables	36
2. Contre-indications	40
3. Interactions médicamenteuses.....	41
a. Les interactions pharmacocinétiques (PK).....	41
b. Les interactions pharmacodynamiques (PD).....	43
4. Surveillance clinique et biologique	46
a. Contrôle biologique pour les héparines.....	46
b. Contrôle biologique pour les AVK	47
c. Contrôle biologique pour les AOD ³	48
d. Contrôle biologique pour les anti-XI	49
5. Relais des traitements anticoagulants.....	49
a. Relais Héparines / AVK.....	49

b.	Relais Héparines / AOD ³⁷	50
c.	Relais AVK /AOD ³⁷	50
6.	Gestion des oublis de prises	51
V/	Accompagnement du patient sous anticoagulants	53
1.	L'Education Thérapeutique du Patient (ETP).....	53
2.	Les entretiens pharmaceutiques	54
3.	Alimentation et phytothérapie.....	55
4.	Activité Physique	56
5.	Reconnaitre les signes de saignements.....	57
VI/	Le sport et les anticoagulants	58
1.	Les indications des anticoagulants chez les sportifs et mécanismes physiopathologiques	58
a.	La Thrombo-Embolie Veineuse (TEV) ¹²	58
b.	Thrombose veineuse et contraception.....	60
c.	Impact sur l'hémostase ¹²	61
d.	Fibrillation Auriculaire (FA).....	62
e.	Maladies coronariennes ¹⁰	64
f.	La thrombophilie	65
2.	Les sports à risques hémorragiques.....	67
3.	Stratégie thérapeutique pour les athlètes sous anticoagulants.....	70
a.	Quel anticoagulant utilisé ?.....	75
4.	Conseils pour éviter la thrombose chez le sportif	76
5.	Gestion des saignements sous anticoagulants	77
VII/	Résultat du questionnaire	78
1.	Caractéristiques des répondants	78
2.	Formation, connaissances et perception du risque iatrogène	80
3.	Pratiques officinales générales chez les patients sous anticoagulants.....	81
4.	Anticoagulants et pratique sportive.....	82
5.	Risques iatrogènes identifiés chez les sportifs sous anticoagulants.....	83
6.	Prise en charge de la douleur et interactions.....	84
7.	Suivi biologique et rôle du pharmacien d'officine.....	85
Discussion	87

1. Analyse de l'étude.....	87
2. Perception du risque iatrogène et niveau de connaissance des pharmaciens	87
3. Identification insuffisante du patient sportif : un angle mort du suivi officinal.....	88
4. Risque hémorragique : une conscience élevée mais centrée sur le traumatisme	89
5. Automédication et phytothérapie : une conscience partielle du risque.....	90
6. Positionnement du pharmacien dans le parcours de soins	91
Conclusion de la discussion	92
Bibliographie	93

Liste des Figures

Figure 1 : Schéma de la phase d'initiation de la cascade de coagulation ²³	25
Figure 2 : Schéma de la phase d'amplification de la cascade de la coagulation ²³	25
Figure 3 : Schéma de la phase de propagation de la cascade de la coagulation ²⁴	26
Figure 4 : Principales caractéristiques des anticoagulants ciblant le facteur XIa en développement et leurs effets sur les tests d'hémostase ²⁵	31
Figure 5 : Schéma du mécanisme physiopathologique de la TIH ³⁰	37
Figure 6 : Schéma des deux phases du mécanisme de la TIH ³⁰	38
Figure 7 : Schéma de l'action des traitement anti-inflammatoires sur le mécanisme d'agrégation plaquettaire ³⁴	44
Figure 8 : Schéma de la Triade de Virchow.....	59
Figure 9 : Taux de commotions cérébrales dans les sports de la NCAA (National Collegiate Athletic Association) par catégorie de sport ¹⁰	68
Figure 10 : Classification des sports à risque de contacts ⁴⁷	68
Figure 11 : Classification des sports à risques hémorragiques chez des patients hémophiles ⁴⁷	69
Figure 12 : Tableaux des scores HASBLED et ATRIA utilisés pour déterminer le risque hémorragique selon différents facteurs de risques ⁴⁷	69
Figure 13 : Evaluation de la prise en charge de la FA chez l'athlète d'endurance ⁴⁹	71
Figure 14 : Algorithme pratique pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse chez les sportifs. Adapté compte tenu des stratégies de dosage intermittent proposées par Moll et coll. et Nazha et al ¹²	72
Figure 15 : Tableau récapitulatif des patients et données cliniques de l'étude à l'hôpital pédiatrique de Boston ⁵⁰	73
Figure 16 : Résultat de l'étude PK pour chaque patient et recommandations d'interruption des AOD ⁵⁰	74
Figure 17 : Tableau récapitulatif des différents AOD utilisables, leurs caractéristiques et antidotes ⁴⁷	75
Figure 18 : Répartition géographique des répondants au questionnaire	79

Liste des abréviations

Abréviatiion	Définition
AAP	Anti-Agrégant Plaquettaire
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AOD	Anti-coagulant Oraux Direct
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
AMP	Adénosine Monophosphates Cyclique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN m	Acide Ribonucléique messager
ASO	Oligonucléotides antisens
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Antivitamine K
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
Cl. Créatinine	Clairance à la Créatinine
COX	Cyclo-Oxygénase
CYP2C9	Cytochrome P450 2C9
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DMP	Dossier Médical Partagé
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EFSA	Autorités de Santé Européennes
EMA	Agence Européenne du Médicament
EPO	Erythropoïétine
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
FA	Fibrillation Auriculaire
FDA	Food and Drug Administration

Abréviation	Définition
FEVG	Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
GLA	Acide Gamma-Camboy Glutamique
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
HTA	Hypertension Artérielle
IDM	Infarctus du Myocarde
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	International Normalisé Ratio
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intra-Veineuse
MTEV	Maladie Thromboembolique
NCAA	National Collégiales Athletic Association
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCC	Complexe Pro thrombotique
PD	Pharmacodynamique
PF4	Facteur 4 Plaquettaire
P-GP	Glycoprotéine-P
PK	Pharmacocinétique
PKA	Phosphokinase A
PNN	Polynucléaire Neutrophile
SC	Sous-Cutanée
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
TCA	Temps de Céphaline Activé
TEV	Thrombose-Embolie Veineuse
TIH	Thrombopénie Induite par l'Héparine

Abréviation	Définition
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
TVC	Thrombose Veineuse Cérébrale
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

I/Introduction et contexte

1. Traitement des pathologies cardiovasculaires

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité prématurée et d'incapacité dans les pays industrialisés. En 2024, elles étaient responsables de plus de 42,5 % des décès, soit près de 10 000 décès chaque jour. À l'échelle mondiale, les maladies cardiovasculaires demeurent également la principale cause de mortalité, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentant à eux seuls la majorité des décès cardiovasculaires¹².

Les maladies cardiovasculaires regroupent un ensemble d'affections touchant le cœur et les vaisseaux sanguins. Parmi celles-ci figurent les cardiopathies coronariennes, les maladies cérébrovasculaires, les troubles du rythme cardiaque ainsi que les maladies thromboemboliques veineuses.

La thrombose correspond à la formation d'un caillot sanguin (thrombus) à l'intérieur d'un vaisseau sanguin pouvant entraîner son obstruction partielle ou totale. Selon sa localisation, elle peut être à l'origine de complications graves. Les thromboses artérielles sont notamment responsables de l'infarctus du myocarde lorsqu'elles touchent les artères coronaires et de l'AVC lorsqu'elles concernent les artères cérébrales. En raison de leur physiopathologie dominée par l'activation plaquettaire, leur prise en charge repose principalement sur les antiagrégants plaquettaires.

À l'inverse, les thromboses veineuses résultent principalement de l'activation de la coagulation sanguine et constituent l'une des principales indications des traitements anticoagulants. En France, environ 200 000 épisodes de maladie thromboembolique veineuse sont recensés chaque année. Cette pathologie comprend les thromboses veineuses profondes (TVP) et leurs principales complications, notamment l'embolie pulmonaire, responsable de 15 000 à 20 000 décès annuels³.

Les anticoagulants sont également indiqués dans la prévention des complications thromboemboliques associées à la fibrillation auriculaire (FA), trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. Cette arythmie se caractérise par une activité électrique désorganisée des oreillettes favorisant une stase sanguine intracardiaque et la formation de thrombus. Ceux-ci peuvent ensuite migrer dans la circulation artérielle et provoquer un AVC ischémique. La prévalence de la fibrillation auriculaire est actuellement estimée entre 2 et 4 % dans la

population générale et devrait fortement augmenter dans les prochaines décennies en raison du vieillissement de la population⁴. L'utilisation des anticoagulants est particulièrement fréquente chez les sujets âgés. En France, plus de 3 millions de patients ont reçu un traitement anticoagulant en 2013, dont près de 1,5 million un anticoagulant oral⁵. Selon l'OMÉDIT, les personnes âgées de plus de 60 ans représentaient 73,2 % des patients traités par anticoagulants en 2022. Malgré leur efficacité démontrée dans la prévention des événements thromboemboliques, les anticoagulants figurent parmi les médicaments les plus souvent impliqués dans les événements indésirables graves. Les complications hémorragiques associées à ces traitements sont notamment responsables de nombreuses hospitalisations et de plusieurs milliers de décès chaque année⁶.

2. Les événements sportifs et situations cliniques qui mènent à la prise d'anticoagulants

La définition de l'athlète a évolué au fil du temps. Dans l'Antiquité, l'athlète était décrit comme une personne participant à des concours organisés dans le cadre des fêtes et des jeux publics⁷. Aujourd'hui, la Société Européenne de Cardiologie définit l'athlète de compétition comme une personne, amateur ou professionnelle, s'entraînant régulièrement et participant à des compétitions sportives officielles⁸.

Une compétition sportive officielle correspond à « un événement sportif organisé par équipe ou individuel, qui en accordant une grande importance à l'excellence et aux réalisations sportives, est organisée et inscrite à l'ordre du jour d'une association sportive reconnue ⁸».

Selon Araujo et Scharhag⁹, quatre critères permettent de caractériser un athlète : la pratique d'un sport dans un objectif d'amélioration de la performance, la participation régulière à des compétitions, l'affiliation à une fédération sportive reconnue et l'investissement majeur dans l'entraînement et la compétition. Les individus ne répondant pas à l'ensemble de ces critères, bien qu'ils pratiquent une activité physique régulière, sont davantage considérés comme des personnes physiquement actives que comme des athlètes.

Bien que l'activité physique soit reconnue pour ses bénéfices cardiovasculaires, les athlètes ne sont pas exempts de pathologies cardiovasculaires pouvant nécessiter un traitement anticoagulant. Les principales indications retrouvées dans cette population sont la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), la fibrillation auriculaire (FA) et certaines pathologies coronariennes^{10,11}.

Contrairement aux idées reçues, les athlètes peuvent présenter un risque accru de thrombose veineuse. Cette augmentation du risque s'explique notamment par une fréquence plus élevée des traumatismes et fractures pouvant entraîner une immobilisation temporaire, ainsi que par les déplacements fréquents, souvent sur de longues distances, favorisant la stase veineuse¹⁰. Ces facteurs s'intègrent dans la triade de Virchow, qui associe stase veineuse, lésions endothéliales et état d'hypercoagulabilité¹².

La fibrillation auriculaire constitue également une problématique importante chez les sportifs, en particulier ceux pratiquant des sports d'endurance. Sa prévalence augmente avec l'âge¹³⁻¹⁵ et plusieurs études suggèrent qu'une pratique intensive et prolongée de l'endurance pourrait favoriser son apparition¹⁶. Ainsi, une étude menée chez 228 coureurs d'orientation a montré, après une dizaine d'années de suivi, une fréquence plus élevée de fibrillation auriculaire isolée par rapport à une population témoin¹⁷. De même, Mont et collaborateurs ont observé une proportion plus importante de fibrillation auriculaire isolée chez les sujets pratiquant une activité sportive régulière comparativement aux témoins¹⁸. Parmi les facteurs prédictifs indépendants identifiés figurent l'âge, la taille du sujet, le volume de l'oreillette gauche ainsi que la charge cumulative d'activité physique.

Chez les jeunes athlètes présentant une fibrillation auriculaire isolée sans facteur de risque thromboembolique associé, un traitement anticoagulant n'est généralement pas indiqué en raison du faible risque d'accident vasculaire cérébral. En revanche, chez les sportifs plus âgés, l'augmentation du risque thromboembolique peut justifier la mise en place d'une anticoagulation après une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque¹⁰.

Enfin, les maladies coronariennes représentent une autre pathologie cardiovasculaire pouvant être rencontrée chez les athlètes, notamment après 35 ans. Elles constituent d'ailleurs l'une des principales causes de mort subite liée à l'exercice dans cette population¹⁰. Ainsi, chez les sportifs vieillissants, les maladies coronariennes et la fibrillation auriculaire représentent les affections cardiovasculaires les plus fréquemment observées et susceptibles de conduire à une prise en charge antithrombotique.

II/ Physiopathologie de la thrombose et usage des anticoagulants

Les traitements anticoagulants sont principalement utilisés dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques. La thrombose correspond à la formation d'un thrombus, ou

caillot sanguin, à l'intérieur d'un vaisseau sanguin pouvant entraîner son obstruction partielle ou totale.

La paroi des vaisseaux sanguins est constituée de trois tuniques concentriques :

L'intima : la couche interne, formée d'un tapis de cellules endothéliales., La média : la couche intermédiaire, riche en cellules musculaires lisses, permettant la vasoconstriction et la vasodilatation ; L'adventice : la couche externe, contenant essentiellement des fibroblastes et du tissu conjonctif.

Si l'intima et l'adventice sont sensiblement identiques dans les artères et les veines, la média est beaucoup plus épaisse dans les artères. Cette caractéristique anatomique répond à la pression sanguine nettement plus élevée dans le réseau artériel et influence directement les mécanismes de formation des thrombus.

À l'état physiologique, l'endothélium vasculaire possède des propriétés antithrombotiques : il sécrète des substances qui inhibent l'activation plaquettaire, régulent la coagulation et favorisent la fibrinolyse.

Lorsque cet endothélium est lésé, les éléments du sous-endothélium (facteur de Von Willebrand, collagène, facteur tissulaire) sont exposés au sang. Cela déclenche l'hémostase primaire et la coagulation, aboutissant à la formation d'un thrombus fibrino-plaquettaire physiologique destiné à colmater la brèche. Cependant, lorsque ce processus devient excessif ou inapproprié, il bascule dans la pathologie.^{19,20}.

La formation d'un thrombus est classiquement expliquée par la triade de Virchow, qui associe trois mécanismes : une lésion de la paroi vasculaire, une altération du flux sanguin (stase ou turbulence) et un état d'hypercoagulabilité. Ces facteurs peuvent agir seuls ou en association et favorisent la survenue des événements thromboemboliques.

On distingue deux grands types de thromboses : les thromboses artérielles et les thromboses veineuses, dont les mécanismes physiopathologiques diffèrent.

Les thromboses artérielles surviennent principalement au niveau des artères coronaires, cérébrales ou des membres inférieurs. Elles sont le plus souvent liées à la rupture d'une plaque d'athérome développée au sein de la paroi artérielle. Cette rupture expose au sang des éléments fortement thrombogènes, entraînant une activation rapide des plaquettes et la formation d'un thrombus riche en plaquettes. En raison du flux sanguin rapide caractéristique du réseau artériel, les plaquettes jouent un rôle prépondérant dans ce processus. Ainsi, le traitement de référence repose principalement sur les antiagrégants plaquettaires.

À l'inverse, les thromboses veineuses surviennent préférentiellement au niveau des membres inférieurs et résultent principalement d'une stase sanguine, d'une hypercoagulabilité ou d'une lésion endothéliale. Le flux sanguin plus lent dans le réseau veineux favorise l'activation de la coagulation et la formation de thrombus riches en fibrine et en thrombine. Ces thromboses peuvent se compliquer d'une embolie pulmonaire lorsque tout ou partie du thrombus migre vers la circulation pulmonaire. La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire constituent les deux manifestations de la maladie thromboembolique veineuse.

Cette distinction entre thromboses artérielles et veineuses est essentielle car elle conditionne la stratégie thérapeutique. Alors que les thromboses artérielles sont principalement traitées par des antiagrégants plaquettaires, les thromboses veineuses reposent sur l'utilisation des anticoagulants, dont l'objectif est d'inhiber les différentes étapes de la coagulation afin de prévenir l'extension du thrombus et la survenue de complications emboliques.

III Les anticoagulants

La coagulation repose sur une succession de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'un caillot stable. Ce processus peut être divisé en trois phases : l'initiation, l'amplification et la propagation.

La phase d'initiation débute lors d'une lésion vasculaire exposant le facteur tissulaire au sang circulant. Le facteur tissulaire se lie alors au facteur VII activé (VIIa), formant un complexe capable d'activer les facteurs IX et X. L'activation du facteur X en facteur Xa permet la génération des premières quantités de thrombine à partir de la prothrombine (facteur II).

La phase d'amplification est déclenchée par cette thrombine nouvellement formée. Celle-ci active les plaquettes ainsi que plusieurs facteurs de coagulation, notamment les facteurs V, VIII et XI. Ces mécanismes créent des boucles d'amplification qui augmentent considérablement la production de facteur Xa et de thrombine au site de la lésion.

Enfin, lors de la phase de propagation, la production massive de thrombine entraîne la transformation du fibrinogène en fibrine. Cette dernière forme un réseau tridimensionnel qui stabilise l'agrégat plaquettaire et consolide le caillot sanguin. ²²

Ainsi, le facteur Xa et la thrombine occupent une place centrale dans la cascade de coagulation. Cette position stratégique explique pourquoi ils constituent les principales cibles pharmacologiques des anticoagulants modernes. En inhibant l'un ou l'autre de ces facteurs,

les anticoagulants limitent la formation de fibrine et préviennent le développement ou l'extension du thrombus.

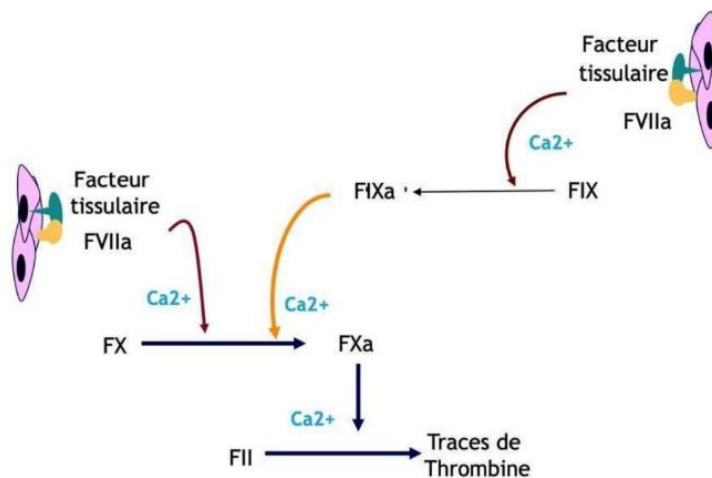


Figure 1 : Schéma de la phase d'initiation de la cascade de coagulation ²³.

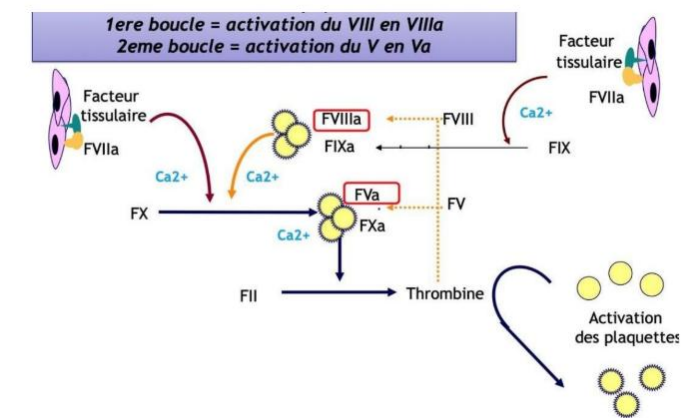


Figure 2 : Schéma de la phase d'amplification de la cascade de la coagulation ²³.

