UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2014

THÈSE N° 3312

COMPARAISON DES ANTIVITAMINES K ET DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE À L'OFFICINE DES PATIENTS TRAITÉS AU LONG COURS PAR AVK

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 28 Mars 2014

Par

Benjamin BOURDARIAT

Né le 17 Août 1983, à Chambéry

Examinateurs de la thèse

Dr Jacques BUXERAUD, Professeur des Universités	Président
Dr Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de Conférences de Universités	Juge
Dr Olivier PRIOUX, Docteur en Pharmacie	Juge
Dr Philippe BOTHOREL, Docteur en Pharmacie	Membre invité

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTÉ :	Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1er VICE-DOYEN :	Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2ème VICE-DOYEN :	Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS-PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENTET DE RECHERCHE

MAMMARI Nour	(du 01/10/13 au 31/08/14)	MICROBIOLOGIE
VEDRENNE Nicolas	(du 01/11/13 au 31/08/14)	CHIMIE ANALYTIQUE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

Pour me faire l'honneur de présider ce jury.
Pour m'avoir guidé tout au long de la réalisation de ce travail.
Pour toutes les connaissances transmises durant ces années d'études.

A Madame le docteur Françoise MARRE-FOURNIER

D'avoir accepté de siéger dans mon jury et de juger mon travail.

A Monsieur le docteur Olivier PRIOUX

De me faire l'honneur de juger mon travail.

A Monsieur le docteur Philippe BOTHOREL

Pour avoir accepté d'être présent en tant que membre invité au jury en ce grand jour pour moi.
Pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes nombreux conseils.

A mes parents,

Pour votre gentillesse et votre soutien permanent dans les épreuves de la vie.
Pour n'avoir cessé de croire en moi et m'avoir permis de faire ces études.
Pour votre soutien moral et matériel durant toute ces années.

A Elodie et Julien,

Pour avoir toujours été présents par votre soutien et vos encouragements,
Pour tout ces bons moment passés ensemble.

A Antoine,

Pour ton amitié et ta présence en toute circonstance.

A la famille Prioux,

Pour m'avoir toujours offert un accueil chaleureux.

A tous mes amis,

Pour tous ces bons moments passés ensemble et ceux que nous passerons encore...

TABLE DES MATIÈRES

Lexique 12

INTRODUCTION 14

I. LA PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE, LA THROMBOSE, L'EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE

1.PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE 16

1.1.Introduction 16

1.2.L'hémostase Primaire 18

1.2.1. Structure de la plaquette 18

1.2.2. Les 2 phases de l'hémostase primaire 19

1.3.La coagulation 22

1.3.1. Les facteurs de coagulation 22

1.3.2. Coagulation et vitamine K 23

1.3.3. La chaîne de réactions ou cascade enzymatique 25

1.3.4. Régulation 32

1.4.Le système fibrinolytique 33

2.LA THROMBOSE 34

2.1.Définition 34

2.2.Fréquence, gravité et localisations 34

2.3.Histopathologie des thromboses 34

2.4.Similitudes et différences entre thrombogénèse et hémostase 35

2.5.Différents types de déséquilibres thrombogènes 35

3.EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE 36

3.1.Quand explorer l'hémostase ? 36
3.1.1. Symptômes hémorragiques 36
3.1.2. Symptômes thrombotiques (embolie pulmonaire, phlébite...) 37
3.1.3. Suivi de traitement anticoagulant 37
3.2.Les principaux tests disponibles 38
3.2.1. Hémostase primaire 38
3.2.2. Coagulation 39
3.2.3. Fibrinolyse 42
3.3.Les dispositifs d'automesure de l'INR 42
3.3.1. Description et principe 42
3.3.2. Autosurveillance : différentes stratégies possibles 42
3.3.3. Performance des dispositifs d' automesure de l'INR capillaire 43
3.3.4. L'automesure à l'étranger et en France 45
II. LES ANTIVITAMINES K ET LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX
1.INTRODUCTION 48
2.LES ANTIVITAMINES K 48
2.1.Historique 48
2.2.Présentation des différentes spécialités en France 49
2.2.1. Acénocoumarol Sintrom® et Minisintrom® 49
2.2.2. Warfarine Coumadine® 50
2.2.3. Fluindione Préviscan® 50
2.2.4. Le Service médical Rendu (SMR) 50
2.3.Indications thérapeutiques et durée de traitement 50
2.4.Posologies 51
2.4.1. Rythme d'administration 51
2.4.2. Choix de la dose 51
2.5.Effet anti-coagulant / Pharmacodynamie 52
2.6.Caractéristiques pharmacocinétiques 54

2.6.1. Fluindione, warfarine 54
2.6.2. Acénocoumarol 54
2.7.Contre-indications 55
2.8.Interactions médicamenteuses 55
2.8.1. Associations contre-indiquées 55
2.8.2. Associations déconseillées 56
2.8.3. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi 56
2.8.4. Associations à prendre en compte 57
2.9.Effets indésirables 57
2.10.Comment choisir l'AVK ? 58
2.11.Discussion 58
3.LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX OU NACO 60
3.1.Présentation des différentes spécialités 60
3.1.1. Apixaban Eliquis® 60
3.1.2. Dabigatran étexilate Pradaxa® 60
3.1.3. Rivaroxaban Xarelto® 61
3.2.Indications et historique 61
3.3.Posologies 62
3.3.1. Apixaban Eliquis® 62
3.3.2. Dabigatran étexilate Pradaxa® 64
3.3.3. Rivaroxaban Xarelato® 67
3.3.4. Tableau récapitulatif des posologies usuelles 71
3.4.Pharmocodynamie 71
3.4.1. Eliquis® - Xarelto® 71
3.4.2. Pradaxa® 72
3.5.Pharmacocinétique 73
3.6.Contre-indications 74
3.7.Interactions médicamenteuses 74
3.7.1. Eliquis® 74

3.7.2. Xarelto® 75
3.7.3. Pradaxa® 76
3.8.Grossesse et allaitement 77
3.9.Effets indésirables 77
3.10.Surdosage 78
3.11.Discussion 79
4.COMPARAISON 82
4.1.Vue d'ensemble 82
4.2.Avantages des NACO vis-à-vis des AVK 83
4.3.Inconvénients des NACO vis-à-vis des AVK 83
5.CONCLUSION 85
III. TRAITEMENT PAR ANTICOAGULANTS ORAUX AU LONG COURS ET ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE
1.INTRODUCTION 87
2.L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE 87
2.1.Les grands principes généraux 87
2.2.Les engagements du pharmacien 88
2.3.Les modalités pour l'entretien AVK 88
2.4.La rémunération 89
3.MISE EN PLACE DE L'ENTRETIEN À L'OFFICINE 89
3.1.Se former 89
3.2.S'organiser 90
3.2.1. L'espace de confidentialité 90
3.2.2. L'information des prescripteurs 90

3.2.3. L'information des patients 90

4.LES INFORMATIONS A TRANSMETTRE 91

4.1.Principes du traitement 91

4.2.Principes de la surveillance biologique 91

4.3.Surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'un sur-dosage 91

4.4.Interactions médicamenteuses 92

4.5.Règles diététiques 92

4.6.Signalement de la prise de l'AVK 92

5.ORGANISATION DE L'ENTRETIEN 92

5.1.Techniques de communication 92

5.2.Le déroulement de l'entretien 93

6.CONCLUSION 94

CONCLUSION gEnErale 95

Liste des figures 96

Liste des tableaux 97

Liste des annexes 98

Bibliographie 99

Lexique

ADP : Adénosine diphospate

AMM: Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARA II : Antagoniste de l'angiotensine-2

ARG : Arginine

ASP : Asparagine

ASMR : Amélioration du service médical rendu

AT : Antithrombine

AUC : Area under curve

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antivitamine K

CAC : Clinique d'anticoagulants

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

DG : Diacylglycérol

DPC : Développement professionnel continu

DTI : Inhibiteur direct de la thrombine

ECA : Ecarin chromogenic assay

ECT : Temps d'écarine

EDTA : Ethylène diaminetétracétate

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

EMA : Agence européenne du médicament

EP : Embolie pulmonaire

ES : Embolie systémique

ETE : Evénement thrombo-embolique

ETEV : Evénement thrombo-embolique veineux

Ex : Exemple

FA : Fibrillation atriale

FT : Facteur tissulaire

GLA : Acide gamma-carboxyglutamique

GLY : Glycine

GP : Glycoprotéine

h : heure

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HPST : Hôpital patient santé territoire

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

INR : International normalized ratio

IP_3 : Inositol triphosphate

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IRA : Insuffisance rénale aigüe

IV : Intraveineuse

kg : kilogramme

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire

MDRD : Modification of the diet in renal disease

METV : Maladie thromboembolique veineuse

mg : milligramme

NACO : Nouveaux anticoagulants oraux

NFS : Numération formule sanguine

OGDPC : Organisme gestionnaire du développement professionnel continu

PAF : Platelet activating factor

PC : Protéine C

PC/PS : Système protéine C et protéine S

PFA : Platelet Function Analyzer

PK : Prékallikréine

PS : Protéine S

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

Rq : Remarque

RR : Risque relatif

SC : Sous-cutané

SMR : Service médicale rendu

TCA : Temps céphaline + activeur

TFPI : Tissue factor pathway inhibitor = inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

TOP : Temps d'occlusion plaquettaire

TP : Taux de prothrombine

TQ : Temps de Quick

TS : Temps de saignement

TVP : Thrombose veineuse profonde

TXA_2 : Thromboxane A_2

UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

Vit : Vitamine

vWF = WF : Facteur Willebrand

µg : microgramme

5-HT : Sérotonine

INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux sont des médicaments très largement prescrits qui nécessitent une attention particulière en raison des risques liés à leur emploi.

Parmi eux, nous retrouvons les Antivitamines K disponibles depuis près de cinquante ans. Mais, malgré cette grande expérience, leur utilisation reste très délicate en raison de la dificulté à équilibrer les traitements. Ces médicaments sont d'ailleurs les premiers concernés par les entretiens pharmaceutiques dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien telles que définies par la loi Hôpital Patient Santé Territoire.

Une nouvelle classe d'anticoagulants oraux a fait son apparition sur le marché au cours de ces dernières années. Il s'agit des « NACO » pour Nouveaux AntiCoagulants Oraux ; ce sont des inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa de coagulation. Le manque de recul de la phase IV ainsi que la moins bonne connaissance de ces molécules par les praticiens soulève un certain nombre de problématiques.

Ce travail a pour objectif de faire le point sur ces deux classes d'anticoagulants oraux afin d'offrir à l'officinal une meilleure connaissance de ces médicaments et d'améliorer le conseil aux patients lors de la dispensation de leurs traitements.

Dans la première partie seront évoqués consécutivement la physiologie de l'hémostase, la thrombose et les différentes techniques d'exploration de l'hémostase. La deuxième partie reprendra dans le détail les deux classes d'anticoagulants oraux en les comparant. Pour terminer, la troisième partie abordera les entretiens pharmaceutiques des patients traités par antivitamines K au long cours.

PARTIE I

LA PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE, LA THROMBOSE, L'EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE

1.PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE

Cette partie a été rédigée en majorité à l'aide des ouvrages « Hémostase » [1] et « Physiologie et exploration de l'hémostase ». [2]

1.1. Introduction

L'hémostase représente un ensemble de processus complexes et interdépendants qui permettent de prévenir les hémorragies spontanées, d'arrêter l'hémorragie en cas de lésion vasculaire et de limiter l'extension d'un caillot.

Il s'agit d'un système en équilibre entre activateurs et inhibiteurs. Lorsqu'un déséquilibre s'installe, il peut se produire soit une hémorragie, soit une thrombose.

Différents acteurs interviennent : la paroi vasculaire, des cellules sanguines, des protéines plasmatiques.

Structure des vaisseaux (Figure 1) [3]

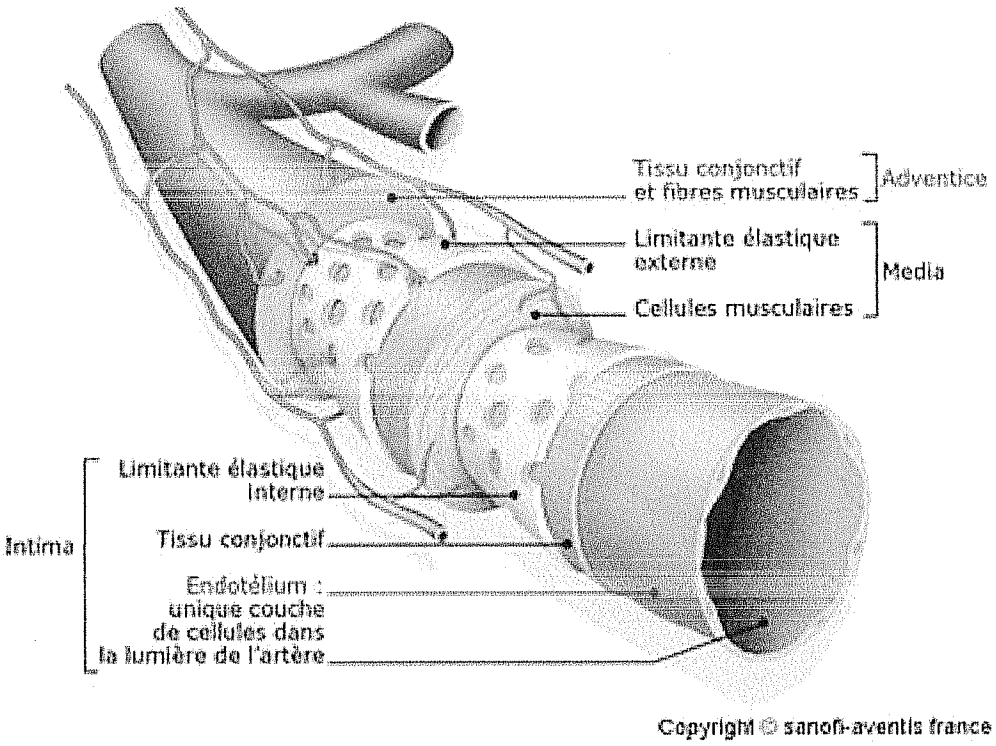


Figure 1.1 : Les différentes couches du vaisseau sanguin [4]

- L'intima est constituée de
  - l'endothélium : il est dit non thrombogène, constitué d'une monocouche de cellules endothéliales ; ces cellules ont différentes propriétés, notamment la thromborésistance (grâce à la synthèse de prostaglandine I_2, antithrombine III, α_2-macroglobuline, activateurs tissulaire du plasminogène) ; il est également chargé négativement ;
  - le sous-endothélium : il est thrombogène et contient des fibres de collagène en quantité importante.

- La média est la couche la plus épaisse qui contient des cellules musculaires lisses, des fibres élastiques et parfois une limitante élastique externe.

- L'adventice se compose principalement de fibres de collagène qui protègent et fixent les vaisseaux. Dans cette tunique peuvent se trouver de minuscules vaisseaux nourriciers.

Vue d'ensemble du processus d'hémostase (Figure 1.2)

Dans un premier temps, le vaisseau est lésé. Il y a alors effraction de l'endothélium et par conséquent, la mise à nue du sous-endothélium.
Il en résulte une vasoconstriction suivie de l'activation des plaquettes par le sous endothélium, dont le but est la formation du clou plaquettaire.
Puis, il y a activation de la coagulation afin de renforcer le clou plaquettaire à l'aide de fibrine : formation du bouchon hémostatique.
Plus tard, la fibrinolyse prend le relais pour dissoudre ce bouchon.

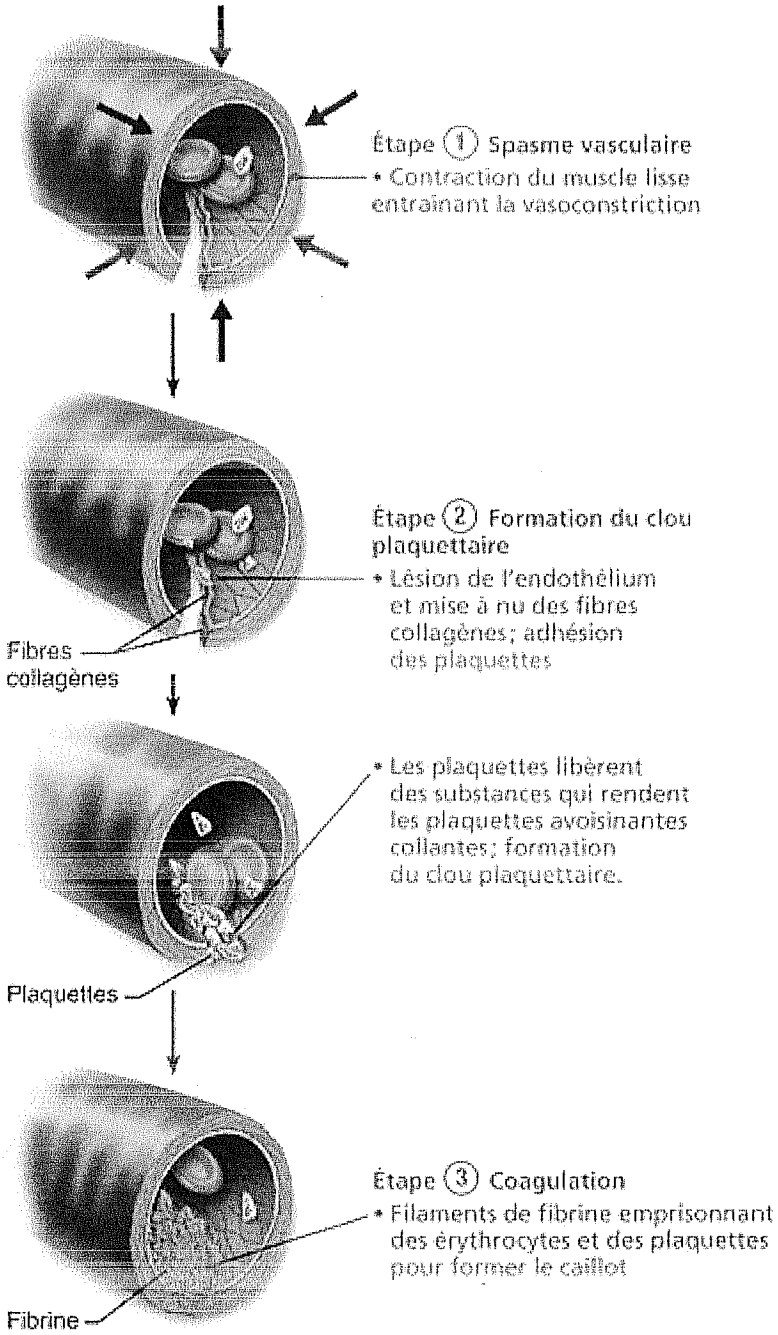


Figure 1.2 : Les différentes étapes de l'hémostase [4]

1.2. L'hémostase Primaire

1.2.1. Structure de la plaquette

La plaquette (Figure 1.3), telle qu'elle circule dans le sang, a la forme d'un ellipsoïde très aplati. C'est un fragment de cytoplasme de mégacaryocyte délimité par une membrane de phospholipides formant une bi-couche où flottent des protéines. Elle comporte des formations conditionnant la morphologie plaquettaire ou

cytosquelette, un système canaliculaire, deux types de granulations (granules α et granules denses) et des mitochondries. Elle ne contient pas de noyau. [2]