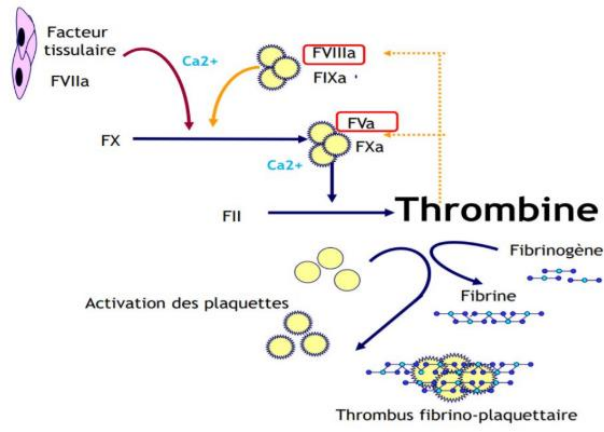


Figure 3 : Schéma de la phase de propagation de la cascade de la coagulation²⁴.

1. Les différentes classes d'anticoagulants

Parmi les traitements anticoagulants, il y a différentes classes de médicaments avec différents mécanismes d'action. Dans un premier temps, il y a les dérivés hépariniques. Dans un second temps, il y a les Antivitamines K (AVK). Enfin, il existe des Anti-coagulants Oraux Directs (AOD).

a. Les héparines ³

Les héparines sont des anticoagulants d'action immédiate. Ce sont des polysaccharides sulfatés chargés négativement qui vont se fixer sur des protéines chargées positivement. En effet, elles possèdent des chaînes de 5 sucres (penta saccharides) capables de se fixer sur l'antithrombine et provoquent un effet anti-coagulant.

Les héparines sont donc des chaînes de sucres, par conséquent, elles ne peuvent être prise par voie orale sinon elles seront détruites par les sucs digestifs. La seule administration possible est la voie injectable.

Les dérivés hépariniques se fixent sur l'antithrombine ce qui va potentialiser d'environ 1000 fois leur activité. Cela induira une inhibition des facteurs activés de la coagulation et limite l'extension du thrombus ou prévient son apparition. Les facteurs les plus impactés sont les facteurs IIa et Xa. Cependant, il est important de noter que l'inhibition des facteurs activés de la coagulation dépend de la longueur de la chaîne du dérivé héparinique.

2.a.1 Les Héparines Non Fractionnées (HNF) ³

Les Héparines Non Fractionnées (HNF) possèdent des chaînes de longueur très hétérogène. En général, elles possèdent plus de 18 sucres. Ces dernières auront donc une action inhibitrice identique sur les facteurs IIa et Xa. Ces héparines ont une demi-vie courte (30 min-2h30) nécessitant 2 à 3 injections par jour ce qui est contraignant pour les patients. Leur élimination se fait par le système réticulo-endothélial.

Parmi les HNF, nous avons les héparines calciques injectées en sous cutanée (SC) (2-3 injections par jour) et les héparines sodiques injectées par voie intraveineuse (IV) en perfusion discontinue (une injection toutes les deux heures) ou en perfusion continue.

2.a.2 Les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)

Les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) possèdent des chaînes saccharidiques plus courtes obtenues grâce à la dépolymérisation et la digestion des HNF. Ces chaînes sont moins hétérogènes et sont composées de moins de 18 sucres. Cela explique leurs actions inhibitrices uniquement sur le facteur Xa. Concernant leur demi-vie, celle-ci est légèrement supérieure à celle des HNF (3h à 6h) et amène à réaliser 1 à 2 injections par jour afin d'obtenir l'efficacité thérapeutique attendue. Elles sont éliminées exclusivement par la voie rénale.

Il est également important de noter que les HNF et les HBPM ne traversent pas la barrière placentaire chez la femme enceinte contrairement aux autres classes d'anticoagulants (AVK et AOD). Ce sont donc les seuls anticoagulants utilisables chez la femme enceinte.

2.a.3 Fondaparinux

Ce type d'héparine est apparu en 2003 et est issue d'une synthèse complexe de 30 à 35 étapes. C'est une chaîne de sucre très courte qui inhibe uniquement le facteur Xa. Ce dérivé présente une demi-vie augmentée entre 17h et 21h qui explique le fait qu'une seule injection par jour suffit. Il est également éliminé par voie rénale et n'est donc à ne pas utiliser chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

b. Les Antivitamines K (AVK)

Les AVK sont le deuxième type d'anticoagulants. Nous savons que la vitamine K est impliquée dans le processus de coagulation. Elle est synthétisée par les hépatocytes sous forme réduite et elle permettra en présence de gamma-carboxylase la transformation d'acide glutamique en position N-terminale pour le facteur de coagulation en Acide Gamma-Carboxy Glutamique (GLA). À la suite de cette réaction, la vitamine K va être sous forme oxydée et cela rend les facteurs vitamine K dépendants fonctionnels. Ce sont les facteurs II, VII, IX, X.

Ensuite, la vitamine K suivra un cycle de réduction pour être à nouveau disponible pour les réactions.

Les traitements AVK bloquent les enzymes qui permettent les réactions à savoir la vitamine K époxyde réductase et la vitamine K réductase. En bloquant ces enzymes, il n'y a plus de vitamine K réduite de disponible et il ne peut plus y avoir de transformation des facteurs vitamine K dépendants en facteurs fonctionnels.

En effet, en inhibant le cycle de la vitamine K, ces traitements conduisent à la synthèse par l'hépatocyte, de facteurs vitamine K dépendants dépourvus de résidus GLA et donc de facteurs de coagulation non fonctionnels. Ceci explique que nous avons un défaut de synthèse de ces facteurs II, VII, IX et X et donc l'effet anticoagulant attendu.

Quand on bloque la synthèse de ces protéines, il faut attendre plusieurs jours pour voir leur activité diminuer chez les patients. En effet, il y a un effet retardé des AVK, ce ne sont pas des traitements anticoagulants d'urgence. Pour atteindre un état d'équilibre, il faudra obtenir un abaissement des 4 facteurs de coagulation vitamine K dépendants pendant 8 jours minimum.

De plus, il faudra une vigilance particulière après un arrêt de ces traitements car l'effet anticoagulants persiste pendant plusieurs jours une fois le traitement arrêté. Ils sont principalement éliminés par voie rénale et biliaire.

En France, 3 spécialités existent : Warfarine (Coumadine®), Acénocoumarol (Sintrom®) et Fluindione (Previscan®).

L'Acénocoumarol a une demi-vie plutôt courte et nécessite deux prises par jour contrairement à la Warfarine et la Fluindione qui, grâce à leur demi-vie plus longue nécessitent une seule prise par jour.

c. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Les AOD sont la troisième classe d'anticoagulants. Ils agissent directement sur les facteurs de coagulation. Certains inhibe directement le facteur Xa comme le Rivaroxaban (Xarelto®) et l'Apixaban (Eliquis®). Le Dabigatran (Pradaxa®) est un AOD qui inhibe uniquement le facteur IIa.

Ces AOD présente un Tmax court et sont transportés par la glycoprotéine P. Il faut savoir que cette dernière est un système de transport pour de nombreux toxiques. Il va protéger l'organisme. Il va limiter l'absorption intestinale du médicament et favoriser son élimination rénale. Si on associe un AOD à un inhibiteur de ce système, on augmentera alors la concentration plasmatique en AOD.

Ces traitements sont plus rapide d'action que les AVK et sont rapidement réversible ce qui signifie qu'un oubli de prise serait plus grave que pour un AVK. Ils ont également une fenêtre thérapeutique plus large que les AVK ainsi qu'un profil pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) plus prévisible ce qui permet d'avoir des doses fixes. Ils sont principalement éliminés par le rein.

d. De nouveaux traitements en développement ²⁵

De nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant le facteur XIa sont actuellement en développement. Trois classes de médicaments sont en cours de développement clinique (phases II et III) : les oligonucléotides antisens (ASO), les anticorps monoclonaux et les petites molécules de synthèse.

Leurs propriétés pharmacologiques diffèrent, avec un impact potentiel sur la prise en charge urgente des patients.

Les ASO (Ionis-FXI et Fesomersen) agissent en se fixant sur les séquences d'ARN messager (ARNm) du facteur XI dans le foie afin de bloquer sa traduction et de réduire sa synthèse. Le Fesomersen (Ionis-FXI-LRx) est une forme conjuguée à la N-acétylgalactosamine permettant de cibler spécifiquement les hépatocytes, ce qui réduit la fréquence d'administration par voie sous-cutanée (SC), passant d'un schéma (bi)hebdomadaire pour l'Ionis-FXI à une administration mensuelle pour le Fesomersen. Ces molécules ne sont ni métabolisées par voie hépatique ni éliminées par voie rénale, limitant ainsi les interactions médicamenteuses. Leur demi-vie est de 10 à 20 jours.

Les anticorps monoclonaux regroupent l'Abélacimab, l'Osocimab et le Xisomab. Ils se distinguent par leur mécanisme d'action, mais sont tous administrés une fois par mois par voie parentérale. Ils présentent un délai d'action rapide et une longue demi-vie. Leur métabolisme n'implique pas non plus la voie hépatique et leur élimination est indépendante

de la fonction rénale. Ils sont éliminés par les phagocytes mononucléés. L'Abélacimab, administré par voie SC ou IV, inhibe les facteurs XI et XIa en se fixant au domaine catalytique de la molécule (qui contient la triade catalytique caractéristique des sérines protéases). Cela induit un changement de conformation et maintient le facteur XI/XIa dans un état inactif. Son délai d'action est rapide et son effet maximal peut être atteint en quelques jours après une administration SC. Sa demi-vie est de 20 à 28 jours. L'Osocimab est administré par les mêmes voies que l'Abélacimab et possède une demi-vie de 30 à 44 jours. Il inhibe le facteur XIa en ciblant son site actif. Enfin, le Xisomab est administré exclusivement par voie IV. Il se fixe sur l'« Apple Domain 2 » et inhibe l'activation du facteur XI par le facteur XIIa. Sa demi-vie varie entre 11 et 21 heures selon la posologie.

Les petites molécules de synthèse (Asundexian et Milvexian) inhibent directement et spécifiquement le facteur XIa et sont administrées par voie orale. Elles présentent un délai d'action rapide, de l'ordre de 2 à 4 heures, et une demi-vie de 12 à 16 heures. Contrairement aux deux autres familles, elles sont métabolisées par le CYP3A4 (pour les deux molécules) et par le CYP3A5 (pour le Milvexian), ce qui les expose davantage au risque d'interactions médicamenteuses. Leur élimination rénale sous forme active reste limitée (< 20 %).

	Oligonucléotides antisens (ASO)	Anticorps monoclonaux			Petites molécules de synthèse	
	IONIS-FXI/ Fesomersen	Abélacimab	Osocimab	Xisomab	Asundexian	Milvexian
	Diminution de la synthèse hépatique par fixation sur l'ARN du FXI	Inhibition du FXI et FXIa par fixation au niveau du domaine catalytique	Inhibition allostérique du site actif du FXIa	Inhibition de l'activation du FXI par le FXIIa	Inhibition du site actif du FXIa	Inhibition du site actif du FXIa
Voie d'administration	SC	IV-SC	IV-SC	IV	Orale	Orale
Demi-vie	10-20 jours	25-30 jours	30-44 jours	11-121 heures	14-17 heures	12-18 heures
Métabolisme hépatique	Non	Non	Non	Non	CYP3A4	CYP3A4/3A5
Élimination rénale	Non	Non	Non	Non	< 15%	< 20%
Effets sur les tests de routine d'hémostase						
TCA		Allongé				
TP		Pas d'effet				
FXI:C	Diminution	Pas de diminution*				
FVIII:C, FIX:C, FXII:C		Pas de diminution *				

Abréviations : CYP : cytochrome P450 ; FVIII/IX/XI/XII:C : mesure des facteurs par méthode chromométrique basée sur le TCA ; IV : intraveineux ; SC : sous-cutané ; TCA : temps de céphaline + activateur ; TP : taux de prothrombine.

* pas de diminution attendue mais interférence sur la mesure nécessitant des dilutions du plasma.

Figure 4 : Principales caractéristiques des anticoagulants ciblant le facteur XIa en développement et leurs effets sur les tests d'hémostase ²⁵.

Les données actuellement disponibles restent insuffisantes pour permettre une prise en charge clinique adaptée des patients.

L'avenir des inhibiteurs du facteur XI reposera sur les résultats des études de phase III en cours, qui devront confirmer leur efficacité et leur tolérance à grande échelle. En cas de résultats favorables, ces molécules pourraient constituer une avancée thérapeutique majeure en se substituant potentiellement, chez certains patients à haut risque hémorragique, aux anticoagulants conventionnels.

Ainsi, le développement de ces traitements témoigne d'une évolution importante de la recherche dans le domaine de l'anticoagulation, marquée par une orientation vers des stratégies thérapeutiques plus ciblées et mieux adaptées aux besoins des patients.

2. L'usage préventif et curatif ²⁶

Les anticoagulants sont utilisés selon deux modalités : prophylactique (préventive) ou curative.

À visée préventive, l'objectif est d'empêcher la formation d'un thrombus dans des situations à haut risque thromboembolique (chirurgie orthopédique majeure, alitement prolongé, cancer). Les HBPM et le Fondaparinux sont privilégiés par rapport aux HNF en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques plus stables et plus prévisibles.

En milieu chirurgical, notamment orthopédique ou oncologique, le risque thromboembolique en l'absence de prophylaxie est majeur : 50 à 70 % des patients non traités développeraient une thrombose veineuse sans prévention adaptée. Dans ces situations, une dose de 4 000 à 5 000 UI par jour est généralement prescrite pendant une durée pouvant atteindre 35 jours.

Lorsque le risque est considéré comme modéré, comme après une chirurgie abdominale où l'incidence des thromboses atteint environ 20 % en l'absence de prophylaxie, les patients reçoivent habituellement 2 000 à 3 000 UI d'héparine par jour, administrées pendant quelques jours.

Un risque de TVP et d'embolie pulmonaire est également observé chez les patients alités pendant plusieurs jours (environ 15 % en l'absence de prophylaxie). Dans ce cas, la posologie utilisée correspond à celle recommandée dans les situations chirurgicales à haut risque thromboembolique, mais la durée d'administration est limitée à 14 jours.

Les héparines sont également administrées à doses curatives dans le traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires. Elles constituent des anticoagulants de première intention en situation d'urgence. Les HNF représentent la seule option thérapeutique recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Le traitement débute par un bolus intraveineux d'héparine sodique à la dose de 80 UI/kg, destiné à saturer les sites de liaison disponibles. Celui-ci est suivi soit d'une perfusion intraveineuse continue administrée à l'aide d'une seringue électrique (dose initiale : 18 UI/kg/h), soit d'un schéma d'injections sous-cutanées d'héparinate de sodium, généralement à raison de 500 UI/kg/24 h réparties en deux ou trois administrations quotidiennes.

Une adaptation régulière des doses est indispensable et repose sur une surveillance biologique par dosage de l'activité anti-Xa (héparinémie) ou mesure du temps de céphaline activée (TCA). Le TCA évalue le temps nécessaire à la formation d'un caillot après activation de la voie intrinsèque de la coagulation. L'efficacité anticoagulante doit être contrôlée quotidiennement.

Concernant les HBPM et le Fondaparinux, les protocoles de traitement curatif sont spécifiques à chaque molécule. Toutefois, ces médicaments sont contre-indiqués à dose curative chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, à l'exception de l'énoxaparine (Lovenox®), sous réserve d'une adaptation posologique et d'une surveillance renforcée.

Deuxièmement, les AVK sont prescrits dans un objectif de prévention des complications thromboemboliques associées à un IDM ou à une cardiopathie emboligène, telle que la FA. Ils sont également utilisés pour prévenir les récurrences de TVP et d'embolie pulmonaire. Sur le plan curatif, les AVK interviennent en relais d'un traitement par héparine après un épisode de TVP ou d'embolie pulmonaire.

Pour la warfarine, la posologie initiale est généralement comprise entre 2 et 5 mg en une prise quotidienne, tandis que la dose d'entretien varie habituellement entre 2 et 10 mg par jour. La fluindione, quant à elle, est administrée selon une posologie initiale généralement comprise entre 10 et 40 mg par jour, adaptée secondairement en fonction de l'INR. L'ajustement des doses d'AVK repose en effet sur la mesure de l'International Normalized Ratio ($INR = (TQ \text{ patient} / TQ \text{ témoin}) ^{ISI}$).

Concernant la transition entre l'héparine et les AVK, les deux traitements doivent être instaurés simultanément. L'héparine assure une anticoagulation immédiate, notamment lors d'un épisode d'embolie pulmonaire, permettant ainsi l'instauration concomitante des AVK jusqu'à l'obtention de leur effet thérapeutique. L'INR est généralement contrôlé à J3 puis à J5, avant d'être surveillé régulièrement selon son évolution.

Lorsque l'INR atteint la plage thérapeutique cible (généralement comprise entre 2 et 3), une nouvelle mesure est réalisée le lendemain. Si deux valeurs consécutives, obtenues à 24 heures d'intervalle, se situent dans cette zone thérapeutique, l'héparine peut être arrêtée : le traitement par AVK est alors considéré comme efficace. En pratique, une période moyenne de cinq jours de co-administration est nécessaire pour obtenir un INR stable.

Enfin, les AOD sont utilisés dans la prévention des MTEV après une chirurgie orthopédique, ainsi que dans la prévention des AVC associés à la FA. Ils sont également indiqués dans la prévention des récurrences de TVP et d'embolie pulmonaire. Certains AOD, notamment les inhibiteurs directs du facteur Xa, disposent par ailleurs d'une indication dans la prévention des événements athérotrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA).

Dans le cadre de la prophylaxie du risque thrombotique après une chirurgie orthopédique, plusieurs options thérapeutiques sont disponibles. Le dabigatran peut être administré à la dose de 110 mg entre 1 et 4 heures après l'intervention, puis poursuivi à 220 mg une fois par jour pendant plusieurs jours. Le rivaroxaban peut être prescrit à la dose de 10 mg en une prise quotidienne, débutée 6 à 10 heures après la chirurgie. L'apixaban, quant à lui, est administré à la dose de 2,5 mg deux fois par jour, en commençant 12 à 24 heures après l'intervention et poursuivi pendant plusieurs semaines.

Dans le cadre de la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA), le traitement par AOD est généralement instauré au long cours et peut être poursuivi à vie en l'absence de contre-indication ou de modification du rapport bénéfice-risque. Le dabigatran est alors prescrit à la dose de 150 mg deux fois par jour, le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour et l'apixaban à 5 mg deux fois par jour.

Concernant la prévention des récurrences de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire, le dabigatran peut être utilisé à la dose de 150 mg deux fois par jour après une phase initiale de cinq jours d'héparinothérapie. Le rivaroxaban constitue une alternative, administré à la dose de 15 mg deux fois par jour pendant 21 jours, puis à 20 mg une fois par jour. L'apixaban, de son côté, est prescrit à la dose de 10 mg deux fois par jour pendant sept jours, puis à 5 mg deux fois par jour. Au-delà de six mois de traitement, cette dose peut être réduite à 2,5 mg deux fois par jour dans le cadre de la prévention prolongée des récurrences thromboemboliques.

Enfin, le rivaroxaban possède une indication supplémentaire dans la prévention des événements athérotrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA). Dans ce contexte, la posologie recommandée est de 2,5 mg deux fois par jour, en association avec l'aspirine seule ou avec une bithérapie antiplaquettaire associant l'aspirine au clopidogrel ou la ticlopidine.

IV/ Les risques des anticoagulants

1. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables des traitements anticoagulants sont variés. Les trois grandes classes d'anticoagulants exposent principalement à un risque hémorragique, qui constitue leur principal effet indésirable. On distingue les hémorragies majeures, associées à un retentissement clinique significatif (décès, diminution du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL ou nécessité d'une transfusion sanguine), les hémorragies survenant dans un organe critique (intracrâniennes, rétropéritonéales, intra-abdominales, digestives, urogénitales ou intra-oculaires), ainsi que les hémorragies mineures, telles que les épistaxis, les ecchymoses ou les hématomes.

Par exemple, dans le cas des AVK, le risque hémorragique constitue un véritable enjeu de santé publique. Les accidents iatrogènes liés à ces médicaments représentent la première cause d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux en France, avec environ 17 000 hospitalisations par an.

À l'inverse, un sous-dosage du traitement anticoagulant expose à un risque thrombotique lié à une anticoagulation insuffisante.

Comme pour tout médicament, des réactions d'hypersensibilité peuvent également survenir. Les héparines administrées par voie injectable peuvent être responsables de réactions locales au point d'injection, notamment des hématomes, des douleurs ou, plus rarement, des nécroses cutanées.