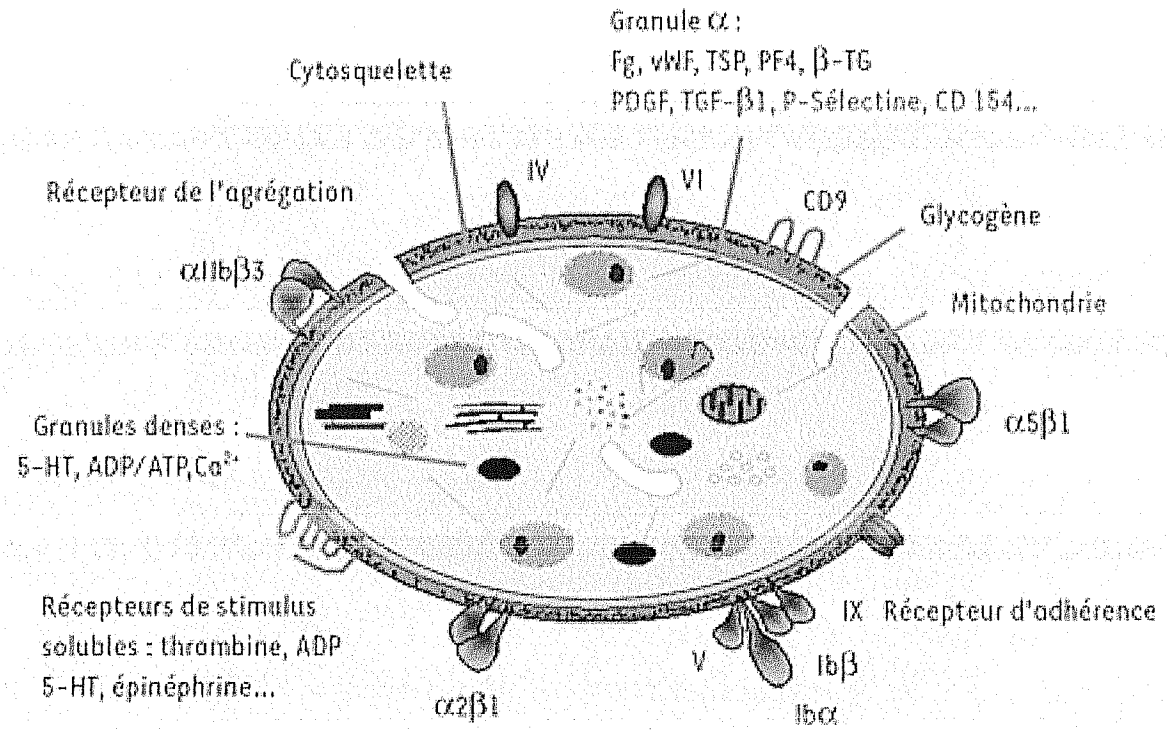


Figure 1.3 : Structure de la plaquette [4]

1.2.2. Les 2 phases de l'hémostase primaire

Il s'agit du temps vasculo-plaquettaire dont la finalité est la formation d'un agrégat plaquettaire encore appelé thrombus blanc ou clou plaquettaire après un court instant de vasoconstriction.

1.2.2.1. La première phase : le temps vasculaire

Cette vasoconstriction immédiate et courte, puisqu'elle ne dure qu'une minute environ, accompagne la formation de l'agrégat plaquettaire et permet ainsi :

- de diminuer les pertes hémorragiques le temps que l'agrégat plaquettaire se forme,
- d'augmenter les forces de cisaillement, surtout au niveau des petits vaisseaux, afin d'augmenter la réaction plaquettaire.

Les forces de cisaillement

Le flux sanguin au sein d'un vaisseau n'a pas une vitesse uniforme. Il se divise en plusieurs couches concentriques et parallèles ayant chacune une vitesse différente. La force de cisaillement est un paramètre hémorhéologique mesurant la vitesse relative entre ces couches. Plus on s'éloigne de l'endothélium vers le centre du torrent circulatoire, plus la vitesse est élevée.

La diminution de calibre du vaisseau augmente les forces de cisaillement. Ainsi, une pression supplémentaire s'exerce sur les érythrocytes. Ils vont se déformer, devenir éllipsoïdes et migrer de la périphérie vers le centre du vaisseau tandis que les plaquettes seront refoulées à la périphérie.
Ce phénomène favorise donc la fréquence des collisions interplaquettaires ainsi que celle entre les plaquettes et la paroi du capillaire, par l'augmentation de leur concentration sur les couches périphériques du flux.
Il existe deux autres facteurs hémorhéologiques ayant une incidence sur la rapidité de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire : il s'agit de la concentration érythrocytaire et de la concentration plaquettaire. [1]

1.2.2.2. La deuxième phase : le temps plaquettaire

1.2.2.2.1. Le facteur Willebrand

Afin de mieux comprendre les différentes étapes du temps plaquettaire, il est important de présenter ce cofacteur plasmatique essentiel : le facteur Willebrand (WF ou encore vWF).

Nature : il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire très élevé, qui se présente sous la forme de longs filaments de dimensions variables. Il est stocké dans les cellules endothéliales (corps de Weibel-Palade) et dans les plaquettes (granules α); la sécrétion s'effectue à trois endroits :

- par la cellule endothéliale dans le plasma et sur l'intima,
- par la plaquette à son interface avec les fibres de collagène.

Des ponts sulfures peuvent se former entre molécules de facteur Willebrand.

Fonction : il a pour rôle l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium ainsi que le transport et la stabilisation du facteur VIII.

1.2.2.2.2. Adhésion

C'est le processus par lequel les plaquettes vont s'accoler à une surface qui peut être considérée comme étrangère : le sous-endothélium exposé. (Rq : en l'absence de lésion de l'endothélium vasculaire, les cellules endothéliales intactes les repoussent avec une grande efficacité.)

Le vWF se lie aux sites de surface du collagène du sous-endothélium entraînant son changement de conformation. De cette façon, il va pouvoir être reconnu par le récepteur complexe GPIb-IX-V (CD 42) de la surface plaquettaire. Le facteur Willebrand forme ainsi des ponts entre le collagène et la plaquette.

La reconnaissance du vWF par le complexe CD 42 conduit à l'activation des plaquettes *via* des signaux intracellulaires.

1.2.2.2.3. Activation

Suite à la reconnaissance du vWF par GPIb, plusieurs phénomènes se produisent.

Le premier est la forte augmentation de la concentration calcique cytosolique plaquettaire au début de la phase d'activation, sous l'influence de 3 messagers biochimiques : IP3, DG et TXA_2. Les deux premiers sont issus du phosphatidylinositol par action de la phospholipase C activée. Le troisième est synthétisé à partir de

l'acide arachidonique des phospholipides membranaires par action de la phospholipase A_2 activée. Il joue un rôle important de messager intracellulaire puisque son augmentation déclenche ou accélère l'ensemble des réactions propres à la séquence d'activation/sécrétion/agrégation plaquettaire.

Puis, suite à cette hausse en ion calcium il se produit :

- un changement de forme : les plaquettes vont perdre leur forme originelle discoïde pour devenir sphériques et vont émettre des pseudopodes, afin d'améliorer leur capacité d'adhésion et d'agrégation [5] ;
- la formation à la surface plaquettaire du récepteur membranaire du fibrinogène par la réunion et l'activation des glycoprotéines GPIIb et GPIIIa (CD 41), qui permettra ainsi l'agrégation des plaquettes ;
- la sécrétion :
  - de métabolites issues de lipides membranaires (TXA_2, PAF) entraînant l'amplification du recrutement et de l'activation des plaquettes,
  - du contenu des granulations (ADP, fibrinogène, sérotonine, vWF) permettant l'agrégation et amplifiant l'adhésion et l'activation ;
- le retournement des phospholipides membranaires ou « Flip-Flop » : les phospholipides électronégatifs procoagulants formant le feuillet membranaire interne se retrouvent intégrés au feuillet membranaire externe. De cette façon, certains facteurs de la coagulation pourront se fixer à la membrane plaquettaire [5] .

1.2.2.2.4. Agrégation

Recrutement

La sécrétion d'activateurs plaquettaires (ADP, 5-HT, TXA_2) active les plaquettes environnantes.

Agrégation plaquettaire

Les plaquettes activées expriment alors GPIIb-IIIa (CD41). Il est estimé que ces récepteurs à fibrinogène peuvent recouvrir jusqu'à près de 50% de la surface plaquettaire.

Le fibrinogène se combine au CD41 en présence du calcium ionisé, CD41 ayant une grande affinité pour la séquence d'acides aminés ARG-GLY-ASP du fibrinogène. Le vWF ainsi que la fibronectine possèdent également cette séquence d'acides aminés et peuvent ainsi se substituer au fibrinogène et entraîner l'agrégation. Ces trois cytoadhésines sont présentes dans le plasma en quantité importante et sont en plus sécrétées par les plaquettes activées (granules α).

Les plaquettes s'agrègent entre elles par l'intermédiaire du fibrinogène, du vWF et de la fibronectine. Le clou plaquettaire ou thrombus blanc se forme mais ne sera irréversible qu'après la formation du caillot de fibrine.

1.3. La coagulation

Le but de cette étape est de réaliser un caillot de fibrine sur le clou plaquettaire, la fibrine étant le résultat de la polymérisation du fibrinogène plasmatique, et ceci par un mécanisme d'activation en cascade d'enzymes spécifiques : les facteurs de coagulation.

1.3.1. Les facteurs de coagulation

Ils sont définis par un nom et un numéro en chiffre romain (Ex : facteur X). Il y a cependant deux exceptions : PK (prékallikréine) et KHPM (kininogène de haut poids moléculaire). Le suffixe « a » indique que le facteur est sous sa forme activée (Ex : facteur Xa). La majorité d'entre eux sont synthétisés par le foie, et pour certains, la présence de vitamine K est nécessaire.

On distingue 3 groupes de facteurs.

- Un seul substrat : le fibrinogène précurseur de fibrine.
- Des zymogènes ou pro-enzymes : facteurs à activité enzymatique une fois activés par l'un des trois mécanismes suivants :
  - le clivage enzymatique : la pro-enzyme est scindée en un peptide d'activation et une enzyme dont le centre d'activation est ainsi démasqué ;
  - la modification non-enzymatique de la structure protéique tertiaire, par interaction avec un cofacteur macromoléculaire comme le facteur tissulaire de certaines surfaces cellulaires ;
  - une combinaison des deux mécanismes précédents.
- Des cofacteurs des réactions enzymatiques : (tableau 1.1)

Tableau 1.1 : Les facteurs de la coagulation

Facteur	Nom	Fonction	Demi-vie	Taux min	Vit K dépendant
I	Fibrinogène	Substrat	4/6 j	0,5-1 g/L	Non
II	Prothrombine	Zymogène	3/4 j	40 %	Oui
V	Proaccélérine	Cofacteur	15-24 h	10-15 %	Non
VII	Proconvertine	Zymogène	4-6 h	5-10 %	Oui
VIII	Facteur Anti-hémophilique A	Cofacteur	10-14 h	30-50 %	Non
IX	Facteur Anti-hémophilique B	Zymogène	20-28 h	30-50 %	Oui
X	Facteur Stuart	Zymogène	48-60 h	10-20 %	Oui
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	48 h	30 %	Non
XII	Facteur Hagerman	Zymogène	50-70 h		Non
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	3/7 j	2-3 %	Non

Facteur I (Fibrinogène) activé = Fibrine.