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) constitue une complication iatrogène rare mais grave des traitements hépariniques. Elle se caractérise par une diminution significative de la numération plaquettaire au cours du traitement et peut engager le pronostic vital du patient en raison du risque élevé de complications thrombotiques²⁷. Des événements thromboemboliques veineux ou artériels, des lésions cutanées au site d'injection ou encore une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peuvent être observés.

La TIH est un trouble immunologique provoqué par la production d'anticorps dirigés contre les complexes formés entre l'héparine et le facteur plaquettaire 4 (PF4). Le PF4 est une chimiokine stockée dans les granules α des plaquettes et libérée lors de leur activation²⁸. Une fois dans la circulation, cette protéine expose une région fortement chargée positivement qui lui permet de se lier aux molécules d'héparine, conduisant à la formation de complexes

PF4/héparine. Cette interaction induit des modifications conformationnelles du PF4 et l'apparition de néo-épitopes impliquant notamment plusieurs résidus d'acides aminés (P37, R49, L55 et K61). Ces néo-épitopes sont reconnus par le système immunitaire et déclenchent une réponse immune dépendante des lymphocytes T auxiliaires (T helper), à l'origine de la production d'anticorps caractéristiques de la TIH²⁹.

Les anticorps dirigés contre les complexes PF4/héparine, développés chez certains patients, sont reconnus par les récepteurs Fc γ RIIa présents à la surface des plaquettes. La liaison de ces complexes immuns à ces récepteurs induit une activation plaquettaire intense. Cette activation favorise la génération de thrombine, conduisant à un état d'hypercoagulabilité. Parallèlement, la consommation accrue des plaquettes provoque une thrombopénie, caractéristique de la TIH.

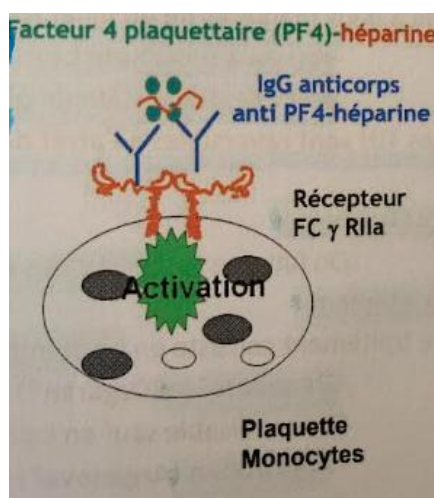


Figure 5 : Schéma du mécanisme physiopathologique de la TIH³⁰.

Enfin, les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont également activés et peuvent libérer des pièges extracellulaires neutrophiliques (NETs, *Neutrophil Extracellular Traps*), qui favorisent la coagulation et participent à la formation des thrombus.

L'ensemble de ces mécanismes contribue à l'état d'hypercoagulabilité caractéristique de la TIH et explique le risque élevé de complications thrombotiques observé chez les patients atteints.³⁰.

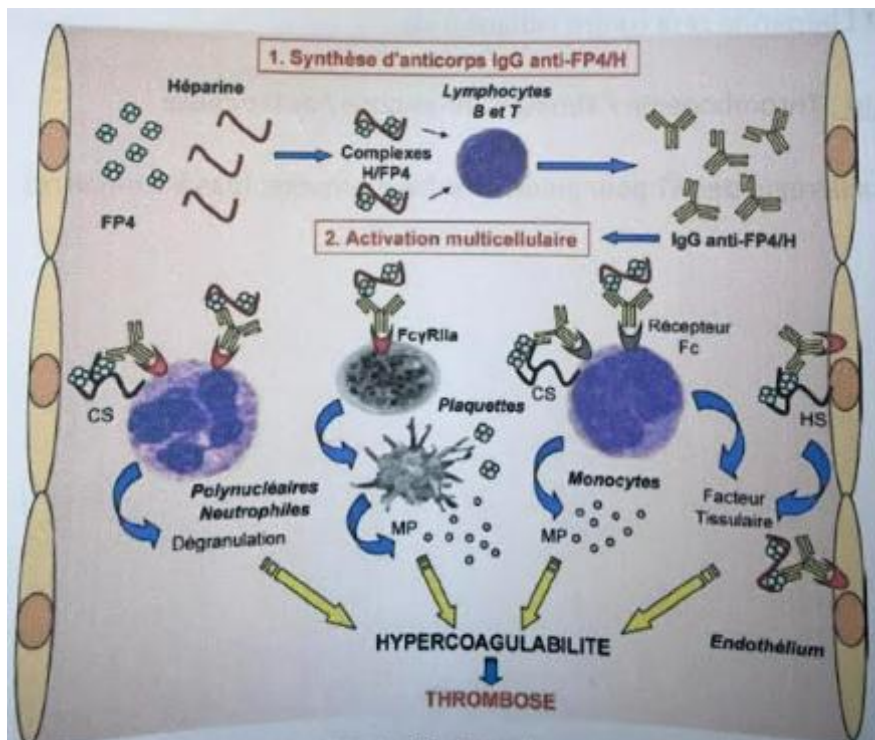


Figure 6 : Schéma des deux phases du mécanisme de la TIH ³⁰.

Les TIH apparaissent généralement entre 5 et 21 jours après l'instauration du traitement héparinique. Cela exclut une TIH survenant dès le lendemain de l'initiation du traitement ; dans ce cas, il convient de rechercher une autre étiologie de la thrombopénie.

Les TIH peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration, la dose ou le type d'héparine utilisé. Concernant les héparines non fractionnées (HNF), l'incidence est estimée entre 1 et 5 %, tandis qu'elle est plus faible avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), de l'ordre de 0,1 à 0,2 %. Aucun cas n'est classiquement rapporté avec le fondaparinux.

Les TIH peuvent se présenter selon deux profils : soit une thrombopénie franche avec un taux de plaquettes inférieur à 150 G/L (forme dite « vraie »), soit une diminution relative de plus de 30 à 50 % du taux de plaquettes par rapport à la valeur de base. Elles sont réversibles à l'arrêt de l'héparine.

La prise en charge repose sur l'arrêt immédiat de toute héparine et sur l'instauration d'un traitement anticoagulant alternatif, tel que le danaparoiïde sodique (Orgaran®), administré par voie sous-cutanée (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère), ou l'argatroban (Arganova®), administré en perfusion intraveineuse continue. L'argatroban présente

l'avantage d'être utilisable chez les patients insuffisants rénaux, car il est métabolisé par voie hépatique.

En plus du risque hémorragique commun à tous les anticoagulants, les AVK peuvent également être responsables d'effets indésirables immuno-allergiques, incluant des atteintes tubulo-interstitielles, hépatiques, hématologiques ou cutanées, telles que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS). Ces réactions sont plus fréquemment observées avec la fluindione qu'avec les dérivés coumariniques.

Elles surviennent généralement au cours des six premiers mois de traitement. L'ANSM a ainsi restreint les indications de la fluindione, en recommandant de ne plus initier ce traitement, de privilégier les autres AVK (dérivés coumariniques) ou les anticoagulants oraux directs, et de maintenir une vigilance particulière chez les patients déjà traités, en particulier durant les six premiers mois³¹.

Enfin, les AOD peuvent être associés à des effets indésirables gastro-intestinaux, ce qui explique qu'il soit recommandé de les prendre au cours d'un repas pour certains d'entre eux, afin d'améliorer la tolérance digestive.

2. Contre-indications

Comme pour tout médicament, il existe certaines contre-indications aux traitements anticoagulants. L'hypersensibilité à l'un des composants constitue la contre-indication commune à l'ensemble des médicaments.

Pour les héparines (HNF, HBPM et fondaparinux), les contre-indications communes incluent la présence de lésions à risque hémorragique (cancers digestifs, ulcère gastro-duodéal actif), les troubles de l'hémostase, un AVC récent, une hypertension artérielle non contrôlée ou encore des antécédents de TIH.

À l'exception de l'énoxaparine (Lovenox®), les traitements curatifs par HBPM et par fondaparinux sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Le fondaparinux peut être utilisé en prophylaxie avec une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 30 mL/min, avec adaptation posologique. En dessous de cette valeur, il est contre-indiqué en prévention.

En pratique, les HNF constituent les seules héparines utilisables en traitement curatif chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, en raison de leur élimination indépendante de la fonction rénale.

Les AVK présentent, comme les héparines, des contre-indications dans les situations à risque hémorragique élevé, notamment l'hypertension artérielle sévère ou non contrôlée (diastolique > 120 mmHg), les AVC récents, ainsi que l'insuffisance rénale sévère. L'insuffisance hépatique sévère et la grossesse constituent également des contre-indications importantes. Cela explique qu'une contraception efficace soit recommandée chez les femmes en âge de procréer traitées par AVK. Par ailleurs, toute injection intramusculaire est contre-indiquée chez les patients sous AVK en raison du risque hémorragique lié au geste invasif.

Enfin, pour les AOD, la principale contre-indication, en dehors des situations à risque hémorragique communes à tous les anticoagulants, est l'insuffisance rénale sévère (variable selon la molécule). Cette classe est également contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement en raison de données de sécurité suffisante.

Ainsi, les héparines demeurent à ce jour les seuls anticoagulants utilisables pendant la grossesse

3. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les traitements anticoagulants peuvent provoquer une potentialisation ou une inhibition de leur action. Cela peut entraîner de graves conséquences pour le patient.

Lorsqu'un patient présente parmi ses médicaments un traitement anticoagulant, le pharmacien se doit de vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses entre ces derniers et d'autres médicaments.

a. Les interactions pharmacocinétiques (PK)

Parmi les interactions médicamenteuses, il existe des interactions PK avec les phénomènes d'induction ou d'inhibition enzymatique induisant respectivement une diminution ou une potentialisation de l'effet attendu par le traitement. Parmi les inducteurs enzymatiques diminuant l'action des traitements anticoagulants, il y a les inducteurs du CytochromeP450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine-P (P-GP) qui sont responsables d'une inhibition de l'action des AOD en entraînant une diminution de leur concentration circulante. Il peut également y avoir une inhibition de l'action des AVK par certaines molécules (métabolisés par le Cytochrome P2C9 (CYP2C9))³².

Parmi ces inducteurs se trouvent :

- Des plantes comme le Millepertuis : inducteur du CYP3A4 et CYP2C19,
- Le tabac, l'alcool,
- Les anti-infectieux comme : la Rifampicine (association déconseillée avec les AOD),
- Des anti-convulsifiants comme : la Carbamazépine, le Phénobarbital, la Phénytoïne.

Ces interactions auront pour conséquences une absence d'effet thérapeutique des anticoagulants et un risque de formation de caillot sanguin pouvant conduire aux risques cardio-vasculaires comme un AVC ischémique ou une embolie pulmonaire.

Le phénomène contraire peut se produire lors d'interactions médicamenteuses des anticoagulants avec des molécules dites « inhibitrices enzymatiques ». Cette fois-ci, une potentialisation de l'action du traitement se produira. Parmi les inhibiteurs enzymatiques potentialisant l'action des anticoagulants, il y a :

- Des inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 et de la P-GP :
 - Les antifongiques azolés (Itraconazole, Kétoconazole, Fluconazole) : par exemple le Miconazole est strictement contre-indiqué avec les AVK car il y aura augmentation de la fraction libre de l'AVK. Ils sont aussi contre-indiqués avec les AOD.
 - Les nitro-imidazolés comme le Métronidazole : l'interaction avec l'AVK sera une précaution d'emploi, il faudra effectuer une surveillance biologique rapprochée.
 - Les antirétroviraux (inhibiteurs de protéases du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) : Ritonavir),
 - Les immunosuppresseurs comme le Tacrolimus,
 - Les antibiotiques de la famille des macrolides (Clarithromycine, Erythromycine),
 - Les antagonistes des canaux calciques bradycardisants : Vérapamil, Diltiazem,
 - Des anti-arythmiques : l'Amiodarone (inhibiteur de la P-GP) : elle a un temps de demi-vie très long et un volume de distribution très important, l'association reste possible cependant, il est important d'être vigilant lors de l'administration d'AVK après l'arrêt de cette molécule (l'effet inhibiteur est encore présent),
 - Les antiulcéreux : la Cimétidine : l'association avec les AVK est à prendre en compte. La cimétidine va diminuer le métabolisme hépatique de l'AVK et donc augmenter son effet thérapeutique.

Il y a également des substances qui ne sont pas des médicaments mais qui ont aussi une action inhibitrice enzymatique comme :

- Le jus de Pamplemousse qui est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-GP : les substances responsables sont la Naragénine et la Naringine.

L'inhibition enzymatique pourrait entraîner de graves conséquences pour le patient notamment des hémorragies.

Il existe d'autres interactions PK comme entre les traitements antibiotiques et les AVK. En effet, les antibiotiques sont susceptibles de provoquer une destruction de la flore intestinale (ex : les Céphalosporines, les Fluoroquinolones, les Tétracyclines). Cela aura pour conséquence de diminuer le taux de vitamine K et potentialisera alors l'effet des AVK. Le taux de traitement anticoagulant peut aussi être modifié par diminution de leur absorption intestinale suite à la prise de médicaments laxatifs ou de l'huile de paraffine ³.

Ces interactions médicamenteuses sont intéressantes notamment concernant les antibiotiques. En effet, les sportifs peuvent être souvent amenés à voyager régulièrement pour des compétitions à l'étrangers et il est tout à fait possible que la prise d'antibiotiques soit recommandée pour certains pays. Il faut alors une vigilance particulière des professionnels entourant le sportif dans ces cas précis si ce dernier est sous anti-coagulant.

b. Les interactions pharmacodynamiques (PD)

Dans un second temps, il existe des interactions médicamenteuses PD. Il s'agit de la modification de la relation entre la concentration et l'effet du médicaments telle que : une interaction directe avec des récepteurs, une modification des systèmes effecteurs, une modification des fonctions physiologiques. Il n'y a pas de modification de la concentration du médicament mais de son effet pharmacologique³².

Elles sont classées en 2 catégories : la synergie s'il y a un effet convergent (addition des effets) et l'antagonisme s'il y a un effet divergent (action dans le sens opposé). Lors d'une synergie, l'effet lors de l'interaction sera supérieur à l'effet du médicament seul, il peut y avoir la somme des effets des deux médicaments. Il y a un antagonisme lorsque l'effet de l'association des deux médicaments est inférieur à l'effet de principe actif lorsqu'il est utilisé seul.

De nombreuses interactions PD peuvent survenir avec les traitements anticoagulants et exigeront une surveillance rapprochée du pharmacien lors de la délivrance.

Principalement, les traitements Antiagrégants Plaquettaires (AAP) et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont deux classes de médicaments provoquant des interactions PD avec les anticoagulants par l'effet synergique de leurs principes actifs.

Parmi les AAP, il y a l'acide acétylsalicylique (l'Aspirine) qui, à faible dose possède une action inhibitrice des COX1 (Cyclo-oxygénase 1) ³³. Cet effet entraîne une diminution de la production de Thromboxane A2 qui est un agent vasoconstricteur et agrégant plaquettaire sous l'action de la thromboxane synthétase. Le temps d'inhibition plaquettaire durera alors le temps de vie des plaquettes (6-8 jours). Cela est à prendre en compte s'il y a une intervention chirurgicale Les spécialités utilisées sont le Kardégic®, l'Aspirine Protect®, et le Kardégic®, injectable.

Les AINS ont également un effet antiagrégant plaquettaire par leur inhibition direct des COX, induisant le même mécanisme que l'Aspirine. Par exemple, le Flurbiprofène (Antadys®) est utilisé en prévention secondaire à la suite d'un IDM et après une thrombolyse chez les patients où le traitement par aspirine à bas dosage est à éviter.

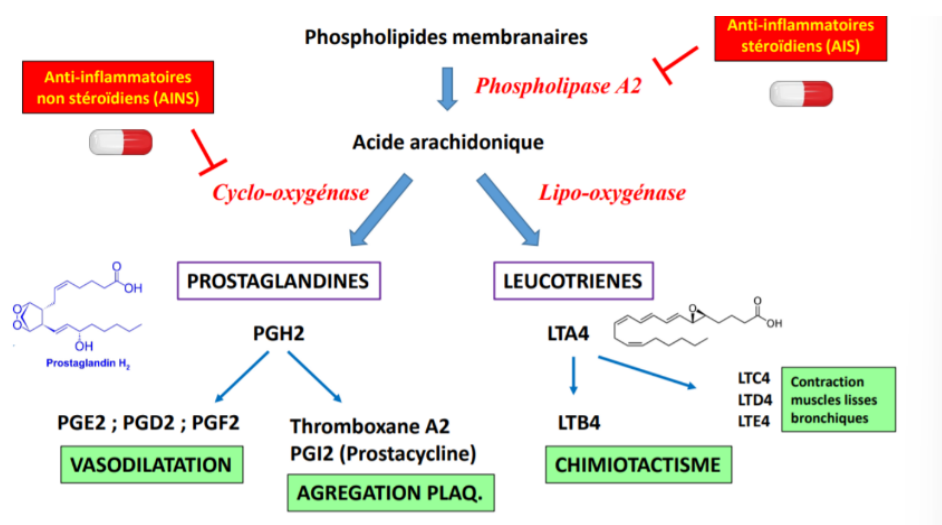


Figure 7 : Schéma de l'action des traitements anti-inflammatoires sur le mécanisme d'agrégation plaquettaire ³⁴.

D'autres médicaments possèdent cet effet pharmacologique par une inhibition de la voie d'ADP. Le récepteur P2Y12 va entraîner une inhibition de l'adénylate cyclase, ainsi il va diminuer le taux d'Adénosine Monophosphates Cyclique (AMPc) et donc diminuer la phosphorylation par la Phosphokinase A (PKA) d'une protéine VASP. Cette VASP non phosphorylée va activer les intégrines de surface des plaquettes GP IIb-IIIa, qui permettent la liaison du fibrinogène au facteur de von Willebrand (facteur rétablissant l'adhésion des plaquettes au sous endothélium vasculaire). Cette action conduit à l'agrégation plaquettaire ³³.

Certaines molécules comme la Ticlopidine, le Clopidogrel, le Prasugrel ou le Ticagrelor ont une action antagoniste des récepteurs P2Y12. Elles inhibent ainsi l'agrégation plaquettaire.

Cette inhibition de l'agrégation plaquettaire par ces traitements associés à l'effet anticoagulant conduit à une augmentation du risque hémorragique.

Cela explique que les AOD et AVK sont contre indiqués en association avec l'Aspirine à forte dose (>500 mg) et l'association reste à prendre en compte et est déconseillée si le dosage est plus faible (<325 mg). Les AINS associés sont également déconseillés.

La conduite à tenir est de respecter les contre-indications, assurer une surveillance biologique pour les AVK et surveiller le temps de saignement le cas échéant ³⁵.

De plus, il existe des inducteurs de synthèse de facteurs de la coagulation comme les œstrogènes et les corticostéroïdes qui jouent un rôle dans l'inhibition de l'action des AVK. Ces interactions sont donc à surveiller.

Les anticoagulants oraux ne doivent pas être administrés conjointement à l'héparine. Il existe un protocole de relais de traitement entre les héparines et les AVK et lors de ce relais, la surveillance clinique et biologique doit être renforcée.

Enfin, des interactions entre les traitements AVK et certains aliments sont possibles. Il s'agit d'interactions PD. Certains aliments contiennent de la vitamine K et ces derniers sont alors susceptibles d'antagoniser l'effet des AVK. Si le patient augmente son taux de vitamine K via l'alimentation, cela favorisera le phénomène de coagulation et aura effet antagoniste des AVK. En 2012, les Autorités de Santé Européennes (EFSA) ont mis en avant après plusieurs examens de données scientifiques que les aliments et compléments alimentaires contenant de la vitamine K peuvent contribuer à la coagulation sanguine si et seulement si, ces produits contiennent au moins 11µg de vitamine K pour 100g ou 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une seule portion (28). La vitamine K est présente dans les légumes tels que les épinards, les choux, les salades, les huiles végétales comme l'huile d'olive, de soja ou de chanvre. Ces aliments ne sont pas interdits chez les patients sous AVK, cependant il est important de les répartir de manière régulière et sans excès afin de ne pas modifier l'efficacité du traitement.

Ces interactions sont également à prendre en compte chez le sportif. Celui-ci peut vite être en situation de blessure et de douleur qui l'amènerait à prendre un AINS, de l'Aspirine ou de la phytothérapie. Cela est aussi valable pour la surveillance au sein de son régime alimentaire.

4. Surveillance clinique et biologique

Les patients étant sous traitements anticoagulants doivent être informés de l'importance vitale de l'observance. Le patient se verra remettre une carte mentionnant le traitement anticoagulant. Celle-ci est nécessaire et précisera de ne pas arrêter ou modifier le traitement et de ne pas prendre d'autres traitements sans avis médical. Elle pourra être complétée d'une fiche de suivi qui mentionnera le nom du traitement, les dates de consultations passées et prévues ainsi que les résultats d'examens biologiques. L'utilisation de ce document, qui doit être présenté à tout professionnel de santé que le patient pourrait consulter, devrait favoriser une meilleure coordination entre les différents intervenants (médecins, pharmaciens, biologistes, dentistes, infirmiers, etc...)

a. Contrôle biologique pour les héparines

Avant la mise en place du traitement, il y a plusieurs paramètres à vérifier afin qu'il n'y ait pas de contre-indication au traitement. Il y aura :

- Une surveillance de la **numération plaquettaire** par un hémogramme : les héparines sont susceptibles de provoquer des TIH. Pendant le 1^{er} mois, il est systématique pour les HNF, quelle que soit la dose, de réaliser cette numération plaquettaire 2 fois par semaine puis 1 fois par semaine. Cette surveillance est également valable pour les HBPM dans un contexte chirurgical. Pour d'autres contextes impliquant des HBPM, une numération plaquettaire n'est à réaliser que lors de manifestations cliniques évocatrices d'une TIH ou si des lésions sont présentes au site d'injection. Le pharmacien d'officine doit s'assurer que le patient ait bien une ordonnance pour faire une numération plaquettaire lorsqu'il vient récupérer ces traitements.
- **Une mesure de l'activité anticoagulante** : elle permet de vérifier que l'hémostase fonctionne correctement et/ou faire une adaptation posologique si besoin. Si le traitement est mis à but préventif chez le patient, il n'y aura pas de surveillance. En revanche, si le traitement est à visée curative, pour les HNF, il faudra surveiller le **TCA ou l'activité anti-Xa** (héparinémie) au moins 1 fois par jour. Le TCA, c'est le temps de coagulation du plasma du malade auquel on ajoute un activateur : la Céphaline et du calcium. Sous héparine et particulièrement sous HNF, le TCA s'allonge. Il est surtout dépendant de l'activité anti-IIa, donc le TCA est surtout sensible à la présence d'HNF et pas très sensible à la présence d'HBPM.

Le ratio TCA malade/témoin doit être entre 1,5 -3. S'il est supérieur à 3, le patient est en surdosage et s'il est inférieur à 1,5, le patient est en sous-dosage. L'activité anti-Xa reflète l'activité de l'héparine circulante dans le plasma (héparinémie en UI/ml), elle doit se situer entre 0,3 et 0,7. Si le taux est supérieur à 0,7, le patient est en surdosage et s'il est inférieur à 0,3, le patient est en sous-dosage. Cette surveillance est réalisée après chaque modification de dose.

Pour les HBPM, il n'y a pas de surveillance recommandée sauf cas particulier pour détecter un surdosage c'est-à-dire, un poids extrême (<40k kg ou >100 kg), une insuffisance rénale modérée (Cl. Créatinine : 30-59 ml/min) ou une hémorragie inexplicée. Dans ces cas précis, c'est l'activité anti-Xa qui sera surveillée. L'héparine Fondaparinux elle, ne préconise aucune surveillance particulière.

- Enfin, il sera important de mesurer la **Cl. Créatinine** car les insuffisances rénales sévères sont contre-indiquées avec les HBPM et la Fondaparinux.
- b. Contrôle biologique pour les AVK

Il faudra réaliser un examen biologique appelé **INR** pour les patients étant traités avec des AVK. Ce test est réalisé dans le monde entier et est standardisé. Pour réaliser ce test, il faudra mesurer le temps de Quick : il s'agit du temps de coagulation du plasma du malade avec de la thromboplastine et du calcium. On mesurera le temps de formation du caillot de fibrine. Ce test explore les différents facteurs de coagulation : II, V, VII, X et le fibrinogène (facteur I). En effet, un patient sous AVK a un déficit en facteur II, VII et X et donc un temps de Quick allongé.

L'INR se calcul via la formule : $(\text{Temps Quick Malade} / \text{Temps de Quick Témoin})^{\text{ISI}}$.

L'ISI est un indice de sensibilité de la thromboplastine fourni par le fabricant. Cela permet que l'INR soit comparable à celui réalisé dans d'autres laboratoires.

Le traitement AVK est considéré comme équilibré si l'INR du patient se situe entre 2 et 3 : c'est la fenêtre thérapeutique. S'il est supérieur à 3, cela signifie un temps de Quick du patient élevé et donc un risque hémorragique important. S'il est supérieur à 5, on contact le médecin systématiquement. S'il est inférieur à 2, le temps de Quick est plus court, l'effet de l'AVK n'est pas assez anticoagulant, il faut alors augmenter la posologie afin que le traitement soit efficace.

A l'instauration du traitement, le patient commence par prendre 1 comprimé par jour le soir (sauf pour l'Acénocoumarol). Il est préconisé de prendre le traitement le soir car il est plus pratique de faire l'INR le lendemain matin. En cas de surdosage ou sous-dosage, il sera plus facile de joindre le médecin. Si le sujet est âgé (> 65 ans), le traitement sera commencé à une posologie diminuée (1/2 ou 1/4 de comprimé) car ils sont plus sensibles au traitement. Un second INR est effectué à 48h puis un troisième à 72h. Enfin, lorsque le traitement est équilibré, l'INR est mesuré 1 fois par semaine puis tous les 15 jours et finalement au moins 1 fois par mois.

Aujourd'hui en France, il existe des dispositifs d'automesures INR : **Coagu-Chek**®. C'est un boîtier qui sert à mesurer l'INR à l'aide d'une goutte de sang que l'on dépose sur une bandelette après s'être piqué le doigt. Il est délivré après une séance d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) et après une formation sur l'automesure.

c. Contrôle biologique pour les AOD ³

Enfin, pour les AOD, il y a également un contrôle biologique à effectuer. Cependant, ils restent la classe d'anticoagulants qui nécessitent le moins de contrôle et par conséquent le moins de contraintes pour les patients. Il faut réaliser un contrôle de la fonction rénale et hépatique. En effet, il est indispensable, avant toute prescription, de surveiller la **Cl. Créatinine** au minimum 1 fois par an et 3 fois par an en cas d'insuffisance rénale modérée. Chez un patient avec une clairance correcte (>59 ml/min), il est possible de donner tous les AOD. En revanche chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (Cl. Créatinine : 30-59 ml/min), les posologies devront être adaptées. Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (Cl. Créatinine : 15-29 ml/min), il ne faudra surtout pas délivrer de Dabigatran. Un contrôle de l'Hémoglobine devra être fait au moins 1 fois par an. Des contrôles de l'hémostase, ne sont pas à réaliser, sauf exception.

Pour finir, des dosages spécifiques doivent être effectués dans des conditions particulières : chirurgies urgentes, hémorragies graves, événements thrombotiques. En cas de chirurgie urgente ou d'hémorragies graves sous AOD : s'il est possible d'attendre, on essaye (12 à 24 heures d'élimination), si ce n'est pas possible, dans un service spécialisé, le médicament sera dosé et il existe des antidotes : l'Idracizumab (Praxbind®) pour le Dabigatran et des complexes prothrombines et Andexanet alpha pour le Rivaroxaban et l'Apixaban.

d. Contrôle biologique pour les anti-XI

Plusieurs essais cliniques de phase II et III pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ces nouveaux traitements sont en cours. Ces anticoagulants ont été développés pour être administrés à dose fixe, sans ajustement posologique, basés sur des tests ce qui est une avancée par rapport aux AVK. Il reste utile de connaître leur impact sur les tests d'hémostase surtout dans le cadre des prises en charges d'urgences telles que des hémorragies graves et non contrôlées ou les interventions invasives urgentes.

Le TCA est allongé avec tous les anti-XIa de façon dose-dépendante, sauf avec les ASO et varie selon les molécules. Le temps de Quick lui reste inchangé.

La concentration plasmatique du facteur XI diminue avec les ASO, ils réduisent sa biosynthèse jusqu'à 75% après 6 semaines de traitement et celle-ci se normalise environ 3 mois après l'arrêt du traitement. Cependant, les anticorps monoclonaux et les petites molécules de synthèse ne modifient pas la concentration plasmatique du facteur XI. En effet, il est important de bien distinguer une véritable diminution de la quantité de facteur XI circulant, d'une inhibition de son activation ou de son activité.

Aujourd'hui, il n'existe pas de tests commercialisés permettant de mesurer l'activité anti-XIa pour ces traitements.

5. Relais des traitements anticoagulants

a. Relais Héparines / AVK

Généralement, lors d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire, l'héparine est administrée en premier chez le patient puis on utilise un traitement AVK en relais. Ce relais doit se faire en respectant un protocole particulier. Souvent, l'héparine et l'AVK sont donnés le même jour : le traitement héparinique agit tout de suite et cela laisse le temps d'équilibrer le traitement AVK (environ 8 jours). Il faut réaliser le contrôle INR 3 jours après (à J3) et à J5 puis tous les deux jours.

Une fois que l'INR est dans la zone thérapeutique (entre les valeurs 2 et 3), un second est réalisé à 24 heures d'intervalle. Si les deux INR sont dans la zone thérapeutique, alors il est possible d'arrêter le traitement par héparine, le traitement AVK sera considéré comme efficace. Couramment, 5 jours sous héparine sont nécessaires mais maintenant, ce temps est de plus en plus court. Ce qui est important, c'est de ne surtout pas arrêter l'héparine tant le traitement AVK n'est pas dans la zone thérapeutique. La surveillance biologique se déroulera ensuite classiquement pour surveiller l'INR du patient sous AVK.

Par contre, lorsque qu'un AVK doit être remplacé par une héparine, il n'y a pas de chevauchement possible. Le patient doit arrêter de prendre son AVK et débiter l'héparine uniquement quand son INR est inférieur à 2. Un INR toute les 24h doit être réalisé afin de savoir quand le patient doit débiter l'administration d'héparine. Cela revient à prendre en général le traitement par héparine 48 heures après la dernière prise de Warfarine ou Fluindione et 24 heures après la dernière prise d'Acénocoumarol ³⁷.

b. Relais Héparines / AOD ³⁷

Ici, lorsque le patient passe de l'héparine à un traitement par AOD ou d'un traitement AOD vers un traitement par héparine, il y a aussi, pas de chevauchement possible entre les molécules. Il faut arrêter le traitement pris et le jour suivant, à l'heure prévue de la prise habituelle du premier traitement, prendre le traitement de relais.

Lorsqu'il s'agit d'un patient passant d'une héparine à un traitement par AOD, seuls les signes cliniques sont à surveiller. En revanche, lorsqu'il s'agit de la situation inverse, la surveillance classique pour les traitements hépariniques est à effectuer (numération plaquettaire, activité anti-Xa, TCA, Cl. Créatinine).

c. Relais AVK /AOD ³⁷

Enfin, il existe également des relais entre les traitements AVK et AOD. En effet, lorsqu'un patient doit passer d'un traitement AVK à un AOD, il faut : arrêter le traitement AVK, réaliser un INR 1 fois par jour, puis débiter l'AOD uniquement lorsque l'INR est < 2 pour le Dabigatran et l'Apixaban et inférieur à 3 pour le Rivaroxaban.

Lorsque l'indication est une TVP ou en embolie pulmonaire, il faut le débiter lorsque l'INR est $\leq 2,5$ pour le Rivaroxaban et l'Apixaban. Une fois que le patient a commencé son traitement AOD, seule une surveillance clinique s'impose.

Il est également possible de faire le relais inverse. Si le patient est sous Rivaroxaban ou Apixaban, il faut débiter l'AVK sans interrompre la prise de l'AOD (1^{er} jour : J1), un INR à J3 juste avant la prise d'AOD est à réaliser (soit minimum 2 jours de co-prescription des traitements). Dès que l'INR du patient est ≥ 2 , le patient peut arrêter son AOD car le traitement AVK est dans la zone thérapeutique. Il faut par la suite surveiller l'INR 24 heures après l'arrêt de l'AOD.

En revanche, lorsque le patient passe du Dabigatran à un traitement AVK, il faut maintenir les deux traitements associés puis arrêter l'AOD lorsqu'à J3, la Cl. Créatinine du patient est entre 30 et 49 ml/min (soit à 2 jours de co-prescription de Dabigatran/AVK) et à J4 si elle est ≥ 50 ml/min (soit à 3 jours de co-prescription de Dabigatran/AVK). Il faut ensuite, surveiller l'INR 2 jours après la dernière prise de Dabigatran puis les autres contrôles biologiques de l'INR des patients sous AVK.

6. Gestion des oublis de prises

Premièrement, il faut que le patient comprenne comment agir en cas d'oubli de prise selon le traitement anticoagulant qu'il prend et sa posologie. Cela est dépendant de chaque molécule et de leur paramètre PK.

Une règle est toujours applicable pour les traitements anticoagulants : il ne faut jamais doubler une prise pour compenser une dose oubliée.

Par exemple, l'action des AOD est très sensible à l'oubli de prise du fait de leur courte demi-vie.

Pour l'Apixaban (en général pris 2 fois par jour) : en cas de dose oubliée, celle-ci doit être prise dès que le patient s'en rend compte, puis la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle et le traitement est poursuivi normalement. Par contre, pour le Dabigatran, la dose oubliée peut être prise si l'oubli est constaté dans les 6 heures précédant la prise suivante, s'il est constaté après, la dose ne doit pas être prise, le patient ne prend que la seconde dose.

En ce qui concerne le Rivaroxaban et l'Edoxaban, le comprimé oublié doit être pris immédiatement, et le traitement doit continuer normalement le lendemain, avec la dose prescrite ²⁶.

Pour les AVK, si la dose est oubliée dans les 8 heures suivant l'heure habituelle de prise, le patient peut prendre cette dose. Au-delà de ce délai, il est préférable de sauter cette dose et de prendre la suivante à l'heure normale le jour suivant. Il ne faut jamais prendre la dose oubliée et reprendre le traitement habituel le soir, sinon le patient double la dose et le risque hémorragique est assuré.

Il est conseillé au patient de penser à noter cet oubli dans le carnet de suivi et à informer le médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient un peu avant une prise de sang).

Pour les héparines, il faut appliquer la règle valable pour tous les médicaments en cas d'oubli de dose. Si elle est administrée une fois par jour, le patient peut s'injecter sa dose si l'oubli est remarqué dans les 12h après l'heure habituelle d'administration. Si l'oubli est remarqué plus de 12h après l'heure habituelle de prise, il ne faut surtout pas doubler la dose et donc attendre l'heure habituelle suivante pour s'injecter la dose. Si le traitement, est injecté deux fois par jour, la même règle s'appliquera mais avec un délai de 6h.

Il arrive fréquemment que le patient doute d'avoir pris une dose. Afin d'éviter cette incertitude, l'usage d'un pilulier est recommandé, surtout si l'emballage initial ne comporte pas de repères journaliers.

Cette notion d'oubli de prise est également très importante à aborder avec les patients sportifs sous anti-coagulants notamment en cas de voyage impliquant des décalages horaires ou des emplois du temps très chargés où il faut une adaptation des moments de prise des traitements.

V/ Accompagnement du patient sous anticoagulants

1. L'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)

Les patients sous traitement anticoagulant sont encouragés à suivre un programme d'ETP. L'ETP est un processus d'accompagnement visant à aider les patients à mieux comprendre et gérer leur maladie, à adopter des comportements favorables à leur santé et à participer activement à leur traitement. Les objectifs principaux de l'ETP sont :

- Améliorer la compréhension de la maladie : fournir au patient des informations sur sa maladie (causes, symptômes, évolution, traitements) pour qu'il puisse mieux comprendre son état de santé.
- Renforcer l'autonomie du patient : aider le patient à devenir acteur de sa maladie en lui permettant de mieux gérer son quotidien, ses traitements et les complications potentielles de sa maladie.
- Optimiser l'adhésion au traitement : expliquer l'importance des traitements prescrits et favoriser la conformité aux traitements afin de prévenir les complications et améliorer les résultats cliniques.
- Promouvoir des comportements de santé positifs : encourager le patient à adopter des habitudes de vie saines (alimentation équilibrée, activité physique, gestion du stress, etc...) pour améliorer sa qualité de vie et prévenir les complications.
- Accompagner la gestion des émotions : soutenir le patient dans la gestion des aspects psychologiques de la maladie (peur, anxiété, dépression) en lui offrant des outils lui permettant d'affronter sa pathologie.
- Favoriser l'interaction avec les professionnels de santé : développer une relation de partenariat entre le patient et les professionnels de santé pour améliorer la communication, poser des questions, et prendre des décisions éclairées concernant les soins.

L'objectif ultime de l'ETP est de rendre le patient plus impliqué et mieux préparé à gérer sa maladie au quotidien, dans le but d'améliorer son bien-être général et sa qualité de vie.

Par exemple, pour les patients sous AVK, il y a 7 règles d'or :

- Respecter les doses et les prises,
- Faire régulièrement l'INR,
- Signaler à tout professionnel de santé que l'on prend un AVK,
- Reconnaître les signes de saignements et contacter rapidement un médecin le cas échéant,
- Remplir régulièrement le carnet de suivi,
- Avoir une alimentation équilibrée et régulière,
- Demander un avis avant toute prise de médicaments, tout soin dentaire, pédicure etc...

Certaines de ces règles sont bien sûr à appliquer avec tous les traitements comme pour l'alimentation, contacter un médecin si saignement ou encore respecter les posologies. Durant ces programmes d'ETP, le but est d'apprendre tout cela au patient.

2. Les entretiens pharmaceutiques

Le pharmacien d'officine a la possibilité d'organiser des actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique. Il peut réaliser des entretiens pharmaceutiques à condition d'y être formé. Selon la convention pharmaceutique, plusieurs types d'entretiens pharmaceutiques sont spécifiquement prévus dont ceux concernant les patients traités par anticoagulants oraux (AVK ou AOD).

Ces entretiens sont pris en charge par l'Assurance Maladie et s'adressent à des patients majeurs suivant un traitement anticoagulant oral pour une durée supérieure ou égale à 6 mois. L'accompagnement comprend :

- Un entretien d'évaluation : les pharmaciens recueillent des informations principales sur le patient et identifie des axes d'accompagnement,
- Un entretien thématique : les pharmaciens effectuent un suivi adapté au besoin.

Durant l'année d'inclusion, il faut effectuer un entretien d'évaluation et deux entretiens thématiques (surveillance biologique, effets indésirables, observance, vie quotidienne et alimentation) puis il faut au moins réaliser deux entretiens thématiques les années suivantes.

3. Alimentation et phytothérapie

L'intérêt croissant pour les médecines "naturelles" ou la phytothérapie peut amener certains patients sous traitement antiagrégants ou anticoagulants à consommer des plantes, en pensant que "c'est bio, donc sans danger".

Il est important de rappeler que de nombreux médicaments puissants proviennent à l'origine des plantes, tels que l'aspirine du Saule Blanc, la digoxine de la Digitale, la quinine du Quinquina, la morphine de l'Opium, les taxoïdes de l'If, le cyanure des noyaux de certains fruits, ou encore les curares issus des Lianes.

Certaines plantes et aliments d'origine végétale, notamment des légumes, peuvent influencer l'agrégation plaquettaire et/ou la coagulation, et potentiellement interagir avec des médicaments antiagrégants ou anticoagulants.

Les principaux végétaux diminuant l'agrégation plaquettaire avec un risque bien établi sont : la Camomille, le Gingembre, le Saule blanc et le Millepertuis. Certains présente un risque restant à confirmer, il s'agit de la Chirette verte, le Curcuma, le Ginkgo, le Marronnier d'Inde, le Quinquina et la Vigne rouge. Ces plantes sont composées d'alcaloïdes, xanthonnes, coumarines, anthraquinones, flavonoïdes, stilbènes et naphthalène qui perturbent l'agrégation plaquettaire.

Il est par exemple important pour les pharmaciens de connaître l'action inductrice sur les CYP3A4 du Millepertuis qui réduira l'action des AVK, des AOD en accélérant leur métabolisme.

Le Mélilot qui est riche en coumarine peut être un puissant anticoagulant notamment si la plante est mal conservée. Il en est de même pour la Cannelle et la fève de Tonka parfois utilisée en cuisine et en huiles essentielles. Enfin, la Reine des Près ainsi que le Ginseng sont elles aussi déconseillées chez les patients traités par anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires ou encore AINS tout comme les plantes précédemment citées.