Facteur II (Prothrombine) activé = Thrombine.

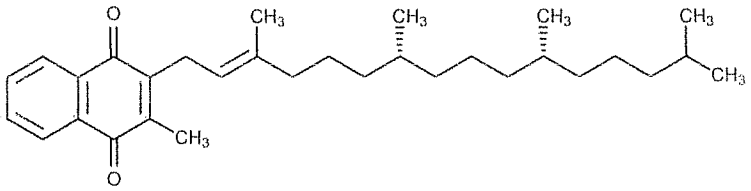
Facteur V (Proaccélérine) = Cofacteur indispensable à la fonction du facteur X.

Facteur VIII (Facteur Anti-hémophilique A) = Cofacteur indispensable à la fonction du facteur IX.

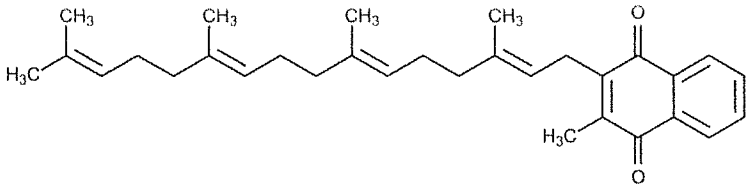
1.3.2. Coagulation et vitamine K

1.3.2.1. Origine

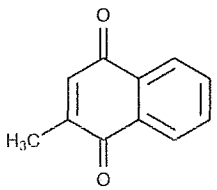
La vitamine K1 ou phylloquinone, est retrouvé dans l'alimentation : légumes verts (chou, chou-fleur, brocoli, asperge, épinard, laitue, feuille de navet), viandes (foie de boeuf et bacon), les produits laitiers (beurre et fromage) et les céréales et grains. Cet apport exogène alimentaire, représente entre 20 et 30 % de la vitamine K totale.



La vitamine K2 ou ménaquinone est quand à elle synthétisée par la flore intestinale et représente 70 à 80 % de la vitamine K totale.



Il existe une vitamine K3 ou ménadione qui est d'origine synthétique.



1.3.2.2. Absorption

L'absorption se fait au niveau du petit intestin et en présence de sels biliaires puisqu'il s'agit d'une vitamine liposoluble.

1.3.2.3. Besoin quotidien

Adulte : 0,5 - 1 µg.

Nouveau-né : 5 µg. (Rq : le lait maternel contient beaucoup plus de vitamine K que le lait de vache.)

1.3.2.4. Réserves

Elle se font au niveau du foie et sont d'environ 1 µg/kg. Notons que si tout apport est supprimé, elles s'épuisent en 7 à 14 jours.

1.3.2.5. Fonctions physiologiques

En plus d'assurer la synthèse et l'activité biologiques des facteurs VII, IX, X et II de la coagulation, elle joue un rôle similaire pour deux protéines anticoagulantes (C et S), dont le rôle n'est pas encore défini (les protéines M et Z) et l'ostéocalcine ayant un rôle protecteur face à l'ostéoporose.

1.3.2.6. Mécanisme d'action biochimique (Figure 1.4)

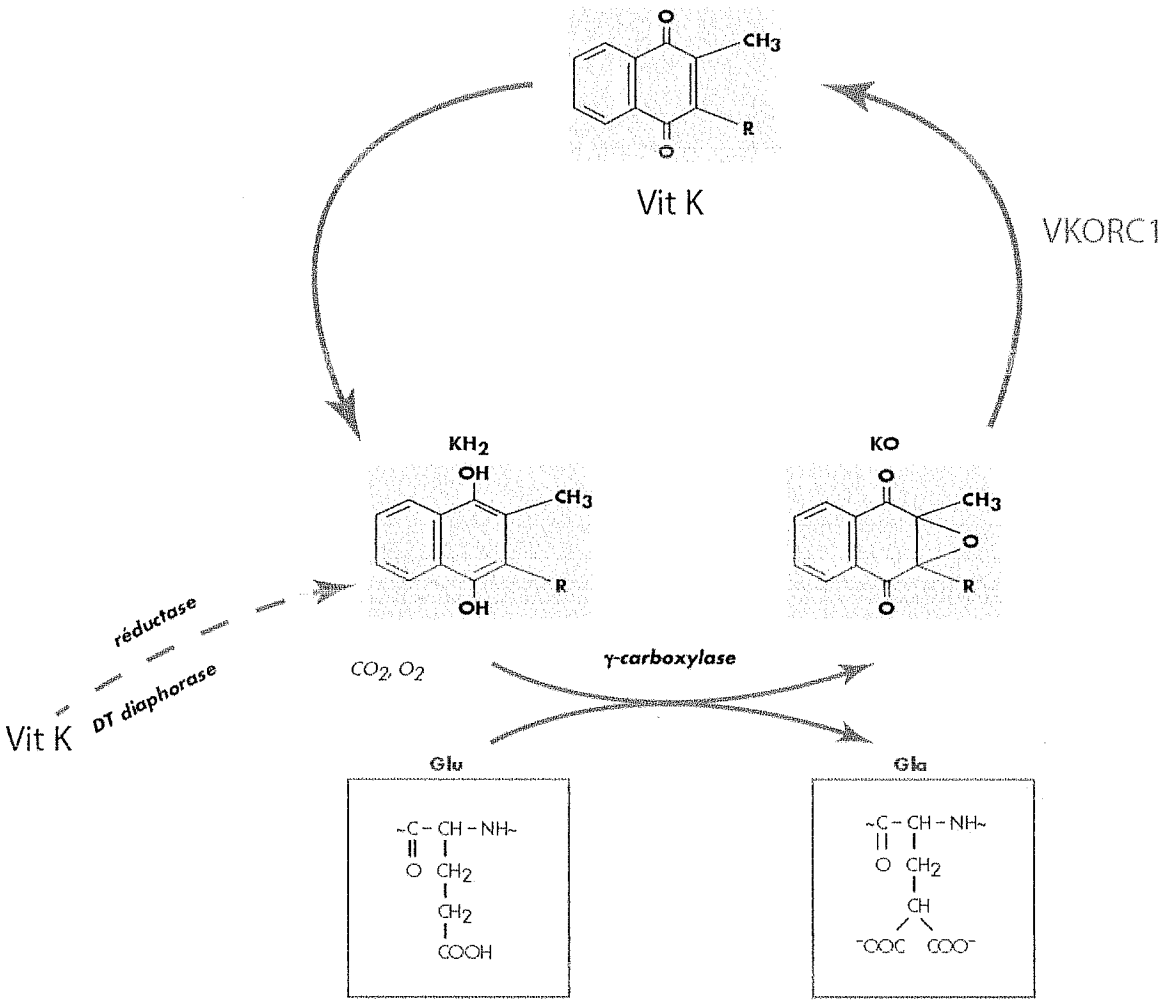


Figure 1.4 : Cycle de la Vitamine K [6]

- Transformation du polypeptide terminal : après la synthèse protéique au niveau du ribosome, la vitamine K agit comme cofacteur essentiel d'une carboxylase hépatique. Cette enzyme et la vitamine K produisent une deuxième carboxylation, c'est-à-dire l'addition d'un groupe COO^-, en position gamma de l'acide glutamique, entraînant ainsi :
  - la formation de l'acide gamma-carboxyglutamique ou GLA,
  - la formation d'oligopeptides contenant plusieurs GLA rapprochés.

  Les structures biochimiques uniques ainsi obtenues permettent aux différents facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX, X), d'obtenir leur pleine activité biologique en rendant possible l'établissement de ponts calciques.

- Multiplication marquée de l'activité coagulante : en effet, les carboxylations rapprochées du polypeptide entraînent une forte concentration de charges négatives. Cela permet au facteur de coagulation de constituer des ponts calciques qui l'amarrent à la surface procoagulante des plaquettes, elle aussi chargée négativement suite au « Flip-Flop » membranaire.

1.3.3. La chaîne de réactions ou cascade enzymatique

Le processus enzymatique de la coagulation s'organise en trois chaines de réactions d'activation (Figure 1.5) : la voie intrinsèque, la voie extrinsèque et la voie intermédiaire, qui aboutissent toutes à la voie finale commune.

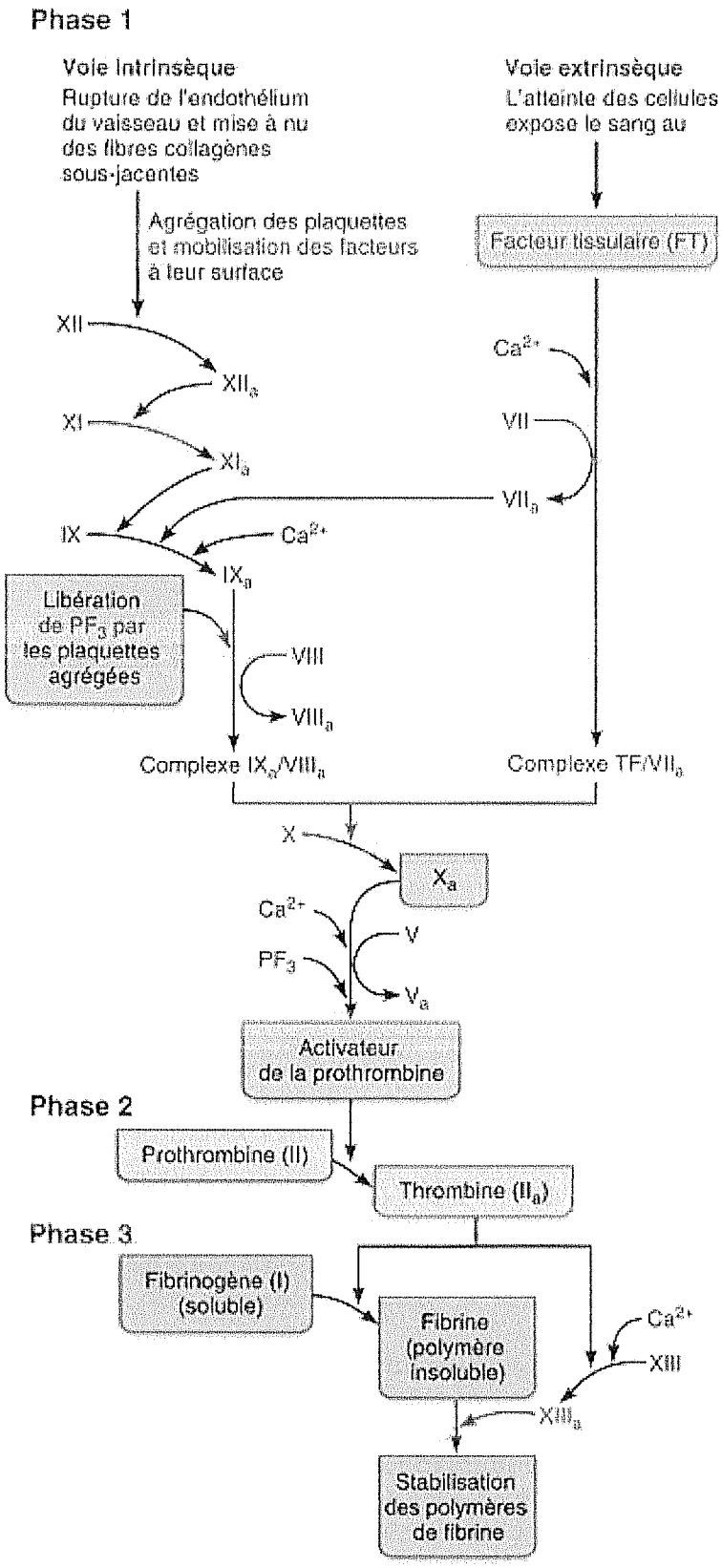


Figure 1.5 : La cascade des facteurs de coagulation [7]