Certains aliments ont aussi une action sur l'agrégation plaquettaire : le plus connu est l'ail. Il y a également l'ail des ours, l'arachide, le cacao, le café, le kiwi (si 2 à 3 fruits par jour), les oignons, les tomates et les aliments riches en acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6.

Les régimes riches en polyphénols dont le régime méditerranéen recommandé chez les patients à risques cardiovasculaire diminuent eux aussi l'agrégation plaquettaire et augmentent donc le risque de saignement.

Enfin, les patients sous traitement AVK doivent avoir une vigilance accrue sur leur alimentation. En effet, certains aliments sont riches en vitamine K et peuvent ainsi interagir avec ces traitements. Il s'agit des choux, épinards, navets, brocolis, laitue, le foie, les cuisses de poulets, la viande de bœuf, de volaille, les kiwis, les avocats, les fraies, les raisins... Le patient ne doit évidemment pas arrêter définitivement de manger ces aliments mais il doit les consommer avec modération ou diminuer sa consommation si elle était forte surtout en début de traitement. La consommation excessive de ces aliments riches en vitamine K peut provoquer une diminution de l'effet anticoagulant des traitements AVK et donc augmenter le risque de la formation d'un thrombus.

Par exemple, certains compléments alimentaires pouvant être pris par les athlètes à base d'huile de soja peuvent interagir avec la Warfarine car le soja est riche en vitamine K.

Pour conclure, les patients sous traitement AAP ou anticoagulants doivent être informés des risques liés à la consommation de certaines plantes ou aliments, qui peuvent soit augmenter, soit diminuer l'effet du traitement. Lors de l'instauration d'un traitement, si un traitement AAP ou anticoagulant semble déséquilibré, ou en présence de signes cliniques de saignements inhabituels, il est important de s'enquérir de la consommation de plantes, du régime alimentaire spécifique du patient ainsi que son éventuelle consommation de compléments alimentaires, tout en vérifiant son observance.

4. Activité Physique

Dans un premier temps, il est important pour tout patient étant sous traitement anticoagulant d'informer son médecin traitant de la moindre activité physique pratiquée. Effectivement, l'activité physique est importante pour maintenir une bonne santé mais peut avoir des effets sur la dose d'anticoagulant à prendre.

Il y a plusieurs façons de rester actif lorsque l'on prend des anticoagulants. Par exemple, la pratique régulière du vélo favorise l'endurance et l'apport en oxygène cependant les randonnées exigeantes en montagnes sur terrain accidenté ne sont pas recommandées chez ces patients en raison du risque de blessures et donc d'hémorragie. La randonnée favorise la circulation sanguine mais le patient doit également être vigilant sur l'altitude et sur le risque de blessures ou de chute sur le terrain.

Le patient doit faire attention aux sports à risques comme les sports de contacts ou à haut risque de blessures, de chutes (sports de combats, hockey sur glace, le football, la gymnastique...)¹⁰ où le risque hémorragique est élevé. Certains peuvent lui être interdits par le médecin traitant si le risque est estimé trop dangereux.

En temps normal, même pour le patient ne pratiquant pas de sport spécifique, il lui sera expliqué lors de l'instauration du traitement, de faire attention ne serait-ce que lorsqu'il se cogne dans la vie quotidienne.

5. Reconnaître les signes de saignements

Chez les patients traités par anticoagulants, notamment les sportifs, il est important de connaître et de reconnaître précocement les signes d'hémorragie afin de limiter le risque de complications. La localisation et la gravité des saignements peuvent être variables.

Les principaux signes cliniques évocateurs de saignement visible incluent : les saignements des muqueuses (buccale, nasale, oculaire), l'hématurie (présence de sang dans les urines), les hémorragies digestives (présence de sang dans les selles), les ecchymoses et hématomes cutanés, les métrorragies (saignements vaginaux anormaux) ainsi que l'hémoptysie (expectorations sanglantes).

Les patients doivent également être attentifs à l'apparition de signes systémiques pouvant évoquer une anémie aiguë ou une hémorragie importante, tels que des palpitations, une pâleur cutanéomuqueuse, une asthénie marquée, des vertiges ou des pertes de connaissance, une hypotension artérielle, une tachypnée, ainsi qu'une confusion ou une altération de l'état de conscience.

VI/ Le sport et les anticoagulants

1. Les indications des anticoagulants chez les sportifs et mécanismes physiopathologiques

Les principales indications de la prise d'anticoagulants chez les athlètes retrouvées sont : la TEV, la FA, les maladies coronariennes et la présence d'une anomalie de l'hémostase.

a. La Thrombo-Embolie Veineuse (TEV)¹²

Les athlètes ont physiologiquement un profil présentant plus de facteurs de risques à différentes pathologies cardiovasculaires notamment la TEV.

On y retrouve :

- **Une stase veineuse** : elle peut être provoquée par des bradycardies et des hypotensions (lorsque le débit sanguin est réduit, il y a risque d'accumulation du sang), une aggravation par la compression du système veineux par les muscles hypertrophiés (syndrome de compression de la veine poplitée chez les cyclistes, de la veine iliaque (Syndrome de May-Thurner)), une longueur des jambes plus grande que la population générale (exemples : chez les basketteurs, la pratique du saut en longueur, du saut en hauteur, chez les coureurs) et les longs vols en avion avec une période d'immobilité conséquente.
- **Des lésions endothéliales** : qui sont causées par des chirurgies des membres inférieurs effectuées ou des blessures (lésions tendino-ligamentaires) entraînant en plus une période d'immobilisation prolongée (autre facteur de risque de la TEV). Elles peuvent aussi être provoquées par un syndrome de Paget-Schroetter : il s'agit d'une thrombose des membres supérieurs retrouvée dans les sports impliquant des mouvements répétitifs des bras (rameurs, haltérophilie, nageurs, gymnastes, le baseball...) dans lesquels il est possible de provoquer des microtraumatismes de la veine axillaire sous clavière.

- **Un état d'hypercoagulabilité** avec parfois des déshydratations causées par un apport hydrique insuffisant, l'utilisation de contraceptifs oraux utilisés pour contrôler les naissances, provoquer ou gérer les aménorrhées, des entraînements en haute altitude (environnement hypoxique provoquant la stimulation de la libération rénale d'Erythropoïétine (EPO) et donc provoquant une augmentation de l'hémoglobine) et l'utilisation d'EPO ou la prise de stéroïdes anabolisants comme améliorateur de performance.

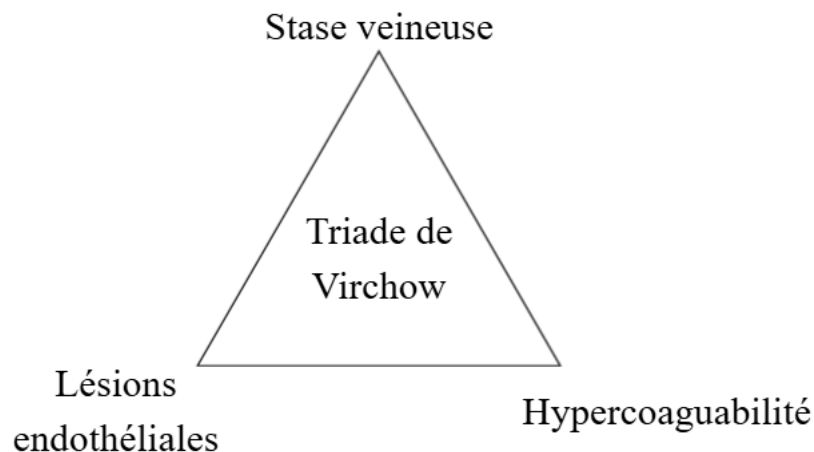


Figure 8 : Schéma de la Triade de Virchow

De nombreux athlètes sont amenés à s'entraîner ou à séjourner en haute altitude dans le but d'améliorer leurs performances physiques. Toutefois, cette exposition pourrait également être associée à une augmentation du risque de TVP.

En effet, la diminution de la pression partielle en oxygène observée en haute altitude induit une hypoxie relative susceptible de favoriser la thrombogénèse par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes impliqués dans la triade de Virchow. L'hypoxie peut notamment entraîner une dysfonction endothéliale, une augmentation de la viscosité sanguine ainsi qu'une activation de certains mécanismes de coagulation. Par ailleurs, l'augmentation de la fréquence respiratoire et les phénomènes de déshydratation fréquemment observés en altitude favorisent l'hémoconcentration. Lors d'expositions prolongées, l'adaptation physiologique à l'hypoxie peut également conduire à une polyglobulie, contribuant à majorer davantage la viscosité sanguine.

Ces différents mécanismes pourraient expliquer l'association observée entre l'exposition à la haute altitude et l'augmentation du risque thromboembolique chez certains patients présentant déjà des facteurs de risque additionnels, notamment dans un contexte traumatique ou postopératoire. Plusieurs situations fréquemment rencontrées chez les sportifs, telles que les fractures du plateau tibial, les fractures de l'anneau pelvien, les réparations arthroscopiques de la coiffe des rotateurs ou d'autres traumatismes ostéoarticulaires nécessitant une immobilisation, sont elles-mêmes reconnues comme des facteurs favorisant la survenue d'une TVP. L'association de ces facteurs liés à la pratique sportive et de l'exposition à la haute altitude pourrait ainsi contribuer à majorer le risque thromboembolique chez certains athlètes. Ces observations soulignent l'intérêt d'une vigilance particulière dans cette population et suggèrent que des stratégies de dépistage ou de prophylaxie adaptées pourraient être envisagées chez les patients à risque, notamment dans les centres de traumatologie ou les structures d'entraînement situés en haute altitude. ³⁸.

b. Thrombose veineuse et contraception

Chez les sportives, le recours à une contraception est fréquent, notamment afin de maîtriser le calendrier des grossesses au cours de la carrière sportive, mais également pour des raisons de confort ou de gestion du cycle menstruel. Ces patientes sont déjà exposées à certains facteurs susceptibles de favoriser les événements thromboemboliques, tels que les déplacements prolongés lors de compétitions, notamment les voyages de longue durée en avion, ou encore les périodes d'immobilisation consécutives à une blessure. L'ajout d'une contraception hormonale peut alors majorer ce risque dans certaines situations.

Les contraceptifs associés à une augmentation du risque de TVP et d'embolie pulmonaire sont principalement les contraceptifs oestroprogestatifs, en particulier ceux contenant des progestatifs de troisième ou quatrième génération (Miness®, Minulet®, Jasminelle®, Diane 35®). Leur effet prothrombotique est principalement lié à la présence d'un œstrogène, le plus souvent l'éthinylestradiol, qui induit une augmentation de certains facteurs de coagulation, une diminution des mécanismes anticoagulants naturels et une majoration de l'agrégation plaquettaire. Le risque thromboembolique résulte ainsi principalement de l'association entre l'œstrogène et le progestatif.

Avant toute prescription d'une contraception oestroprogestative, une évaluation rigoureuse des facteurs de risque thromboembolique veineux et artériels doit être réalisée.

Ces contraceptifs sont notamment contre-indiqués chez les patientes présentant des antécédents personnels ou familiaux de maladie thromboembolique, ainsi que dans certaines situations à haut risque cardiovasculaire.

Cette augmentation du risque thrombotique concerne également les autres contraceptifs combinés contenant de l'éthinylestradiol, tels que les patchs contraceptifs (EvraPatch®) et les anneaux vaginaux (Nuvaring®). Leur mécanisme d'action est similaire à celui des contraceptifs oraux oestroprogestatifs et leur risque thromboembolique est comparable, voire légèrement supérieur selon certaines données, en raison d'une exposition systémique prolongée aux hormones.

À l'inverse, plusieurs méthodes contraceptives sont associées à un faible risque thrombotique, voire à l'absence de risque thrombotique significatif :

- Les contraceptions progestatives seules, telles que les pilules microprogestatives ou les implants contraceptifs. Contrairement aux contraceptifs oestroprogestatifs, elles ne sont pas associées à une augmentation significative du risque de thrombose veineuse.
- Les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre, qui ne contiennent aucune hormone et ne sont donc pas associés à un risque thromboembolique accru.
- Les dispositifs intra-utérins hormonaux au lévonorgestrel, qui délivrent le progestatif principalement au niveau local. En raison de leur faible diffusion systémique, ils présentent un risque thrombotique très faible, voire négligeable.

Chez les sportives présentant des facteurs de risque thromboembolique ou nécessitant un traitement anticoagulant, ces méthodes contraceptives constituent généralement des alternatives plus sûres et doivent être privilégiées après une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

c. Impact sur l'hémostase ¹²

L'activité physique exerce des effets complexes sur le système hémostatique. L'exercice entraîne notamment une augmentation du nombre de plaquettes circulantes ainsi qu'une majoration de leur activation, dont l'importance varie en fonction de l'intensité de l'effort. Par ailleurs, une élévation des concentrations du facteur von Willebrand et du facteur VIII a été observée après l'exercice, indépendamment de son intensité.

L'activité physique influence également le système fibrinolytique. Chez les individus entraînés, une augmentation de la fibrinolyse est généralement observée, particulièrement à la suite d'exercices brefs et intenses. Ces adaptations physiologiques traduisent l'existence d'un équilibre dynamique entre les mécanismes prothrombotiques et fibrinolytiques induits par l'effort.

Dans certaines situations, les modifications de l'hémostase associées à l'activité physique peuvent contribuer à la survenue d'événements thromboemboliques ou révéler des pathologies cardiovasculaires sous-jacentes nécessitant un traitement anticoagulant.

d. Fibrillation Auriculaire (FA)

La FA reste l'arythmie la plus fréquente dans le monde. Elle peut être classée en formes paroxystique, persistante ou permanente. Elle survient principalement chez les personnes âgées et est souvent secondaire à des anomalies cardiaques telles que l'HTA, les valvulopathies, l'insuffisance cardiaque, la cardiopathie ischémique ou d'autres cardiomyopathies.

Plusieurs études ont démontré que la prévalence de la FA chez les athlètes est 2 à 10 fois plus élevée que dans la population générale⁴. Elle est également 2 à 10 fois plus fréquente chez les athlètes d'endurance de haute intensité que chez les individus sédentaires³⁹. Ces travaux suggèrent par ailleurs que la survenue de la FA chez les athlètes est associée à plusieurs facteurs, notamment l'âge, le type d'activité pratiquée, son volume (exprimé en heures d'entraînement) ainsi que l'intensité et la durée de la pratique au cours de la vie^{16 39 40}.

Concernant les différences liées au sexe, les données disponibles demeurent limitées. Une étude menée en 2011, incluant 61 athlètes féminines et 61 athlètes masculins présentant un niveau d'entraînement comparable, a montré chez les hommes un remodelage ventriculaire plus marqué ainsi qu'une altération de la fonction diastolique. Toutefois, la littérature sur cette thématique reste encore peu abondante.⁴¹

Chez les sportifs d'endurance, l'interaction de trois facteurs, décrite dans le cadre du triangle de Coumel, pourrait expliquer la survenue de la FA :

- **Un modulateur autonome** : chez les athlètes, une modification du système nerveux autonome est observée, avec une augmentation du tonus vagal, parfois persistante plusieurs années après une activité sportive intensive. Cette augmentation entraîne une hétérogénéité des périodes réfractaires auriculaires, favorisant l'apparition d'arythmies. Par ailleurs, l'alternance entre épisodes de bradycardie et de tachycardie peut contribuer à une variabilité du rythme cardiaque.
- **Une surcharge hémodynamique** : l'augmentation du débit cardiaque et de la pression artérielle lors de l'effort entraîne une surcharge chronique, responsable de remaniements structurels, notamment une dilatation des oreillettes. Ces modifications favorisent la création de substrats arythmogènes liés à des microtraumatismes répétés, à des phénomènes inflammatoires et à des processus de fibrose. En effet, l'exercice régulier peut induire une inflammation systémique chronique, susceptible de contribuer au remodelage électrique auriculaire.⁴².
- **Une activité ectopique atriale accrue** : en particulier au niveau des veines pulmonaires, elle constitue un facteur déclenchant potentiel de la FA.

Par ailleurs, des anomalies électrolytiques peuvent être observées chez les athlètes soumis à un exercice intense et prolongé, et pourraient également contribuer à la survenue de troubles du rythme supraventriculaires. Lors d'un effort physique important, la consommation accrue d'oxygène et les contractions musculaires répétées peuvent entraîner des modifications hydriques, une déshydratation relative, des variations du pH ainsi qu'une déplétion électrolytique. Ces déséquilibres biochimiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'arythmies supraventriculaires, dont la fibrillation atriale⁴³.

Il existe ainsi une relation complexe entre l'exercice physique et la FA. Les données actuelles suggèrent qu'un mode de vie physiquement actif et une bonne condition physique sont globalement associés à une diminution du risque de fibrillation atriale. Toutefois, cet effet protecteur ne semble pas s'étendre aux individus pratiquant des activités d'endurance à des volumes excédant les recommandations habituelles. En effet, certaines disciplines d'endurance telles que le ski de fond, la course d'orientation, le marathon ou le cyclisme sont associées à une augmentation du risque de FA. À l'inverse, aucune donnée robuste ne suggère

une augmentation du risque chez les athlètes ne pratiquant pas de sports d'endurance. Cette différence pourrait s'expliquer, au moins en partie, par les exigences d'entraînement particulièrement élevées propres aux sports d'endurance, impliquant des durées d'exercice prolongées et un stress hémodynamique chronique accru sur le système cardiovasculaire.

e. Maladies coronariennes ¹⁰

Les athlètes ne sont pas exempts de coronaropathies. Il s'agit d'ailleurs d'une cause fréquente de mort cardiaque subite liée à l'exercice chez les sportifs de plus de 35 ans. Une coexistence entre coronaropathie et fibrillation atriale (FA) peut parfois être observée chez ces individus ; il s'agit de deux affections parmi les plus fréquemment rencontrées chez les athlètes d'âge avancé. Dans le cadre des sports d'endurance, plusieurs études ont mis en évidence que, chez les individus les plus actifs, il existe une augmentation du risque de calcification des artères coronaires ainsi que de coronaropathie athéroscléreuse subclinique. La littérature rapporte en effet une prévalence plus élevée de calcifications coronariennes chez les sujets très actifs comparativement aux individus moins actifs. Ce constat s'inscrit dans le cadre du « paradoxe de l'athlète d'endurance », selon lequel une activité physique intense et prolongée, bien qu'associée de manière globale à une réduction du risque cardiovasculaire, pourrait être associée chez certains individus à des adaptations cardiovasculaires particulières. Parmi celles-ci figurent notamment une prévalence accrue de calcifications coronariennes, dont la signification clinique reste discutée. En effet, certaines données suggèrent que ces calcifications pourraient correspondre à des plaques plus stables, riches en calcium et moins susceptibles de rupture, ce qui pourrait limiter le risque d'événements aigus. À l'inverse, d'autres travaux soulignent une possible augmentation du remodelage artériel et de la charge athéroscléreuse chez les sportifs d'endurance de très haut niveau, sans que cela ne se traduise nécessairement par une augmentation proportionnelle des événements cliniques. Ainsi, bien que les sports d'endurance soient globalement protecteurs sur le plan cardiovasculaire, leur impact sur la santé coronarienne à très long terme reste complexe et encore débattu, justifiant la poursuite des recherches dans ce domaine. ^{44 45}.

f. La thrombophilie

La thrombophilie correspond à une anomalie de l'hémostase, d'origine génétique ou acquise, qui augmente la susceptibilité à la survenue d'une maladie thromboembolique veineuse. Ces troubles favorisent ainsi le développement de thromboses au sein du réseau veineux.

On distingue plusieurs anomalies génétiques responsables d'une prédisposition à la thrombose veineuse, regroupées sous le terme de thrombophilies constitutionnelles. Parmi elles figurent :

- des déficits en inhibiteurs naturels de la coagulation, tels que l'antithrombine, la protéine C et la protéine S ;
- des anomalies quantitatives ou qualitatives de l'antithrombine, entraînant une diminution de son activité et favorisant la formation de thrombus ;
- des mutations génétiques fréquentes, notamment la mutation du facteur V Leiden, responsable d'une résistance à la protéine C activée, ainsi que les mutations du gène du facteur II (prothrombine). Ces anomalies constituent les formes les plus couramment rencontrées.

Par ailleurs, il existe des formes de thrombophilie acquise, notamment le syndrome des antiphospholipides, caractérisé par la présence persistante d'anticorps antiphospholipides. Ces anticorps sont associés à un risque accru de thrombose veineuse et/ou artérielle lorsqu'ils sont retrouvés de manière persistante, confirmée à au moins 12 semaines d'intervalle.

La réalisation d'un bilan de thrombophilie peut alors être indiquée. Celui-ci repose sur la recherche d'anticorps antiphospholipides, l'identification des mutations des facteurs V et II, ainsi que sur le dosage des principaux inhibiteurs naturels de la coagulation (antithrombine, protéine C et protéine S).

Ces examens sont principalement indiqués chez les patients jeunes ayant présenté un épisode de thrombose veineuse, ainsi que chez les sujets présentant des antécédents familiaux de MTEV. Ils concernent également les patients ayant développé des thromboses dans des localisations inhabituelles (cérébrale, hépatique, mésentérique ou portale).

La réalisation de ces bilans nécessite le recueil d'un consentement éclairé du patient et doit être effectuée dans des conditions appropriées, selon les recommandations en vigueur et dans des laboratoires autorisés.

Les déficits en antithrombine constituent des anomalies relativement rares. Chez les patients ayant présenté une thrombose veineuse, la recherche d'un déficit en antithrombine met en évidence cette anomalie dans environ 1 % des cas.

Chez les patients porteurs d'une mutation du facteur V de la coagulation, le site de clivage normalement reconnu par la protéine C activée est altéré : une substitution d'une arginine par une glutamine modifie cette région fonctionnelle. En conséquence, la protéine C activée ne peut plus inactiver efficacement le facteur V, entraînant une diminution de sa dégradation. Cette anomalie, appelée mutation du facteur V Leiden, est responsable d'une résistance à la protéine C activée.

Cette mutation est le plus souvent retrouvée à l'état hétérozygote, impliquant un seul allèle muté du gène du facteur V. Chez les patients ayant présenté une thrombose veineuse profonde, elle est retrouvée dans environ 20 à 30 % des cas. Il s'agit d'une transmission autosomique dominante à pénétrance variable, une seule copie mutée étant suffisante pour augmenter le risque thrombotique. Chez les individus homozygotes, porteurs de deux allèles mutés, l'âge moyen de survenue de la première thrombose veineuse dans la population générale est estimé à environ 29 ans. La distinction entre les formes hétérozygotes et homozygotes repose sur la réalisation d'un génotypage.

La mutation du facteur II, identifiée en 1996, correspond également à une transmission autosomique dominante. Il s'agit d'une mutation localisée dans une région non codante du gène (variant 20210G>A), entraînant une augmentation de la stabilité de l'ARNm et, par conséquent, une élévation de la synthèse de prothrombine (facteur II). Les porteurs hétérozygotes représentent environ 2 % de la population générale.

La mise en évidence d'une anomalie de thrombophilie permet d'évaluer le risque de récurrence thromboembolique. Un premier épisode de thrombose veineuse expose en effet à un risque de récurrence significatif, notamment en présence d'une thrombophilie sous-jacente. Par ailleurs, chez les sportifs, certains facteurs liés au mode de vie (déshydratation, immobilisation relative, traumatismes, voyages prolongés) peuvent majorer ce risque en présence d'une anomalie génétique préexistante.

Ainsi, la prise en compte de ces facteurs est importante dans la prise en charge personnalisée des patients sportifs, avec une réflexion sur l'indication éventuelle d'un bilan de thrombophilie et sur les mesures de prévention adaptées.

Chez un patient jeune ayant présenté une thrombose veineuse postopératoire, notamment dans un contexte d'immobilisation prolongée, la survenue d'une nouvelle situation à risque thromboembolique — telle qu'une intervention chirurgicale avec immobilisation plâtrée ou une grossesse — justifie une prise en charge préventive adaptée. Dans ces situations, une prophylaxie anticoagulante est généralement indiquée afin de réduire le risque de récurrence thromboembolique. Cette situation est particulièrement pertinente chez les sportifs, qui sont exposés de manière régulière à des traumatismes, des interventions chirurgicales orthopédiques et des périodes d'immobilisation, constituant autant de facteurs de risque favorisant la survenue de nouveaux événements thromboemboliques.

2. Les sports à risques hémorragiques

Lorsque les sportifs sont traités par anticoagulants, leur pratique sportive peut les exposer à un risque hémorragique accru. En effet, le principal risque chez les patients anticoagulés est la survenue de saignements secondaires à des chutes, des collisions ou des traumatismes, événements dont la fréquence est augmentée dans le cadre de certaines activités sportives.

Les recommandations actuelles indiquent que les athlètes sous traitement anticoagulant devraient voir leur participation aux sports de compétition à fort impact limitée. Parmi les disciplines les plus à risque figurent le football américain, le hockey sur glace, le football, le basketball et la crosse. Ces sports de contact sont associés à un risque hémorragique accru, en particulier chez les jeunes athlètes.⁴⁶

Les sportifs de plus de 35 ans pratiquent également fréquemment des activités comportant un risque traumatique non négligeable, telles que le cyclisme, le ski ou les sports de combat.

Chandran et al. ont évalué les taux de commotions cérébrales en fonction de l'exposition sportive, classant différentes disciplines du plus faible au plus élevé. Leurs résultats mettent en évidence une association entre le type de sport pratiqué et l'incidence des commotions cérébrales. Ces données peuvent contribuer à orienter la réflexion clinique concernant l'indication et la gestion des traitements anticoagulants chez les athlètes.¹⁰

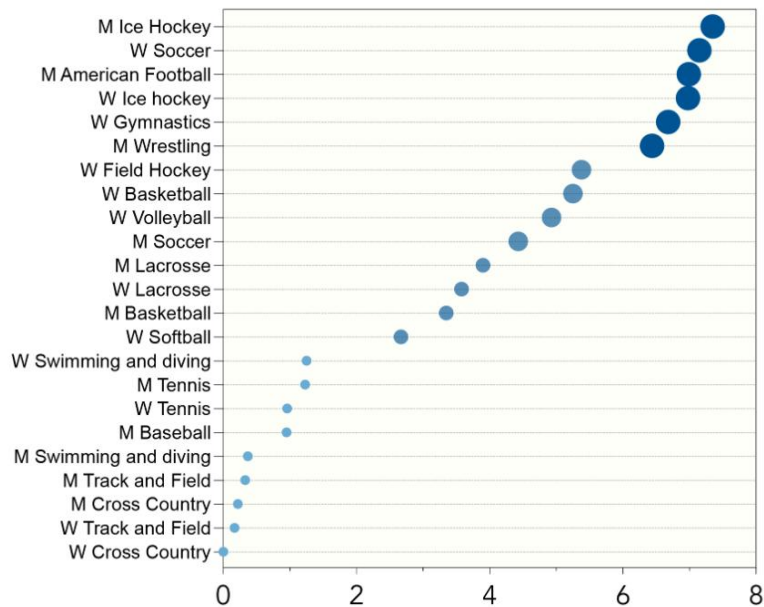


Figure 9 : Taux de commotions cérébrales dans les sports de la NCAA (National Collegiate Athletic Association) par catégorie de sport ¹⁰.

Le risque hémorragique est à évaluer avec beaucoup plus de pertinence dans les sports de contact.



Figure 10 : Classification des sports à risque de contacts ⁴⁷.

Une classification des sports établie par des pédiatres spécialisés dans la prise en charge de l'hémophilie, en collaboration avec la National Hemophilia Foundation aux États-Unis, s'appuie notamment sur une étude australienne incluant 304 patients hémophiles. Cette classification a permis d'évaluer le risque hémorragique associé aux différentes disciplines sportives.

Lowest NHF rating 1-1.5	Moderate NHF rating 1.5-2	Moderate to high NHF rating 2-2.5	Highest NHF rating 2.5-3
Aquatic exercise	Bowling	Baseball ^a	BMX racing
Archery	Diving, recreational	Basketball ^a	Boxing
Frisbee	Flag/touch football	Bicycling ^b	Diving, competitive
Golf	Frisbee, golf	Cheerleading ^a	Gymnastics ^c
Rowing	Rock climbing, indoor	Frisbee, ultimate	Hockey, field and ice
Snorkeling	Running/jogging	Horseback riding ^a	Martial arts ^c
Swimming	Skiing, cross-country	Mountain biking	Motorcycle/motocross
Tai Chi	Tennis	Scuba diving	Lacrosse
Tee-ball	Yoga	Skateboarding ^a	Power lifting
		Skating, ice ^a	Rodeo
		Skiing, downhill	Rugby
		Skiing, water	Snowmobiling
		Snowboarding	Soccer ^c
		Softball ^a	Tackle football
		Surfing	Trampoline
		Track and field	Wrestling
		Racquetball	
		Volleyball	
		Water polo	

Broderick et al JAMA 2012 ;308:1452-59
A propos de 304 patients hémophiles

Figure 11 : Classification des sports à risques hémorragiques chez des patients hémophiles

47.

Le score ATRIA ainsi que le score HAS-BLED sont également utilisés pour évaluer le risque hémorragique chez les patients sous anticoagulants. Toutefois, ces outils ne sont pas spécifiquement adaptés à la population sportive, ce qui constitue une limite importante dans le contexte de la prise en charge des athlètes sous anticoagulation.

Ces scores prennent en compte plusieurs facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, la consommation d'alcool, les antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), l'anémie et un âge supérieur ou égal à 65 ans. En conséquence, ils ne classent que rarement les sportifs dans des catégories à haut risque hémorragique, malgré l'exposition potentielle accrue aux traumatismes liés à leur activité.

HAS-BLED Criteria	Score	Total Score	Bleeds per 100 patient years
Hypertension	1	0	1.13
Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2	1	1.02
Stroke	1	2	1.58
Bleeding	1	3	3.74
Labile INRs	1	4	8.7
Elderly (> 65 years)	1	5	12.5
Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2		

SCORE HASBLED

Clinical characteristic	Score
Anemia ^a	3
Severe renal disease ^{ab}	3
Age > 75 years	2
Previous bleeding	1
Hypertension	1
Maximum score of 10	
Risk category	
Low	0-3
Intermediate	4
High	5-10

SCORE ATRIA

Notes: ^aHemoglobin < 13 g/dL in men and < 12 g/dL in women; ^{ab}estimated glomerular filtration rate, 30 mL/min or dialysis-dependent.

Figure 12 : Tableaux des scores HASBLED et ATRIA utilisés pour déterminer le risque hémorragique selon différents facteurs de risques 47.

3. Stratégie thérapeutique pour les athlètes sous anticoagulants

Pour gérer le traitement anticoagulant chez un athlète, une **approche personnalisée** est nécessaire afin d'équilibrer les risques et avantages en tenant compte de la pathologie et du sport spécifique. La clé principale de la prise en charge pour ces patients sera la mise en place d'un **plan de soin personnalisé avec une prise de décision partagée**.

Parfois, des études PD et PK individualisées sont menées pour mettre en place des thérapies anticoagulantes intermittentes, le plus souvent avec des HBPM ou des AOD, car ils ont des caractéristiques « marche rapide/ arrêt rapide ». Il y a également une variabilité interindividuelle large à prendre en compte lors de ces études, d'où la nécessité d'études personnalisées. En effet, tous les sportifs ne présenteront pas les mêmes caractéristiques physiologiques.

L'élaboration d'un schéma thérapeutique chez un athlète repose sur plusieurs paramètres ⁴⁸:

- Les caractéristiques PD et PK de l'anticoagulant chez ce dernier,
- La demi-vie du médicament,
- Le délai requis pour atteindre une concentration plasmatique considérée comme sécuritaire,
- La nature de l'activité sportive pratiquée et sa fréquence.

Plusieurs protocoles sont observés dans la littérature en fonction de la pathologie.

Par exemple, la prise en charge d'athlètes d'endurance souffrant d'une FA débute par une évaluation clinique, une anamnèse détaillée comprenant les antécédents sociaux, les canalopathies héréditaires et une probable utilisation de drogues illicites. Une échocardiographie et une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sont souvent réalisées pour évaluer une cardiopathie structurelle (cardiomyopathie dilatée, dysplasie ventriculaire, cardiomyopathie hypertrophique). Une surveillance ambulatoire est également nécessaire pour évaluer l'impact de la FA et ses symptômes. Par ailleurs, des épreuves d'effort peuvent être effectuées afin d'évaluer la fréquence de la FA au cours de l'exercice, ainsi que la capacité fonctionnelle du patient.

En complément d'une stratégie de surveillance de la fréquence cardiaque chez l'athlète d'endurance, la mise en place d'un traitement anticoagulant peut être envisagé en fonction du risque de survenu d'AVC.

L'évaluation du risque d'AVC repose sur le score CHA₂DS₂-VASc, lequel intègre l'insuffisance cardiaque congestive, l'HTA, l'âge (> 75 ans ou compris entre 65 et 74 ans), le diabète, les antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou de thrombo-embolie, la présence d'une maladie vasculaire, ainsi que la catégorie de sexe. Un score ≥ 2 constitue une indication à l'instauration d'un traitement anticoagulant chez l'athlète.

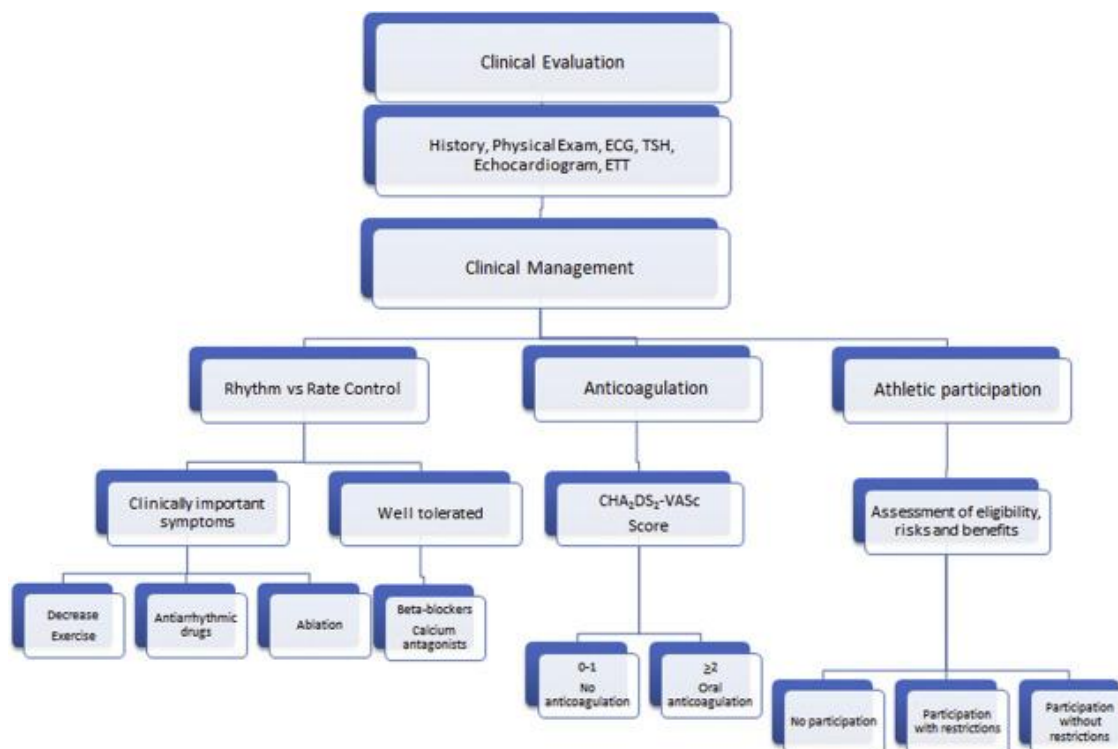


Figure 13 : Evaluation de la prise en charge de la FA chez l'athlète d'endurance ⁴⁹.

Dans le cadre du processus de prise de décision partagée, certains athlètes peuvent faire le choix de ne pas réduire la durée ni l'intensité de leur pratique sportive. Dans ce contexte, il apparaît approprié que les professionnels de santé respectent cette décision et envisagent, lorsque cela est possible, des alternatives thérapeutiques dans la prise en charge de la FA⁴⁹.

Dans le cadre du processus de prise de décision partagée, certains athlètes peuvent faire le choix de ne pas réduire la durée ni l'intensité de leur pratique sportive. Dans ce contexte, il apparaît approprié que les professionnels de santé respectent cette décision et envisagent, lorsque cela est possible, des alternatives thérapeutiques dans la prise en charge de la FA.

Par ailleurs, des stratégies d'adaptation du traitement en fonction du type de pratique sportive peuvent être envisagées. En cas de sport de contact, une interruption temporaire de l'anticoagulation peut être discutée afin de permettre l'entraînement ou la compétition, avec une reprise du traitement environ 24 heures après, en l'absence de traumatisme significatif.

Pour les sports sans contact, une interruption le jour de l'entraînement, suivie d'une reprise ultérieure dans la journée en l'absence de blessure, peut également être envisagée. Ces stratégies peuvent concerner aussi bien la FA que la TEV. Toutefois, la mise en place de telles adaptations nécessite une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice-risque par l'équipe médicale encadrant l'athlète. Il convient notamment d'apprécier si le risque hémorragique induit par la suspension temporaire du traitement reste supérieur à celui observé chez un athlète non anticoagulé pratiquant la même discipline.

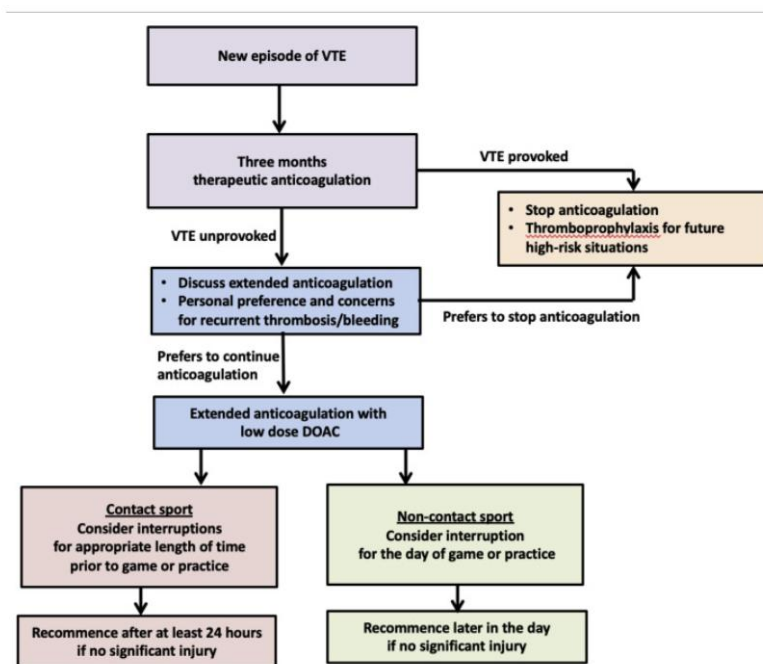


Figure 14 : Algorithmes pratiques pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse chez les sportifs. Adapté compte tenu des stratégies de dosage intermittent proposées par Moll et coll. et Nazha et al ¹².

Les propositions de schémas d'administration intermittente, issues des différentes données disponibles sur les traitements, doivent être adaptées à chaque patient dans le cadre d'une prise en charge individualisée. Plusieurs paramètres doivent être évalués, notamment les modifications d'absorption liées au type d'alimentation (par exemple : l'absorption du rivaroxaban est augmentée en présence d'aliments), les variations potentielles du métabolisme induites par des entraînements intenses, un IMC élevé en lien avec une musculature développée, la présence de règles abondantes chez les sportives, ainsi que l'utilisation concomitante d'AINS, connue pour augmenter le risque hémorragique⁴⁷.

La décision de reprise de l'anticoagulant après l'effort doit également être évaluée au cas par cas, idéalement avec l'avis d'un expert, et après une analyse approfondie des circonstances, notamment en cas de traumatisme. En effet, en présence d'un traumatisme, la reprise du traitement peut être différée afin de limiter le risque hémorragique⁴⁸.

Chez les jeunes athlètes (<18 ans), une étude menée à Boston a montré que la mise en place d'une anticoagulation individualisée guidée par la PK est réalisable⁵⁰. Cette approche est d'autant plus pertinente que, chez les jeunes, l'éviction de la pratique sportive peut entraîner des conséquences psychosociales importantes. Dans ce contexte, une démarche de décision partagée incluant le patient, sa famille et l'équipe d'encadrement sportif (entraîneur, médecin du sport, préparateur physique) a été mise en place. Certains patients traités par AOD pour des événements de TVP ou de TVC et pratiquant des sports tels que le football, le basketball ou le volleyball ont ainsi pu interrompre temporairement leur traitement une à trois fois avant certaines compétitions.