1.3.3.1. La voie intrinsèque

Les facteurs contacts (facteur XIIa, PK, KHPM), qui sont d'ailleurs dépourvus d'activité hémostatique cliniquement détectable, activent, par contact, le facteur XI qui devient donc le facteur XIa. D'autres activateurs seraient impliqués tels que la surface plaquettaire activée ou encore la thrombine, mais ces mécanismes restent incertains. (Figure 1.8)

Le facteur XIa active alors le facteur IX qui devient le IXa.

Le facteur IXa active le facteur X en facteur Xa.

Rq : le déficit sévère en l'un de ces trois facteurs-contact n'entraine aucune diathèse hémorragique. Cependant, *in vitro*, le temps de coagulation des sujets déficitaires en un de ces facteurs-contact peut être paradoxalement très allongé.
En revanche, le déficit en facteur XI peut entraîner une diathèse hémorragique. Il en est souvent le cas lors de chirurgie dentaire ou de traumatismes, surtout lors du déficit constitutionnel sévère (homozygote).

1.3.3.2. La voie extrinsèque

Le facteur tissulaire (FT)

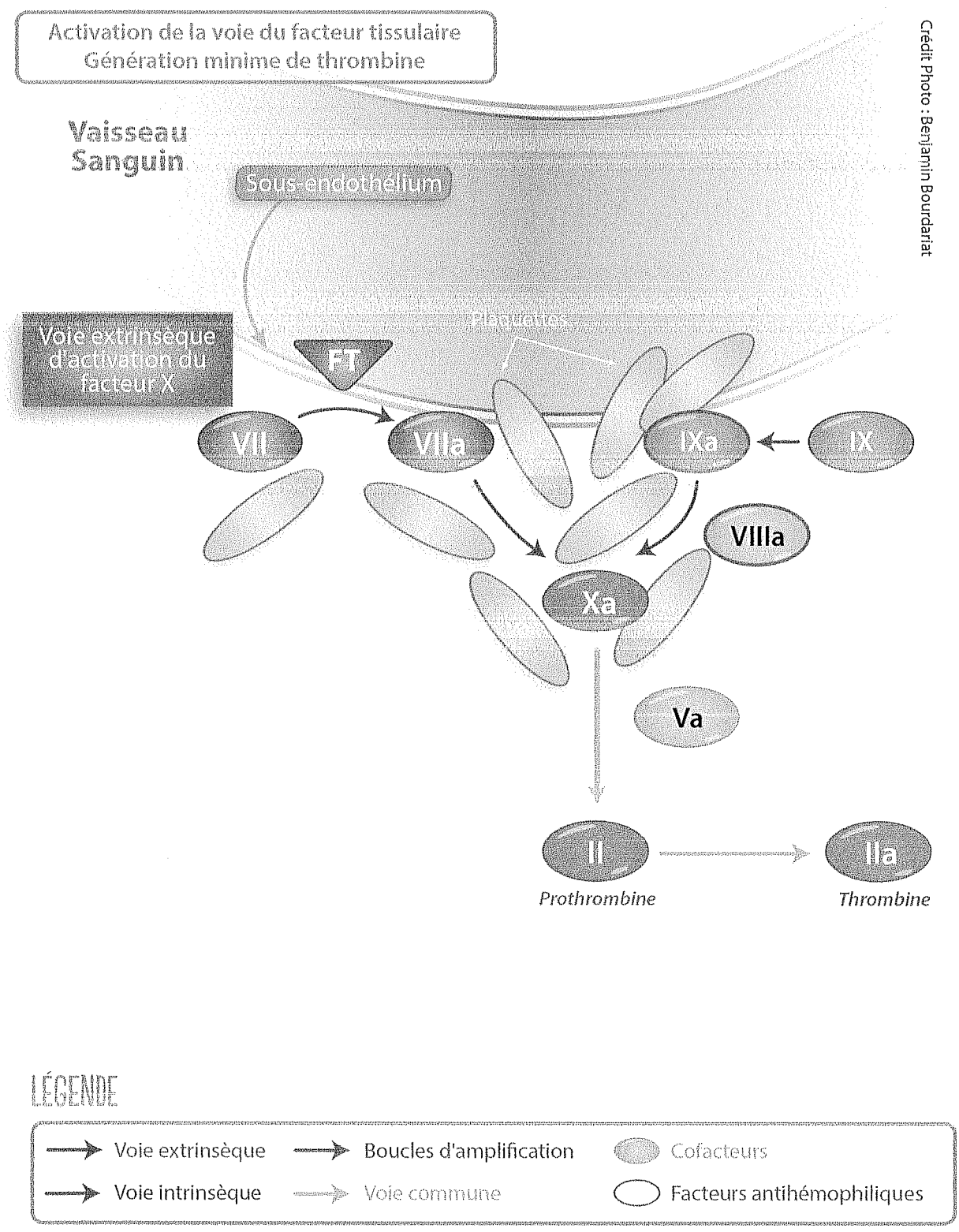
Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire (= intégrine) formant un complexe avec certains phospholipides des membranes cellulaires. Il est la seule protéine de la coagulation qui ne circule pas et son action est ainsi limitée à son site d'implantation.
Seul, il n'a pas d'activité coagulante, mais il est le cofacteur des facteurs V et VIII. Le complexe [FT + phospsholipides] est traditionnellement appelé « thromboplastine » ou « thromboplastine tissulaire ». On le retrouve au niveau de différentes structures : fibroblastes, cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, granulocytes, monocytes. A l'état de repos, il est inactif car enfoui dans la cellule endothéliale. Il doit en émerger pour être actif et cela se produit quand la cellule est lésée. Il est le récepteur cellulaire du facteur VII, mais pour que ce dernier puisse se fixer, il doit collaborer avec :

- les phospholipides adjacents avec lesquels il forme le complexe,
- le calcium ionisé ambiant.

La lésion cellulaire entraîne l'externalisation du facteur tissulaire permettant au complexe [FT + phospholipides] la fixation du facteur VII et son activation en facteur VIIa.

Rq : un milieu contenant du calcium ionisé est indispensable à cette étape ainsi qu'aux suivantes.

Le facteur VIIa peut désormais activer le facteur X en facteur Xa. (Figure 1.6)



Crédit Photo : Benjamin Bourdariat

Figure 1.6 : Activation de la voie du facteur tissulaire - Génération minime de thrombine

Cependant, à ce stade, cette voie fonctionne insuffisamment, c'est pourquoi deux phénomènes se produisent afin de l'amplifier :

- une autocatalyse du facteur VII en facteur VIIa par le facteur VIIa lui-même,
- une rétroaction positive du facteur Xa sur cette voie extrinsèque : il active le facteur VII en facteur VIIa également.

Grâce à cela, la voie extrinsèque et la voie intermédiaire prennent de la force. (Figure 1.7)