Cette stratégie était fondée sur une évaluation PK individualisée, reposant sur la mesure des concentrations plasmatiques d'AOD à 12, 24 et 36 heures. Une concentration plasmatique <30 ng/mL était considérée comme compatible avec la pratique d'un sport de contact ou de collision. Au cours de cette étude, aucun épisode d'hémorragie majeure ni aucun événement thrombotique n'a été rapporté, et l'ensemble des patients a pu reprendre son traitement en toute sécurité après l'événement sportif.

TABLE 1 | Patient demographic and clinical data.

Serial number	Age at VTE diagnosis/gender	Sports	Location of VTE	Anticipated duration of anticoagulation	Underlying thrombophilia	Anticoagulant/dosing	Sports-related injury and management	Duration of follow-up (months) [†]
1	17 years/female	Football	CSVT	3 months	Prothrombin gene (heterozygous)	Therapeutic rivaroxaban	None	1 month
2	18 years/male	Basketball	CSVT and aberrant superior sagittal sinus	Extended	Elevated lipoprotein-a	Therapeutic apixaban	None	15.4 months
3	9 years/male	Football	Recurrent RLE DVT	Extended	None	Prophylactic rivaroxaban	None	27 months
4	14 years/female	Volleyball	RLE DVT and IVC atresia	Extended	None	Multiple	Head injury from volleyball, called hematology, observed at home	33.9 months
5	15 years/male	Football	RLE DVT and IVC atresia	Extended	Factor V Leiden (heterozygous)	Therapeutic apixaban	01/2024: Fell on left elbow during basketball/no CNS imaging/apixaban was held for 2 days (4 doses) 02/2023: Elbowed in the head during basketball/ CNS imaging at OSH was negative/apixaban was not interrupted 10/2022: Concussion during football/CNS imaging at BCH negative/ apixaban was held for 3 days (6 doses)	42 months

Figure 15 : Tableau récapitulatif des patients et données cliniques de l'étude à l'hôpital pédiatrique de Boston⁵⁰.

TABLE 2 | DOAC trough levels after anticoagulation interruption used to generate IAP.

Serial number	Anticoagulant	Dosing	Level at 12 hours	Level at 24 hours	Level at 36 hours	Recommended interruption based on PK data
1	Rivaroxaban	Therapeutic			<25 ng/mL	2 doses
2	Apixaban	Therapeutic		<23 ng/dL		2 doses
3	Rivaroxaban	Prophylactic			<4 ng/mL	1 dose
4	Apixaban	Treatment		41.6 ng/mL		3 doses
	Rivaroxaban	Treatment	265.1 ng/mL		34.5 ng/mL	2 doses
	Apixaban	Prophylactic		<23 ng/mL		2 doses
5	Apixaban	Treatment		7.2 ng/mL	<5 ng/mL	2 doses

Figure 16 : Résultat de l'étude PK pour chaque patient et recommandations d'interruption des AOD⁵⁰.

a. Quel anticoagulant privilégié ?

Les AOD sont très souvent retrouvés dans la littérature chez les sportifs. Ils sont utilisés comme traitements de choix en raison de leur profil : ils ont une demi-vie courte et une PD plus prévisible.

L'étude PAUSE, réalisée en 2017, a évalué les taux de saignements et de thromboses péri-opératoires lors de l'interruption des AOD, ainsi que la corrélation entre la concentration plasmatique des AOD et l'apparition de ces événements hémorragiques ou thromboemboliques.

Cette étude PK a suggéré que l'Apixaban pourrait constituer un choix privilégié pour une stratégie d'interruption périodique en raison de sa demi-vie plus courte. Cependant, les auteurs étaient moins confiants quant à l'établissement d'un niveau plasmatique sécuritaire d'Apixaban pour les athlètes pratiquant des sports de contact ou de collision. En comparaison, le Rivaroxaban, à une concentration sanguine cible de 30 ng/ml, est considéré comme un niveau sécuritaire pour les athlètes impliqués dans ce type d'activité ^{48 50}.

Ces données montrent bien une variabilité interindividuelle large, d'où la nécessité d'étude PD/PK personnalisée pour chaque athlète ^{12 48 50}. En effet, ces études sont proposées pour déterminer le temps après administration pendant lequel le niveau de médicament de l'athlète est <30 ng/ml.

Par ailleurs, les AOD présentent plusieurs avantages favorisant leur utilisation chez l'athlète. Outre leurs caractéristiques PK et PD, ils permettent aux patients-athlètes de se dispenser de la surveillance de l'INR et réduisent le risque d'interactions médicamenteuses et alimentaires, ce qui contribue à améliorer l'observance thérapeutique.

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Essais de phase III vs Warfarine	RE-COVER	EINSTEIN DVT/PE	AMPLIFY
Doses en phase aiguë	150 mg X 2 /j	15 mg X 2 pour 3 semaines puis 20 mg/j	10 mg X 2 pour une semaine puis 5 mg X 2/j
½ vie d'élimination	12/17H rénale 85%	9/12H rénale 75%	12H foie/rein 50/50%
Antidote	idarucizumab	Andexanet	Andexanet

Figure 17 : Tableau récapitulatif des différents AOD utilisables, leurs caractéristiques et antidotes ⁴⁷.

4. Conseils pour éviter la thrombose chez le sportif

Les TEV peuvent, dans certains cas, être prévenues aussi bien chez le sportif que dans la population générale. À ce titre, les professionnels de santé, et en particulier les pharmaciens d'officine dont le rôle de conseil est central, doivent transmettre aux patients — et plus particulièrement aux sportifs — des recommandations adaptées.

De manière générale, le tabac et l'alcool doivent être proscrits.

Il convient en premier lieu de prendre en compte les antécédents personnels et familiaux de thrombose avant l'instauration de certains traitements, tels que la contraception hormonale chez la femme, ainsi que l'utilisation de certains médicaments susceptibles d'améliorer la performance.

Il est également recommandé de prévenir la déshydratation en maintenant un apport hydrique suffisant (environ 1,5 L/jour).

Par ailleurs, lors de voyages ou de vols de longue durée, plusieurs mesures préventives sont recommandées :

- maintenir une bonne hydratation ;
- effectuer des déplacements fréquents et de courte durée afin d'éviter la station assise prolongée ;
- réaliser régulièrement des exercices des membres inférieurs (flexion des jambes, rotations des chevilles) ;
- privilégier des sièges offrant un espace suffisant pour les jambes ;
- éviter les vols immédiatement après un effort physique intense, en retardant le départ si possible d'au moins 24 heures ;
- porter des vêtements amples ;
- utiliser des bas de contention, fortement recommandés afin de favoriser le retour veineux et de limiter la stase veineuse.

Dans certains cas, une prophylaxie anticoagulante à dose adaptée et pour une durée déterminée peut être envisagée chez les sportifs à haut risque.

Enfin, en situation post-opératoire, il est recommandé d'évaluer l'indication d'une thromboprophylaxie pendant une période appropriée et d'éviter l'utilisation de substances susceptibles d'améliorer les performances durant la phase post-opératoire immédiate.

5. Gestion des saignements sous anticoagulants

Tout d'abord, les athlètes sous anticoagulants doivent être porteurs d'une carte d'alerte mentionnant leur traitement. Celle-ci peut préciser le type d'anticoagulant, la posologie ainsi que les coordonnées du centre de prise en charge.

Ces patients doivent également être particulièrement vigilants en cas de déplacement à l'étranger, en conservant les coordonnées des structures hospitalières les plus proches du lieu de pratique afin de pouvoir bénéficier d'une prise en charge en urgence.

Le traitement des épisodes hémorragiques repose sur plusieurs stratégies¹². Des concentrés de complexes prothrombiniques (PCC) peuvent être utilisés pour inverser l'effet des anticoagulants inhibiteurs du facteur Xa. L'andexanet alfa constitue également une option spécifique : il est l'antidote des inhibiteurs directs du facteur Xa, tels que l'apixaban et le rivaroxaban. Il s'agit d'un facteur Xa recombinant inactif qui se lie aux molécules anti-Xa et neutralise leur activité anticoagulante. Ce médicament a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) ainsi que par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Enfin, en cas de traitement par dabigatran, l'idarucizumab constitue l'antidote spécifique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal permettant une neutralisation rapide et spécifique de l'effet anticoagulant du dabigatran. Cette option peut être particulièrement utile chez les athlètes présentant un risque hémorragique élevé.

VII/ Résultat du questionnaire

1. Caractéristiques des répondants

Au cours de l'année 2025–2026, un questionnaire a été soumis et complété par 31 pharmaciens d'officine. Ces professionnels exercent majoritairement depuis plus de 10 ans dans le département du Nord et se répartissent en deux classes d'âge : 25–40 ans et 40–60 ans.

Ce questionnaire porte sur la dispensation des anticoagulants à l'officine ainsi que sur la prise en charge des sportifs sous traitement anticoagulant. Les praticiens déclarent une dispensation très fréquente de ces médicaments, souvent plusieurs fois par jour, ce qui confirme l'importance de ces traitements dans la pratique quotidienne.

Ils estiment que les patients sous anticoagulants représentent entre 5 et 20 % de leur patientèle, celle-ci étant principalement composée de personnes âgées de plus de 50 ans.

Tableau 1 – Caractéristiques générales des répondants

Variable	Résultats
Nombre de répondants	31
Ancienneté professionnelle	< 1 an : ~22 % ; 1–5 ans : ~15 % ; 5–10 ans : ~15 % ; >10 ans : ~48 %
Tranches d'âge principales des professionnels	25–40 ans (50%) ; 40–60 ans (30%)
Fréquence de dispensation des anticoagulants	Plusieurs fois par jour : + 70 %
Âge majoritaire des patients sous anticoagulants	> 50 ans : > 90 %
Part de la patientèle sous anticoagulants	Majoritairement 5–20 %

Répartition des répondants sur le département du Nord :

Zone géographique	Villes / codes postaux	Part (%)
Métropole lilloise	59000, 59186, 59200, 59223, 59790, Halluin, etc.	~60–65 %
Flandre intérieure / Dunkerquois	59630 (Bourbourg), 59720, 59155	~10 %
Valenciennois / Hainaut	59300, 59400	~7–8 %
Sambre-Avesnois	59164 (Marpent)	~2–3 %
Pas-de-Calais (limitrophe)	62232, 62600, 62660	~12–15 %

Répartition géographique des répondants sur la Région Hauts-De-France



Créé avec Datawrapper

Figure 18 : Répartition géographique des répondants au questionnaire

2. Formation, connaissances et perception du risque iatrogène

La majorité des pharmaciens n'ont **pas bénéficié récemment de formation spécifique** sur les anticoagulants, bien qu'une partie exprime le souhait d'en suivre à court terme (environ 35% des répondants), traduisant ainsi un besoin identifié de monter en compétence.

Malgré cela, la connaissance des signes hémorragiques et thrombotiques est globalement d'un bon niveau. Les anticoagulants sont unanimement perçus comme des médicaments à **risque iatrogène élevé**, soulignant la vigilance requise lors de leur dispensation.

Lors de saignements inhabituels, les pharmaciens d'officine maîtrisent généralement la conduite à tenir : ils orientent beaucoup vers la consultation médicale urgente et compressent la zone de saignement en attendant l'arrivée des urgences. Certains s'assurent également de la bonne compréhension du traitement et redirige vers une consultation médicale lorsqu'il n'y a pas d'urgence.

Tableau 2 – Formation et perception du risque

Item	Oui (%)	Non (%)
Formation récente sur les anticoagulants	<10% %	>90 %
Projet de formation prochaine	~35 %	~65 %
Connaissance des signes hémorragiques/thrombotiques	100%	
Risque iatrogène jugé élevé	~85 %	~15 % (modéré)
Conduite à tenir :	Urgence (52%) / Consultation médicale (30%) / Compression seule (13%) / Compression + avis médical (5%)	

3. Pratiques officinales générales chez les patients sous anticoagulants

Les résultats mettent en évidence une **hétérogénéité des pratiques**. L'interrogatoire systématique sur les traitements associés est loin d'être constant, et les patients n'informent pas toujours spontanément le pharmacien de leur traitement anticoagulant.

Concernant l'éducation thérapeutique, l'information sur la conduite à tenir en cas d'oubli de prise est fréquemment transmise.

Les pharmaciens identifient également de nombreuses interactions avec la phytothérapie et l'information est presque systématiquement délivrée aux patients.

Les plantes les plus souvent citées appartiennent majoritairement aux familles **Zingiberaceae** (Gingembre, Curcuma) **Rosaceae** (Reine des Prés), **Salicaceae** (Ecorce de Saule) et **Ginkgoaceae** (Ginkgo Biloba), connues pour leurs effets antiagrégants ou anticoagulants, ainsi qu'à la famille des **Hypericaceae** (Millepertuis) impliquée dans des interactions PK par induction enzymatique.

Les **Apiaceae** (Fenouil) et les **Amaryllidaceae** (Ail) ont été cités plus rarement.

Ces résultats soulignent la nécessité d'un interrogatoire systématique concernant l'usage de phytothérapie chez les patients sportifs sous anticoagulants. Ils démontrent les connaissances ancrées et multiples du pharmacien sur les plantes pouvant interagir avec ces traitements sensibles. Cela est rassurant car les sportifs peuvent souvent être amenés à consommer certains compléments de phytothérapie pour plusieurs indications (stress, anti-douleurs, anti-inflammatoires...)

En revanche, la transmission d'informations sur les règles alimentaires, notamment pour les patients sous AVK et leur risque d'interactions alimentaires, n'est pas systématique chez tous les répondants.

Tableau 3 – Pratiques déclarées à l’officine

Pratique	Oui (%)	Non (%)
Interrogatoire systématique sur les autres traitements	~35 %	~65 %
Patient informe spontanément de son traitement	~15 %	~85 %
Information sur la conduite à tenir en cas d’oubli	~70 %	~30 %
Information sur les règles alimentaires (AVK)	~25 %	~75%
Information du sportif sur les interactions Phyto/Aroma et AC	70%	30%
Plantes le plus souvent citées	Ginkgo, Curcuma, Gingembre, Reine-des-prés, Millepertuis, Saule	

4. Anticoagulants et pratique sportive

La majorité des pharmaciens ne connaît pas précisément la proportion de sportifs parmi leurs patients sous anticoagulants. La pratique sportive n’est généralement abordée que si le patient évoque lui-même le sujet. Les professionnels ont bien conscience que les anticoagulants ne sont pas considérés comme une contre-indication absolue au sport, mais nécessitent des adaptations et des précautions.

Malgré cela, la majorité des praticiens estiment que les patients sportifs **ne sont pas suffisamment conscients des risques** liés à l’association de leur traitement et de leur pratique sportive, notamment du risque hémorragique en cas de traumatisme.

Les sports les plus fréquemment déconseillés sont ceux exposant à un **risque traumatique élevé** tels que :

- Les sports de contact (boxe),
- Les sports à risque de chute ou de traumatisme (VTT, football),
- Les sports extrêmes ou à risque hémorragique élevé (plongée sous-marine, marathon)

Tableau 4 – Anticoagulants et sport

Item	Résultats
Connaissance de la part de sportifs parmi les patients	Majoritairement inconnue (~70 %)
Anticoagulants contre-indiquant toute pratique sportive	Non : 100%
Patient sportif conscient des risques	Non : ~70 %
Sports le plus souvent déconseillés	Boxe, VTT, football, plongée sous-marine, marathon

5. Risques iatrogènes identifiés chez les sportifs sous anticoagulants

Parmi les questions posées, l'objectif fut également de voir à quel point le professionnel de santé mesure les risques chez les sportifs sous anticoagulants.

Le **risque hémorragique** est cité à l'unanimité comme le principal risque en cas de pratique sportive inadaptée, notamment lors de chutes ou de traumatismes. Des risques thrombotiques sont également évoqués en cas de mauvaise observance ou de situations particulières telles que des voyages en avion, une immobilisation prolongée, un décalage horaire. Ces cas peuvent être fréquemment retrouvés chez les sportifs.

Les réponses enregistrées démontrent une bonne maîtrise du sujet par les pharmaciens d'officine.

Tableau 5 – Risques identifiés

Situation	Risques évoqués
Chute ou choc sportif	Hémorragie externe ou interne
Sport à risque	Hémorragie sévère
Voyage (avion, immobilisation)	Thrombose veineuse
Mauvaise observance	Déséquilibre anticoagulant

6. Prise en charge de la douleur et interactions

Les pharmaciens semblent également maîtriser la prise en charge des douleurs des patients sous anticoagulants. Les sportifs sont souvent confrontés à des traumatismes, des chutes pouvant amener à la prise d'antalgiques.

Le **paracétamol** est unanimement recommandé comme antalgique de première intention, contrairement aux AINS, qui sont toujours contre-indiqués. Les mesures non médicamenteuses (glaçage, repos, massages) sont également conseillées.

Ces résultats démontrent et indiquent la vigilance des pharmaciens sur les interactions médicamenteuses.

Tableau 6 – Douleur et interactions

Item	Résultats
Antalgique recommandé	Paracétamol (> 95 %)
AINS	Déconseillés
Mesures non médicamenteuses	Glaçage, massage, repos

7. Suivi biologique et rôle du pharmacien d'officine

Les résultats mettent en évidence une certaine hétérogénéité des perceptions concernant le suivi des patients sportifs sous anticoagulants. Une partie des pharmaciens interrogés considère que ces patients bénéficient d'un suivi comparable à celui des autres patients sous anticoagulants, tandis que d'autres estiment qu'une surveillance renforcée est nécessaire. Cette dernière inclurait notamment un contrôle plus régulier de l'INR chez les patients traités par AVK, une surveillance de la fonction rénale chez les patients recevant des AOD, ainsi qu'une vigilance clinique accrue vis-à-vis des signes évocateurs de complications hémorragiques ou thrombotiques.

Cette divergence de perception peut refléter l'absence de recommandations spécifiques largement diffusées concernant la prise en charge du patient sportif sous anticoagulants. Elle souligne également la nécessité d'une évaluation individualisée du risque, tenant compte à la fois du traitement, du profil du patient et des caractéristiques de l'activité sportive pratiquée.

Par ailleurs, une majorité de répondants considère que le pharmacien d'officine n'est pas encore suffisamment impliqué dans le parcours de soins du patient sportif sous anticoagulants. Les pistes d'amélioration proposées convergent vers un renforcement du rôle officinal à travers la mise en place d'entretiens pharmaceutiques intégrant la pratique sportive, le développement de l'éducation thérapeutique, la création de supports d'information dédiés, ainsi que la réalisation de bilans de médication ciblés sur cette population.

Le besoin de formations spécifiques est également fréquemment évoqué. Celles-ci pourraient permettre aux pharmaciens de renforcer leurs connaissances sur les particularités de la pratique sportive sous anticoagulants, mais également de développer des outils et réflexes favorisant l'identification systématique des patients sportifs lors de la dispensation. Une telle démarche contribuerait à une meilleure personnalisation des conseils délivrés et à une prévention plus efficace des risques iatrogènes associés à cette situation particulière.

Tableau 7 – Suivi et rôle du pharmacien

Item	Résultats
Suivi spécifique des sportifs sous anticoagulants	Inconstant (~40 %)
Suivi biologique cité	INR (AVK), fonction rénale (AOD)
Pharmacien jugé suffisamment impliqué	Non : ~85 %
Propositions principales	Entretiens dédiés, ETP, formations, supports écrits, bilan partagé de médication (suivi)

Discussion

1. Analyse de l'étude

Premièrement, le nombre de répondants peut être considéré comme satisfaisant au regard du caractère local de l'enquête. L'étude se distingue également par la diversité des profils représentés, associant à la fois de jeunes pharmaciens et des professionnels plus expérimentés, ce qui favorise une certaine hétérogénéité des points de vue et enrichit l'analyse des résultats. Néanmoins, la majorité des participants exerçant dans une même région, les résultats obtenus doivent être interprétés avec prudence et ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des pharmaciens d'officine français.

Par ailleurs, cette thématique demeure peu explorée dans la littérature scientifique, ce qui confère un intérêt particulier aux données recueillies. L'analyse des réponses met notamment en évidence une perception homogène concernant le profil des patients sous anticoagulants. En effet, près de 90 % des pharmaciens interrogés déclarent que la majorité de leurs patients traités par anticoagulants sont âgés de plus de 50 ans. Ce constat est en accord avec les données disponibles dans la littérature. Les principales pathologies nécessitant un traitement anticoagulant, qu'il s'agisse ou non de patients pratiquant une activité sportive, concernent majoritairement des populations plus âgées. De nombreuses études rapportent ainsi un âge moyen des patients sous anticoagulants supérieur à 50 ans. Ces observations sont également corroborées par les données de l'OMéDIT, qui indiquent qu'en 2022, 73,2 % des patients traités par anticoagulants étaient âgés de plus de 60 ans.