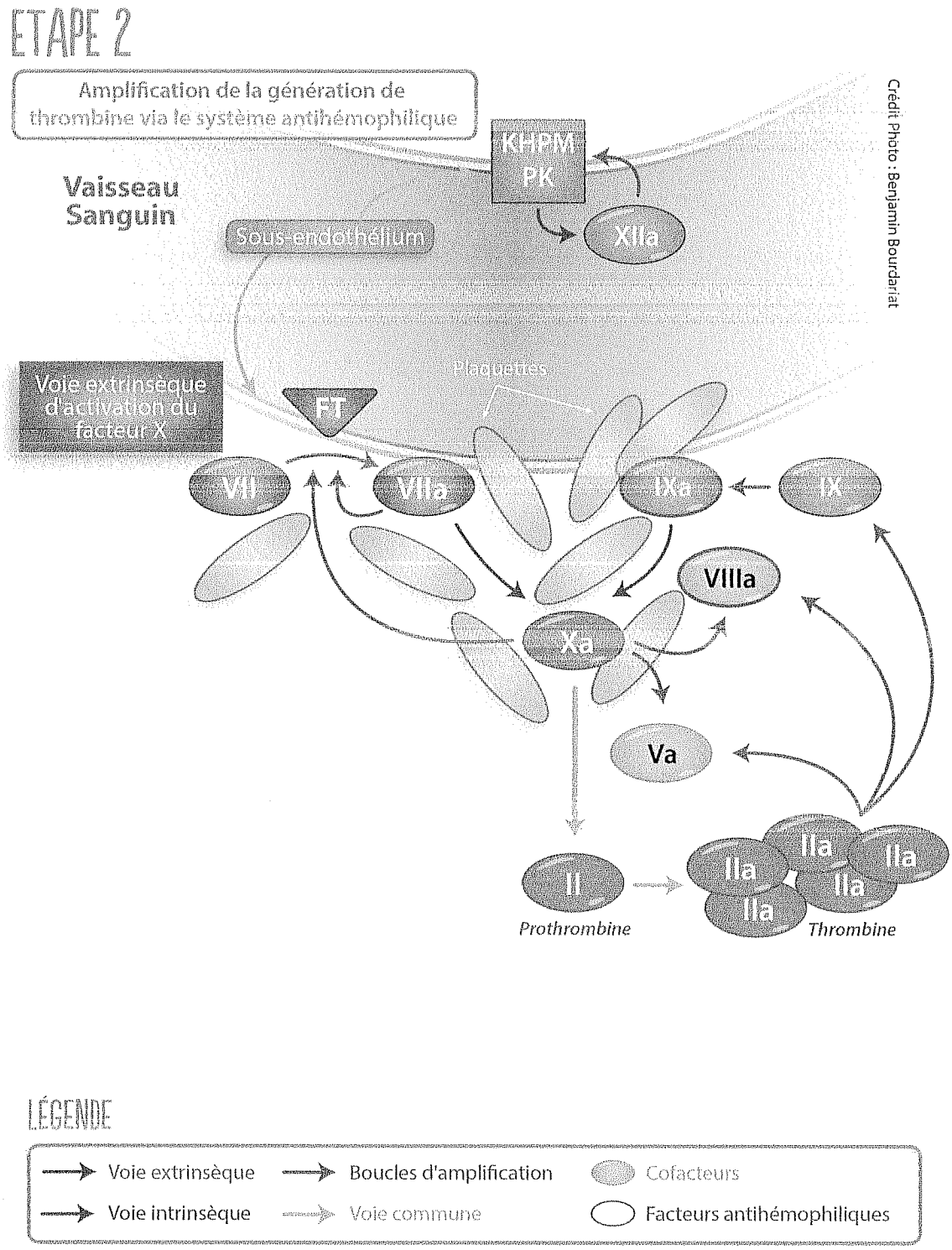


Figure 1.7 : Amplification de la génération de thrombine via le système antihémophilique

1.3.3.3. La voie intermédiaire

Elle débute lorsque le facteur IX est activé en facteur IXa par le facteur VIIa et le facteur Xa issus de la voie extrinsèque.

Le facteur Xa transforme le facteur IX en facteur IXaα qui est un précurseur dépourvu d'activité coagulante. Puis le facteur VII prend le relais afin de lui donner une activité coagulante en le transformant en facteur IXaβ.

1.3.3.4. La voie finale commune

Le facteur X étant activé en facteur Xa, la prothrombine (facteur II) peut être activée en thrombine (facteur IIa). La thrombine est chargée, quand à elle, de transformer les fibrinogènes (facteur I) en monomères de fibrine qui se polymérisent ensuite en oligomères instables. Elle active aussi le facteur XIII en facteur XIIIa afin de stabiliser la fibrine. C'est la fibrinoformation.

Revenons sur la thrombine : c'est une enzyme-pivot de l'hémostase car elle stimule fortement la thrombinoformation par rétroaction positive.

En effet, elle active le facteur VIII, le facteur V et le facteur XI. De ce fait, le facteur VIIIa amplifie l'activation du facteur X par l'intermédiaire du facteur IXa ; le facteur Va amplifie l'activation du fibrinogène (facteur I) en monomère de fibrine. (Figure 1.8)

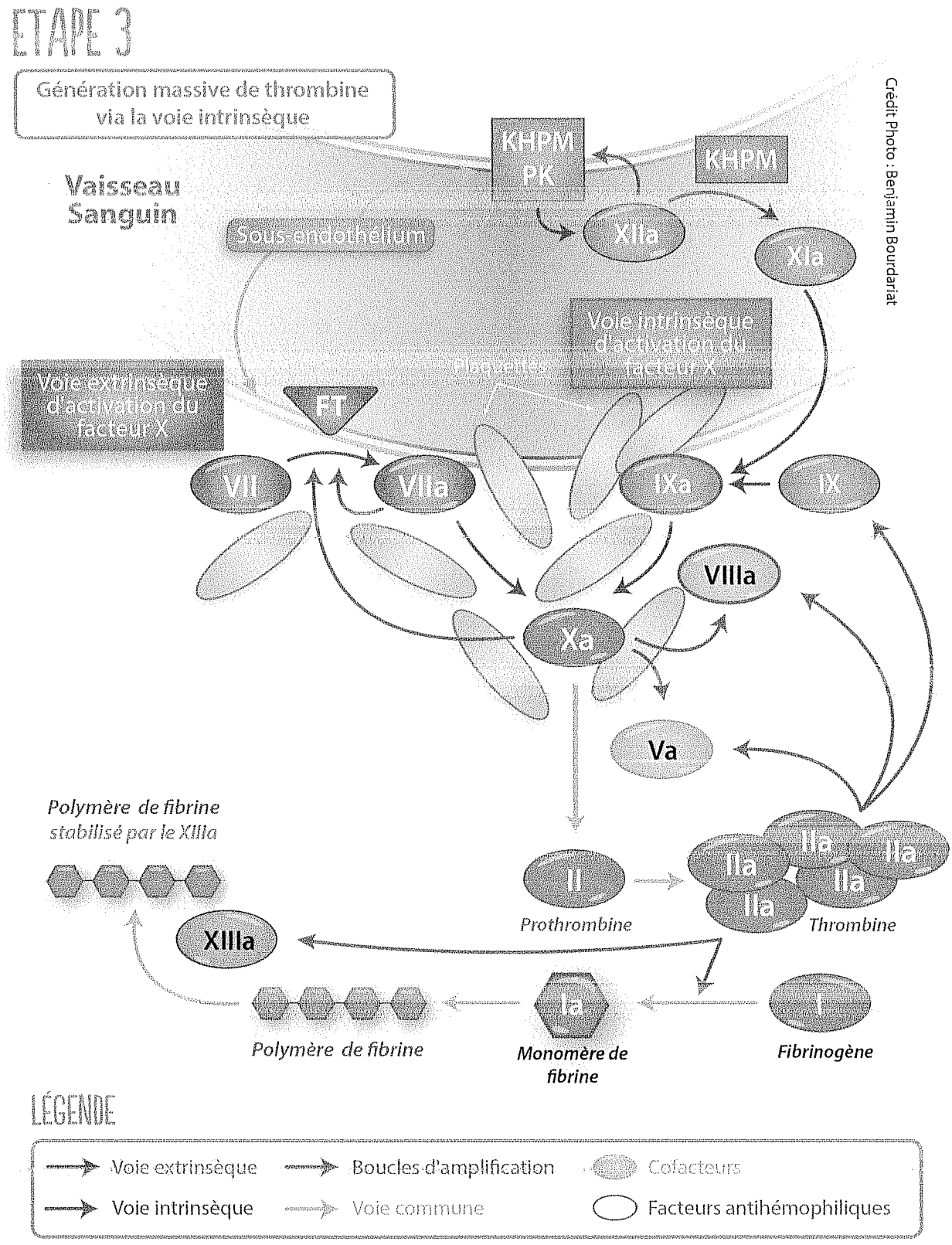


Figure 1.8 : Génération massive de thrombine et synthèse de fibrine

1.3.4. Régulation

Cette régulation est dite négative puisqu'elle permet de restreindre le phénomène de coagulation au niveau de la lésion afin d'éviter une thrombose.

Il existe trois voies de régulation négative :

- AT = antithrombine III,
- TFPI = inhibiteur de la voie du facteur tissulaire,
- PC/PS = système protéine C et protéine S.

1.3.4.1. L'antithrombine III

Elle est synthétisée dans le foie. Elle doit se fixer à la surface de l'endothélium sur des récepteurs (protéoglycans) pour interagir avec les enzymes cibles avec efficacité. Cette union potentialise jusqu'à mille fois la formation des complexes [AT III + thrombine], [AT III + facteur Xa], [AT III + facteur IXa], [AT III + facteur XIa] ou encore [AT III + facteur XIIa], afin de neutraliser ces différents facteurs.

L'antithrombine III neutralise également la thrombine fixée à la thrombomoduline, inhibant et régulant l'activité du système de la protéine C.

Rq : ces protéoglycans transmembranaires issuent des cellules endothéliales possèdent des mucopolysaccharides appartenant à la même famille que les héparines.

1.3.4.2. Le TFPI

Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) est un inhibiteur de la voie extrinsèque de la coagulation puisque qu'il inhibe le facteur VIIa. Toutefois, le facteur VIIa n'est pas inhibé sous sa forme libre, il doit être fixé au facteur tissulaire. Ce complexe [FT + facteur VIIa] ainsi formé peut être inhibé à condition que le TFPI soit combiné au facteur Xa. Ainsi, pour une inhibition du facteur VIIa, ce dernier doit d'abord avoir produit une petite quantité au moins de facteur Xa.

Le TFPI semble laisser la voie extrinsèque s'amorcer, puis l'inhibe une fois que les autres voies ont pris de la force.

Rq : le TFPI et l'antithrombine III ont des cibles complémentaires.

1.3.4.3. Le système de la protéine C

Tout d'abord, présentons les différent acteurs de ce système :

- la protéine C : protéine plasmatique, pro-enzyme, dont la synthèse par le foie nécessite la vitamine K,
- la protéine S : protéine plasmatique, cofacteur, dont la synthèse par le foie et la cellule endothéliale nécessite la vitamine K,
- la thrombomoduline : protéine intégrale de la membrane plasmique de la cellule endothéliale, récepteur de la thrombine.

Le système anticoagulant de la protéine C est formé de deux complexes.

- Le complexe initiale est constitué sur la thrombomoduline par la thrombine et la protéine C. La thrombine ainsi combinée à la thrombomoduline perd presque la totalité de ses propriétés hémostatiques et acquiert la capacité d'activer très efficacement la protéine C, qui est l'enzyme anticoagulante du système. Une fois activée, la protéine C se détache de la thrombomoduline et migre pour former le second complexe enzymatique à la propriété anticoagulante.
- Le second complexe enzymatique est constitué autour de la protéine C activée et comprend la protéine S à laquelle s'ajoutent : des phospholipides de membranes, des ions calciques et l'un des substrats de la protéine C.

Ce système permet l'inhibition des facteurs Va et VIIIa, ce qui diminue considérablement la puissance coagulante. Par contre, il épargne les facteurs V et VIII non activés préalablement par la thrombine.

Il est régulé par la protéine C4b-BP dont le rôle anticoagulant est discuté, par le taux de sécrétion de la protéine S ainsi que par la synthèse et l'extériorisation de la thrombomoduline endothéliale.