La concordance entre les réponses des pharmaciens et les données épidémiologiques disponibles renforce ainsi la crédibilité des résultats obtenus et suggère une bonne connaissance du profil général des patients sous anticoagulants rencontrés en pratique officinale.

2. Perception du risque iatrogène et niveau de connaissance des pharmaciens

Les résultats mettent en évidence une perception quasi unanime des anticoagulants comme des médicaments à haut risque iatrogène. Cette représentation apparaît cohérente avec les données de pharmacovigilance françaises et internationales, qui identifient les anticoagulants

parmi les principales causes d'hospitalisations liées à des événements indésirables médicamenteux.

Par ailleurs, les pharmaciens interrogés rapportent une bonne connaissance des principaux signes évocateurs de complications hémorragiques et thrombotiques. Cette maîtrise des notions fondamentales constitue un élément rassurant au regard de leur rôle dans la sécurisation du parcours de soins des patients sous anticoagulants.

Toutefois, cette compétence déclarée contraste avec la faible proportion de professionnels ayant bénéficié récemment d'une formation spécifique dans ce domaine. Cette dissociation suggère que les connaissances mobilisées reposent principalement sur la formation initiale et l'expérience acquise au cours de l'exercice professionnel, plutôt que sur une actualisation régulière des connaissances. Si cette situation ne semble pas compromettre les compétences de base actuellement perçues, elle pourrait constituer une limite à plus long terme dans un contexte marqué par l'évolution constante des recommandations thérapeutiques, notamment concernant les AOD.

Dans cette perspective, le renforcement de la formation continue apparaît comme un levier pertinent pour maintenir et actualiser les connaissances des pharmaciens d'officine. Une telle démarche pourrait contribuer à optimiser leur rôle dans la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse et à améliorer l'accompagnement des patients sous anticoagulants, en particulier des patients sportifs, dont la prise en charge présente des spécificités nécessitant une vigilance accrue.

3. Identification insuffisante du patient sportif : un angle mort du suivi officinal

L'un des principaux enseignements de cette étude réside dans la méconnaissance, par les pharmaciens répondants, de la proportion de patients sportifs traités par anticoagulants au sein de leur patientèle. En effet, la pratique sportive n'est généralement abordée que lorsque le patient en prend lui-même l'initiative, sans qu'elle fasse l'objet d'un questionnement systématique lors de la dispensation ou du suivi thérapeutique.

Cette observation met en évidence un angle mort dans l'interrogatoire pharmaceutique. Pourtant, chez un patient sous anticoagulant, la pratique sportive constitue un élément contextuel essentiel à prendre en compte dans l'évaluation du risque individuel, notamment

lorsqu'il s'agit de disciplines exposant à des traumatismes ou à des chocs répétés. L'absence d'identification systématique de cette pratique limite la capacité du pharmacien à adapter son accompagnement et ses conseils. Cela concerne notamment la prévention des traumatismes, la conduite à tenir en cas de choc ou de blessure, la gestion de la douleur, ainsi que les risques liés à l'automédication, à la prise de compléments alimentaires ou à l'utilisation de produits de phytothérapie.

Ces résultats suggèrent que la pratique sportive pourrait être intégrée de manière plus structurée dans les entretiens pharmaceutiques et les bilans de suivi des patients sous anticoagulants. Un recueil systématique de cette information permettrait d'individualiser davantage les conseils délivrés et d'anticiper certaines situations à risque.

Par ailleurs, une meilleure identification des patients sportifs pourrait favoriser le développement d'une collaboration interprofessionnelle renforcée entre les différents acteurs impliqués dans leur prise en charge, notamment les médecins prescripteurs, les pharmaciens, les structures hospitalières et, lorsque cela est pertinent, les professionnels de l'encadrement sportif. Cette coordination pourrait s'avérer particulièrement utile dans certaines situations spécifiques, telles que la préparation à une compétition ou la reprise d'une activité sportive, où une adaptation individualisée du suivi thérapeutique peut être nécessaire afin de concilier sécurité du traitement anticoagulant et maintien de la pratique sportive.

4. Risque hémorragique : une conscience élevée mais centrée sur le traumatisme

Le risque hémorragique est unanimement identifié par les pharmaciens répondants comme le principal danger auquel est exposé le patient sportif sous traitement anticoagulant. Ce risque est logiquement associé aux chutes, aux sports de contact ou encore aux disciplines à fort impact telles que la boxe, le VTT, le football ou la plongée sous-marine.

Toutefois, les résultats suggèrent que cette perception du risque est principalement centrée sur les conséquences des traumatismes aigus visibles. D'autres dimensions pourtant importantes semblent moins fréquemment prises en compte, notamment les microtraumatismes répétés, les situations de surdosage liées aux interactions médicamenteuses ou alimentaires, les déséquilibres biologiques chez les patients traités par antivitamines K (AVK), ainsi que les interactions potentielles avec les compléments alimentaires couramment utilisés dans le milieu sportif.

Cette focalisation sur le risque traumatique pourrait conduire à une sous-estimation de certains risques plus insidieux, mais néanmoins susceptibles d'entraîner des complications hémorragiques significatives. Les interactions médicamenteuses, alimentaires ou encore celles impliquant des compléments alimentaires et des produits de phytothérapie constituent à cet égard des facteurs de risque qui mériteraient une attention accrue lors de la dispensation et du suivi pharmaceutique.

Par ailleurs, les répondants estiment que, dans près de 70 % des situations, les patients sportifs ne font pas spontanément le lien entre leur traitement anticoagulant et leur pratique sportive. Ce constat souligne l'importance du rôle du pharmacien dans le repérage de ces situations à risque. Il met également en évidence la nécessité d'adopter une démarche proactive au comptoir, fondée sur un questionnement ciblé concernant les activités physiques pratiquées. Une telle vigilance permettrait d'adapter les conseils délivrés, de sensibiliser les patients aux risques spécifiques liés à leur traitement et, in fine, de renforcer la sécurité de leur prise en charge tout en contribuant à la prévention d'accidents iatrogènes évitables.

5. Automédication et phytothérapie : une conscience partielle du risque

Les résultats mettent en évidence une recommandation quasi systématique du paracétamol comme antalgique de première intention, associée à une éviction des AINS. De même, les professionnels interrogés déclarent majoritairement informer les patients sur la conduite à tenir en cas d'oubli de prise du traitement anticoagulant. Ces éléments témoignent d'une bonne maîtrise des recommandations générales relatives à la prise en charge des patients sous anticoagulants.

En revanche, l'étude révèle certaines limites dans l'évaluation du risque d'interactions médicamenteuses. En effet, 65 % des pharmaciens répondants déclarent ne pas rechercher systématiquement les autres traitements en cours lorsqu'ils ne figurent ni sur l'ordonnance ni dans le dossier médical partagé (DMP). Ce constat suggère la nécessité de renforcer les pratiques de délivrance par un interrogatoire plus systématique des patients traités par anticoagulants, afin d'optimiser la sécurisation de leur prise en charge. Le développement de ces compétences pourrait notamment être favorisé par des formations complémentaires ciblées.

Cette vigilance apparaît d'autant plus essentielle que, selon les résultats de l'étude, 85 % des patients n'informent pas spontanément le pharmacien de leur traitement anticoagulant. Cette

situation augmente le risque d'interactions médicamenteuses évitables et souligne l'importance d'une démarche proactive de la part du professionnel de santé.

Par ailleurs, l'information délivrée concernant les interactions entre les anticoagulants et les produits de phytothérapie demeure inconstante, bien qu'il s'agisse de l'un des thèmes les plus fréquemment abordés par les pharmaciens, contrairement aux conseils relatifs aux règles alimentaires chez les patients traités par AVK. Pourtant, plusieurs plantes citées dans l'étude, telles que le Ginkgo, le Curcuma, le Gingembre, la Reine-des-Prés, le Saule ou encore le Millepertuis, sont reconnues pour leur potentiel d'interaction avec les traitements anticoagulants. Certaines peuvent majorer le risque hémorragique en influençant les mécanismes de l'hémostase ou le métabolisme des médicaments, tandis que d'autres sont susceptibles de diminuer l'efficacité des anticoagulants par induction enzymatique.

Cette problématique revêt une importance particulière chez les sportifs, population au sein de laquelle le recours aux compléments alimentaires et aux produits de phytothérapie est fréquent. Dans ce contexte, l'absence d'un interrogatoire systématique portant sur ces consommations constitue un facteur potentiel d'iatrogénie médicamenteuse évitable et représente un axe d'amélioration majeur pour la pratique officinale.

6. Positionnement du pharmacien dans le parcours de soins

Une proportion importante des répondants considère que le pharmacien d'officine n'est pas suffisamment intégré au parcours de soins du patient sportif traité par anticoagulants.

Ce constat apparaît paradoxal au regard des missions du pharmacien, qui demeure le professionnel de santé le plus accessible, un acteur incontournable de la dispensation des traitements et un interlocuteur privilégié dans la prévention des interactions médicamenteuses ainsi que dans la sécurisation de la prise en charge thérapeutique.

Les pistes d'amélioration proposées par les répondants, telles que la mise en place d'entretiens pharmaceutiques dédiés, le développement de l'éducation thérapeutique, la création de supports d'information spécifiques, l'identification des patients sportifs ou encore la réalisation de bilans de suivi, traduisent une volonté de renforcer l'implication du pharmacien d'officine dans cette prise en charge. Toutefois, l'absence actuelle de ces dispositifs suggère l'existence de contraintes organisationnelles et temporelles susceptibles de limiter leur déploiement en pratique.

Conclusion de la discussion

Cette étude met en évidence une bonne perception du risque iatrogène des anticoagulants par les pharmaciens d'officine. Toutefois, elle révèle une identification insuffisante des patients sportifs ainsi qu'une forte variabilité des pratiques en matière d'interrogatoire et de conseil.

Le renforcement des connaissances et des compétences relatives à la dispensation sécurisée des traitements anticoagulants apparaît comme une priorité afin de réduire les événements iatrogènes et les interactions médicamenteuses évitables. La mise en place de réflexes de questionnement systématique au comptoir constitue un premier levier pour pallier ces insuffisances.

Le pharmacien d'officine constitue un acteur clé dans la prévention des événements iatrogènes chez les sportifs sous anticoagulants. L'optimisation de ce rôle nécessitera une structuration des pratiques, un renforcement de la formation continue, ainsi qu'une intégration plus formalisée de la dimension sportive dans le parcours de soins.

Bibliographie

- (1) Chaque jour, les maladies cardiovasculaires tuent 10 000 personnes dans la Région européenne de l'OMS. <https://www.who.int/europe/fr/news/item/15-05-2024-cardiovascular-diseases-kill-10-000-people-in-the-who-european-region-every-day--with-men-dying-more-frequently-than-women> (accessed 2024-11-19).
- (2) Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed 2024-10-21).
- (3) Dupont Annabelle. Cours Enseignement Coordonnée Cardiologie, 2022.
- (4) Minardi, S.; et.al Thromboembolic Prevention in Athletes: Management of Anticoagulation in Sports Players Affected by Atrial Fibrillation. *Front. Pharmacol.* **2024**.
- (5) Les traitements anticoagulants. VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/anticoagulants.html> (accessed 2024-10-21).
- (6) Simon, E. M.; Streitz, M. J.; Sessions, D. J.; Kaide, C. G. Anticoagulation Reversal. *Emerg. Med. Clin. North Am.* **2018**,
- (7) Définitions : athlète - Dictionnaire de français Larousse. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/athl%C3%A8te/6098> (accessed 2024-10-21).
- (8) Sanna, G. D.; Gabrielli, E.; De Vito, E.; Nusdeo, G.; Prisco, D.; Parodi, G. Atrial Fibrillation in Athletes: From Epidemiology to Treatment in the Novel Oral Anticoagulants Era. *J. Cardiol.* **2018**,
- (9) Araújo, C. G. S.; Scharhag, J. Athlete: A Working Definition for Medical and Health Sciences Research. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2016**,
- (10) Katie Stewart. Antithrombotic Therapy in Athletes: A Balancing Act. American College of Cardiology.(accessed 2024-10-21).
- (11) Kichloo, A.; Amir, R.; Wani, F.; Randhawa, S.; Rudd, B.; Rechlin, D. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy in Contact Sports: Is It Career Limiting? *J. Investig. Med.* **2021**.

- (12) Swan, D.; Carter-Brzezinski, L.; Thachil, J. Management of Venous Thromboembolism in Athletes. *Blood Rev.* **2021**.
- (13) Aizer, A.; Gaziano, J. M.; Cook, N. R.; Manson, J. E.; Buring, J. E.; Albert, C. M. Relation of Vigorous Exercise to Risk of Atrial Fibrillation. *Am. J. Cardiol.* **2009**.
- (14) Baldesberger, S.; et.al Sinus Node Disease and Arrhythmias in the Long-Term Follow-up of Former Professional Cyclists. *Eur. Heart J.* **2007**.
- (15) Grimsmo, J.; Grundvold, I.; Maehlum, S.; Arnesen, H. High Prevalence of Atrial Fibrillation in Long-Term Endurance Cross-Country Skiers: Echocardiographic Findings and Possible Predictors — a 28-30 Years Follow-up Study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **2010**.
- (16) Park, C.-I.; Shah, D. Sport d'endurance, nouveau facteur de risque pour la fibrillation auriculaire ? *Rev Med Suisse* **2010**.
- (17) Karjalainen, J.; Kujala, U. M.; Kaprio, J.; Sarna, S.; Viitasalo, M. Lone Atrial Fibrillation in Vigorously Exercising Middle Aged Men: Case-Control Study. *BMJ* **1998**.
- (18) Mont, L. Long-Lasting Sport Practice and Lone Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* **2002**.
- (19) Aitoufella, H.; Maury, E.; Guidet, B.; Offenstadt, G. L'endothélium : Un Nouvel Organe. *Réanimation* **2008**.
- (20) Dupont Anabelle,. Cours Physiologie : Thromboses et Thrombophilie, 2022.
- (21) Falati, S.; Edmead, C. E.; Poole, A. W. Glycoprotein Ib-V-IX, a Receptor for von Willebrand Factor, Couples Physically and Functionally to the Fc Receptor γ -Chain, Fyn, and Lyn to Activate Human Platelets. *Blood* **1999**.
- (22) Physiologie de l'hémostase. MHEMO. <https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/> (accessed 2024-10-22).
- (23) Dupont, A. Cours Physiologie de l'hémostase, 2020.
- (24) Dupont, A. Cours 2 Physiologie de l'hémostase, 2020.
- (25) Anticoagulants ciblant le facteur XI(a) et tests d'hémostase : un besoin urgent de données pharmacodynamiques fiables. *Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose*.(accessed 2026-02-11).

- (26) Les anticoagulants oraux. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux (accessed 2024-11-11).
- (27) Diagnostic biologique des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) : propositions concernant la réalisation des tests fonctionnels et les algorithmes diagnostiques. *Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose*. (accessed 2026-02-13).
- (28) Camoin-Jau, L.; Mariotti, A.; Suchon, P.; Morange, P.-E. La thrombopénie induite par héparine : mise au point. *Rev. Médecine Interne* **2022**.
- (29) Gruel, Y.; Pouplard, C. Physiopathologie Des Thrombopénies et Des Thromboses Induites Par Les Héparines. *Hématologie* **2002**, 8 (4), 241–252.
- (30) Dupont Anabelle,. Cours Traitement Anticoagulants : Héparines, 2022.
- (31) Actualités. ANSM
<https://ansm.sante.fr/actualites/?filter%5Bcategories%5D%5B0%5D=22> (accessed 2024-10-22).
- (32) Henry, E. Cours Interactions Médicamenteuses, 2022.
- (33) Gressier, B. Cours Enseignement Coordonnée Cardiologie, 2022.
- (34) Bertin, B. Cours Enseignement Coordonnée Douleur et Inflammation, 2022.
- (35) Simon, N. Cours Interactions Médicamenteuses Avec Les Médicaments Du Système Cardiovasculaire, 2022.
- (36) Vitamine K - Complément alimentaire. VIDAL.
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-k-phytomenadione-menaquinones.html> (accessed 2024-10-30).
- (37) Recommandations pour les relais d'anticoagulants https://www.omedit-centre.fr/AOD/co/Recommandations_pour_les_relais_de_traitements_anticoagulants.html (accessed 2024-11-06).
- (38) Banton, K. L.; Jarvis, S.; Jungels, C. G.; Acuna, D.; Palacio, C. H.; Hovorka, J.; Mains, C.; Bar-Or, D. Effect of High Elevation on Deep Vein Thrombosis: A Multicenter Cohort Study. *Trauma Surg. Acute Care Open* **2026**.
- (39) Kourek, C.; Briasoulis, A.; Tsougos, E.; Paraskevaïdis, I. Atrial Fibrillation in Elite Athletes: A Comprehensive Review of the Literature. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2024**.

- (40) Chugh, S. S. et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* **2014**.
- (41) Wilhelm, M.; et al. Differences of Atrial and Ventricular Remodeling and Autonomic Tone in Nonelite Athletes. *Am. J. Cardiol.* **2011**.
- (42) Sanchis-Gomar, F.; et al. Atrial Fibrillation in Highly Trained Endurance Athletes — Description of a Syndrome. *Int. J. Cardiol.* **2017**.
- (43) Turagam, M. K.; et al. Atrial Fibrillation In Athletes: Pathophysiology, Clinical Presentation, Evaluation and Management. *J. Atr. Fibrillation* **2015**.
- (44) Eijssvogels, T. M. H.; et al. Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? *Physiol. Rev.* **2016**.
- (45) Hou, Z.; Lu, B., et al. Prognostic Value of Coronary CT Angiography and Calcium Score for Major Adverse Cardiac Events in Outpatients. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2012**.
- (46) Zipes, D. P.; Link, M. S.; et al. Arrhythmias and Conduction Defects: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**.
- (47) FA et Sport Gestion Des Anticoagulants; 2023.
<https://www.youtube.com/watch?v=xli4m3f-LCY> (accessed 2025-12-22).
- (48) Moll, S.; Berkowitz, J. N.; Miars, C. W. Elite Athletes and Anticoagulant Therapy: An Intermittent Dosing Strategy. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* **2018**.
- (49) Estes, N. A. M.; Madias, C. Atrial Fibrillation in Athletes: A Lesson in the Virtue of Moderation. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2017**.
- (50) Donnelly D, Kumar R. Pharmacokinetic-Driven Individualized Anticoagulation Plan for Pediatric Athletes on Direct Oral Anticoagulants. *Pediatric Blood Cancer*. 2026 Feb;73(2):e70052.

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2025/2026

Nom : BENNADJI

Prénom : Sirine

Titre de la thèse : Sport et anticoagulants : le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention des événements iatrogènes.

Mots-clés : anticoagulants, sport, pathologies cardio-vasculaires, risque hémorragique, phytothérapie, entretien thérapeutique, stratégies thérapeutiques personnalisées, nouvelles missions du pharmacien d'officine.

Résumé :

Cette thèse s'intéresse à l'utilisation des anticoagulants chez les patients sportifs, en abordant les physiopathologies à l'origine de leur prescription ainsi que les risques associés. Elle analyse les effets indésirables et les interactions médicamenteuses des anticoagulants, en tenant compte des spécificités liées à la pratique sportive. Des stratégies thérapeutiques adaptées au type de sport et au niveau de compétition sont également proposées afin de concilier sécurité et performance.

L'étude s'appuie par ailleurs sur une enquête menée auprès de pharmaciens d'officine, évaluant leurs connaissances et leurs pratiques dans la prise en charge de ces patients. Les résultats permettent d'identifier des axes d'amélioration et de proposer de nouvelles missions officinales visant à renforcer le rôle du pharmacien dans l'accompagnement, la prévention des risques iatrogènes et l'éducation thérapeutique des patients sportifs sous anticoagulants.

Ainsi, ce travail met en évidence la place essentielle du pharmacien d'officine comme acteur de proximité dans l'optimisation du parcours de soins de cette population spécifique.

Membres du jury :

Présidente : Pr. Annabelle Dupont-Prado, Professeur des Universités- Praticien Hospitalier,
Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur de Thèse : Dr. Madjid Tagzirt, Maître de conférences universitaires

Membre extérieur : Dr. Agathe Maertens, Titulaire Pharmacie Belencontre, Tourcoing.