1.4. Le système fibrinolytique

Le système fibrinolytique permet, après la coagulation, de dissoudre progressivement le caillot de fibrine. L'enzyme clé de la fibrinolyse est la plasmine, son substrat est la fibrine qu'elle resolubilise par de multiples clivages protéolytiques.

La plasmine provient d'une pro-enzyme, le plasminogène, synthétisé au niveau du foie. Il existe deux activateurs enzymatiques importants du plasminogène :

- le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène),
- le scu-PA (urokinase à chaine polypeptidique unique).

La fibrinolyse physiologique intravasculaire est déclenchée par la sécrétion endothéliale locale du t-PA et du scu-PA. Cette sécrétion peut être due à une circonstance comme un exercice vigoureux ou une émotion, à des substances (adrénaline, fibrine, thrombine), ou encore à certains médicaments. Le plasminogène plasmatique se fixe sur la fibrine *via* des résidus de lysine de celle-ci. L'endothélium sécrète le t-PA qui se fixe près du plasminogène à la surface de la fibrine. Le plasminogène est ainsi transformé efficacement en plasmine par le t-PA (ou le scu-PA) à la surface de la fibrine. La plasmine se fixe successivement à plusieurs groupes de résidus de la lysine sur la fibrine qu'elle fragmente ainsi en produit de dégradation de la fibrine (PDF).

Il existe trois substances inhibitrices qui régulent ce système. Les PAI-1 et PAI-2 qui inhibent le t-PA et le SCU-PA, et surtout l'alpha-1-antiplasmine inhibiteur plasmatique de la plasmine.

2.LA THROMBOSE

Cette partie a été effectuée à l'aide des ouvrages « La Thrombose » [8] et « Hémostase et thrombose ». [9]

2.1. Définition

Il s'agit de l'obstruction de la lumière d'un vaisseau par une masse sanguine solide résultant de réactions d'hémostase inappropriées. Cette masse sanguine solide ou thrombus est constituée d'agrégats plaquettaires, de fibrilles de fibrine et d'érythrocytes présents en quantités variables.

Lorsque qu'un thrombus, ou un de ses fragments, se détache de l'intima, une embolie peut se produire. En effet, le thrombus migre jusqu'à ce que le calibre du vaisseau soit insuffisant pour que sa route continue.

2.2. Fréquence, gravité et localisations

Les accidents thromboemboliques sont responsables aujourd'hui (avec l'athérosclérose) des maladies cardio-vasculaires les plus fréquentes et les plus graves. Parmi elles, on retrouve : infarctus, myocardite, mort subite de cause cardiaque, thrombose ou embolie cérébrale, thrombose veineuse profonde, syndrome post-phébitique et embolie pulmonaire. Ces accidents peuvent se manifester à tout âge de la vie.

L'appareil cardiovasculaire peut être atteint en tout point, c'est-à-dire aussi bien au niveau des artères qu'au niveau des veines, des capillaires ou encore des cavités cardiaques.

Deux possibilités pour le thrombus qui peut être :

- « oblitérant », il y a alors une occlusion totale de la lumière du vaisseau,
- « non oblitérant », et dans ce cas à nouveau deux possibilités s'offrent :
  - « mural »,
  - « flottant ».

2.3. Histopathologie des thromboses

Il existe trois types de thrombi, chacun évoluant dans des conditions hémorhéologiques circulatoires particulières :

- le *thrombus plaquettaire* ou *thrombus blanc* : il est principalement constitué d'agrégats plaquettaires, on y retrouve tout de même quelques fibrilles de fibrine ; il se forme dans les petits vaisseaux à débit sanguin et taux de cisaillement élevé (petite artères, artérioles) ;
- le *thrombus de coagulation*, *rouge* ou encore *fibrino-érythrocytaire* : il s'agit d'un caillot de fibrine emprisonnant des érythrocytes et d'autres cellules sanguines ; il se forme au niveau des veines, des artères déjà obstruées ou encore au niveau des cavités cardiaques adynamiques, là où le débit circulatoire est faible voir inexistant ;
- le *thrombus mixte* ou *fibrino-plaquettaire* : sa composition est équilibrée en fibrine, en agrégats plaquettaires et en érythrocytes ; il se forme plutôt au niveau de veines où le débit sanguin est lent ou modéré.

2.4. Similitudes et différences entre thrombogénèse et hémostase

Tableau 1.2 : Thrombogénèse contre hémostase : similitudes et différences [8]

	Hémostase	Thrombogénèse
Similitudes au niveau des réaction en jeu	Hémostase primaire et secondaire en proportions variables	Hémostase primaire et secondaire en proportions variables
Différences La réponse est-elle appropriée et désirable?	Oui Réaction : • sur une brèche vasculaire, • qui demeure localisée, • limitée en durée.	Non Réaction intempestive : • dans la lumière du vaisseau, • peut se généraliser.
Prédominances de l'activation (++) sur l'inhibition des réactions d'hémostase	Lumière vasculaire : -- Endothélium : -- Sous-endothélium : ++ Media, adventice : +++	Lumière vasculaire : ++ Endothélium : + ou - Sous-endothélium : ++ Media, adventice : +++
Résultat	• Bouchon hémostatique • Colmate la paroi vasculaire	• Thrombus • Oblitère partiellement ou totalement la lumière vasculaire

2.5. Différents types de déséquilibres thrombogènes

Equilibre physiologique : compensation des facteurs de protection (facteurs inhibiteurs de l'hémostase) face aux facteurs thrombogènes (facteurs activateurs de l'hémostase).

Les déséquilibres thrombogènes :

- diminution des facteurs de protection,
- augmentation des facteurs thrombogènes,
- diminution des facteurs de protection et augmentation des facteurs thrombogènes.

Les facteurs de protection et les facteurs thrombogènes (Tableau 1.3)

Tableau 1.3 : Facteurs de protection et facteurs thrombogènes [8]

Facteurs thrombogènes	Facteurs de protection
Dans le sang circulant • Activateurs des plaquettes (ADP, thrombine, virus, ...) • Activateurs de la coagulation (facteurs tissulaire, phospholipides, IXa, Xa, thrombine, ...) • Inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI-1, PAI-2, lipoprotéine A)	**Dans le sang circulant** • Inhibiteurs plasmatiques des enzymes et co-facteurs coagulants (AT III, protéine C et S, ...) • Système fibrinolytique
De l'endothélium activé • A la surface - Complexe facteur tissulaire et facteur VIIa - IXa et Xa • Sécrétions - Endothéline - PAI-1	**De l'endothélium normal** • Glycocalix et charges négatives • Protéoglycans, thrombomoduline, prostacycline, oxyde nitrique, activateur tissulaire du plasminogène
Du sous endothélium • Collagène et autres substances conjonctives activateurs de plaquettes et de la coagulation	**Du sous endothélium** • Thrombomoduline, protéoglycans
De la média et de l'adventice • Facteur tissulaire • Thromboxane A_2	**Circulation sanguine** • Dilution locale • Epuration à distance par phagocytes mononucléés fixes

3.EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE

Cette partie a été rédigée en majorité à partir de l'ouvrage « Physiologie et exploration de l'hémostase » [2]

3.1. Quand explorer l'hémostase ?

3.1.1. Symptômes hémorragiques

Il y a trois orientations possibles d'après l'examen clinique et l'interrogatoire du patient.

- L'hémostase primaire : saignements cutanéomuqueux, épitaxis, menorragies, metrorragies,...
- La coagulation : Hématomes, hémarthroses, hémorragies interne, CIVD (= coagulation intravasculaire disséminé).
- La fibrinolyse : recherche de CIVD, fibrinolyse aiguë isolée, saignements retardés.

3.1.2. Symptômes thrombotiques (embolie pulmonaire, phlébite...)

- Recherche de D-dimères : généralement positifs si un processus de thrombose est en cours.
- Recherche de facteurs de risque de thrombose.

3.1.3. Suivi de traitement anticoagulant

- Suivi des AVK par l'INR (= International Normalized Ratio).
- Suivi de traitements :
  - par héparine par TCA (= temps cépahline +activateur),
  - par mesure de l'activité anti-Xa.

3.1.3.1. Bilan pré-opératoire

Il n'est effectué que si des antécédents existent chez le patient : plaquettes, TP (Taux de Prothrombine), TCA. Lorsqu'il n'y a pas d'antécédent, ce bilan n'est pas nécessaire, sauf chez les jeunes enfants (dépistage des hémophilies modérées, mineures et frustres par le TCA) et les personnes âgées. [10]

3.1.3.2. Les recommandations pré-analytiques

L'étude des facteurs circulants se fait toujours dans le plasma. Pour cela le sang est toujours prélevé sur un anticoagulant (citrate), puis on réalise une centrifugation pendant 15 minutes. Une exception cependant pour l'étude fonctionnelle des plaquettes qui est réalisée sur un échantillon de sang total (PFA-100).

3.1.3.3. Le prélèvement

L'analyse de l'hémostase est particulièrement sensible, c'est pourquoi il est nécessaire de respecter scrupuleusement un protocole, afin d'obtenir des résultats représentatifs :

- la ponction veineuse doit être franche, c'est-à-dire sans garrot ou avec un garrot peu serré pour limiter l'activation plaquettaire ;
- toute contamination par un autre anticoagulant doit être évitée ; il est donc impératif de réaliser le prélèvement à la suite d'un tube sec sinon en premier ;
- bien identifier le tube et la demande sans oublier l'heure de prélèvement ;
- effectuer une agitation par retournement du tube cinq à six fois immédiatement après son remplissage.

3.1.3.4. Le tube de prélèvement

- Hémostase = bouchon bleu (anticoagulant = citrate).
- NFS EDTA = bouchon violet (anticoagulant = éthylène-diaminetétracétate).

3.1.3.5. L'acheminement du tube

Il doit se faire le plus rapidement possible, le délai d'analyse étant de 4 heures au maximum. L'agitation doit être évitée au cours du transport. La congélation du plasma pour différer une analyse, ou l'envoyer dans un

autre centre pour certaines analyses spécialisées est possible mais à très basse température (-20°C pour une durée de 15 jours ou -80°C).

3.2. Les principaux tests disponibles

3.2.1. Hémostase primaire

3.2.1.1. Numération plaquettaire

Deux techniques permettent le comptage des plaquettes.

- La technique microscopique, dite de Brecher-Cronkite, qui consiste à compter les plaquettes, après hémolyse à l'oxalate d'ammonium 1 % et sédimentation, à l'aide d'un microscope à contraste de phase (imprécision : 15 à 20 %).
- La technique au compteur électronique de particules de type Coulter, après sédimentation spontanée du plasma (imprécision : 5 à 10 %).

Aujourd'hui, il est possible d'obtenir une numération plaquettaire à partir d'un échantillon de sang total.

Les résultats obtenus par le biais des compteurs électroniques, qu'ils soient normaux ou anormaux, doivent être confirmés par l'estimation des plaquettes sur frottis sanguin. Sinon, il faut en déterminer la cause.

3.2.1.2. Temps de saignement ou TS

Le temps de saignement est la mesure de la durée de l'hémorragie provoquée par l'incision de la couche superficielle de la peau dans des conditions normalisées. Seuls de très petits vaisseaux sont sectionnés.
Il évalue l'ensemble des réactions hémostatiques qui se déroulent depuis la coupure de la peau jusqu'à la formation du clou plaquettaire oblitérant et l'arrêt de l'hémorragie. Il constitue donc un test global et unique de l'hémostase primaire.

Plusieurs techniques existent, et pour chacune d'entre elle, la goutte de sang est adsorbée sur un papier buvard et mesurée toute les trente secondes jusqu'à l'arrêt de l'écoulement.

La méthode de Duke a été la première décrite mais aujourd'hui abandonnée pour un manque de sensibilité et de reproductibilité. L'incision se faisait au niveau du lobe de l'oreille.

Deux autres techniques arrivent par la suite, il s'agit de la technique d'Ivy-Borchgreving (Ivy-incision) et la technique d'Ivy trois points. Ces deux techniques se pratiquent à la face antérieure de l'avant-bras et cinq centimètres en-dessous du pli du coude, avec un brassard manométrique au bras gonflé à quarante millimètres de mercure.

Pour la première technique, il s'agit d'une incision de cinq à neuf millimètres de longueur pour un millimètre de profondeur, à l'aide d'une lame de rasoir, pratiquée loin de tout vaisseau. Cette incision peut-être standardisée par l'utilisation d'un dispositif automatique (Simplate®).

La seconde utilise un vaccinostyle, qui permet de réaliser trois blessures punctiformes en triangle. C'est cette dernière technique qui est la plus sensible.

3.2.1.3. Temps d'occlusion plaquettaire ou TOP

Le temps d'occlusion plaquettaire se mesure à l'aide d'un appareil : le PFA-100 pour « Platelet Function Analyser ». C'est un automate, qui permet d'évaluer la capacité fonctionnelle des plaquettes, sur sang total citraté, sans aucune préparation préalable de l'échantillon sanguin. Il simule, *in vitro*, les conditions rencontrées lors d'une brèche de la paroi artériolaire et réalise donc une hémostase artificielle.

Le sang total traverse une membrane percée recouverte de collagène ainsi que d'un activateur de plaquettes, en l'occurrence l'épinéphrine ou l'ADP.
On mesure le temps d'obturation de la membrane.

Dans le cadre de l'exploration de troubles hémorragiques évoquant un trouble de l'hémostase primaire au cours de l'interrogatoire systématique, l'appareil est capable de détecter de manière sensible les anomalies les plus fréquentes : la prise d'aspirine ou un déficit en facteur Willebrand. [9]

3.2.1.4. Exploration du facteur Willebrand

- Dosage fonctionnel du facteur Willebrand : Mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine par une technique d'agglutination, c'est-à-dire l'activation du vWF sur la GPIb (plaquettes du patient ou microbilles commerciales).
- Dosage antigénique du facteur Willebrand par méthode immunologique ELISA .

3.2.1.5. Autres explorations complémentaires

- Tests d'agrégation plaquettaire.
- Cytométrie en flux : étude de l'expression de marqueurs spécifiques (GPIb, GPIIb-IIIa).
- Microscopie électronique.
- Etude des granules par fluorescence.
- Etude biochimique de la synthèse de TXA_2, du signal calcique...

3.2.2. Coagulation

Il existe deux tests de bases indispensables : le TP (Taux de prothrombine) ainsi que le TCA (Temps de céphaline activé). Ce sont des tests fonctionnels où l'on active la coagulation du plasma tout en mesurant le temps nécessaire à la formation du caillot de fibrine.

3.2.2.1. Taux de prothrombine

3.2.2.1.1. Obtention

Il est obtenu à partir du temps de Quick (TQ) qui explore le « complexe prothrombinique » : VII, X, V, II, soit la voie extrinsèque.

Le TQ est ensuite exprimé en TP par comparaison à un plasma témoin. La courbe de Thivolle peut être utilisée.

3.2.2.1.2. Normalisation

- L'INR

L'INR, pour *International Normalized Ratio* ou *Rapport International Normalisé,* se calcule également à partir du TQ (Figure 1.9). Il corrige la variabilité du TP en fonction du réactif utilisé et standardise le résultat. C'est lui qui est utilisé pour le suivi des traitements par AVK.

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

ISI ← Indice de sensibilité international, spécifique du réactif thromboplastine utilisé

TQ témoin ← Temps de Quick

Figure 1.9 : Formule du calcul de l'INR [11]

- Les valeurs cibles d'INR

Elles sont différentes suivant la pathologie (Tableau 1.4)

Tableau 1.4 : Valeur cible d'INR en fonction des pathologies [12]

Traitement préventif	INR cible
Fibrillation atriale	2,5 (2 à 3)
Valvulopathie mitrale associée à une dilatation de l'oreillette gauche et/ou à une image de contraste spontané décelée en échographie transœsophagienne et/ou à un thrombus intra-auriculaire gauche	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique mitrale	
Prothèse mécanique aortique avec un autre facteur de risque embolique ou 1re génération de prothèse	
Prothèse mécanique aortique sans autre facteur de risque ou 2e génération de prothèse	2,5 (2 à 3)
Prothèse mécanique tricuspide	

Tableau 1.4 (suite) : Valeur cible d'INR en fonction des pathologies [12]

Traitement préventif	INR cible
Prothèse biologique	2,5 (2 à 3)
Prévention des complications thrombo-emboliques de l'infarctus du myocarde simplifié	
Prévention de la récidive de l'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine	
Prévention de la récidive de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	
Prévention de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	
Syndrome des antiphospholipides	3,7 (3 à 4,5)
Prévention des thromboses sur cathéter (à faible dose)	INR non modifié
Traitement curatif	**INR cible**
Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	2,5 (2 à 3)

3.2.2.2. Temps de céphaline + activateur

Le temps de céphaline activé mesure le temps de coagulation d'un plasma citraté (décalcifié) et pauvre en plaquette auquel on ajoute :

- des particules de silicates qui activent fortement la phase contact et augmentent la reproductibilité du test ;
- la céphaline, qui joue le rôle de substitut des phospholipides procoagulants des plaquettes activées ;
- le calcium ionisé, nécessaire à la plupart des réactions en aval de la phase contact.

Il explore les voies intrinsèque et finale commune de la coagulation soit les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, VII, ainsi que la prékallicréine (PK) et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM).

Le TCA du plasma du patient obtenu est ensuite comparé à celui d'un plasma témoin normal par le calcul du rapport (TCA patient / TCA témoin).

3.2.4. Fibrinolyse

- Dosage du fibrinogène.
- Dosage des D-dimères :
  - par agglutination latex : dépistage des CIVD,
  - par technique ELISA : exclusion d'une thrombose si le résultat du test est négatif.
- Temps de lyse des euglobulines (= fibrinogène + plasminogène + t-PA).

3.3. Les dispositifs d'automesure de l'INR

3.3.1. Description et principe

Ces appareils de mesure de l'INR, appelés également « coagulomètres », appartiennent à la catégorie des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* destinés à être utilisés par le patient lui-même. Il s'agit d'autotests.

A la manière des lecteurs de glycémie capillaire, ils permettent l'obtention en quelques minutes d'une mesure d'INR à partir d'une goutte de sang capillaire prélevée au bout du doigt et déposée sur un bandelette réactive. L'appareil mesure le temps de coagulation par détection optique ou électrochimique, après mise en contact de la goutte de sang totale située sur la bandelette réactive avec un échantillon de thromboplastine.
Un microprocesseur exprime la valeur obtenue en taux de prothrombine (TP) puis la convertit en INR.

3.3.2. Autosurveillance : différentes stratégies possibles

- L'automesure [13] :
  - le patient effectue la mesure,
  - le professionnel de santé effectue l'ajustement posologique (médecin généraliste ou spécialiste, libéral ou hospitalier, pharmacien correspondant...).
- L'autocontrôle (ou autogestion) [13] :
  - le patient effectue la mesure et l'ajustement posologique, à la manière d'un patient diabétique ajustant la dose d'insuline en fonction de sa glycémie capillaire.
- L'utilisation par le professionnel de santé [13] :
  - chez les patients non-observants ou aux capacités physiques ou cognitives limitées,
  - en situation d'urgence.

3.3.3. Performance des dispositifs d'automesure de l'INR capillaire

Deux dispositifs d'automesure sont disponibles sur le marché (Figures 1.10 et 1.11)

- Coaguchek XS® du laboratoire Roche :

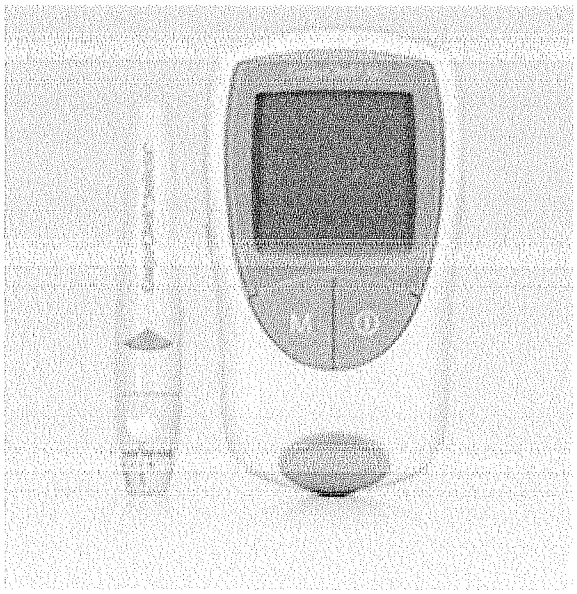


Figure 1.10 : Coaguchek XS® [78]

- INRatio® du laboratoire Alere :

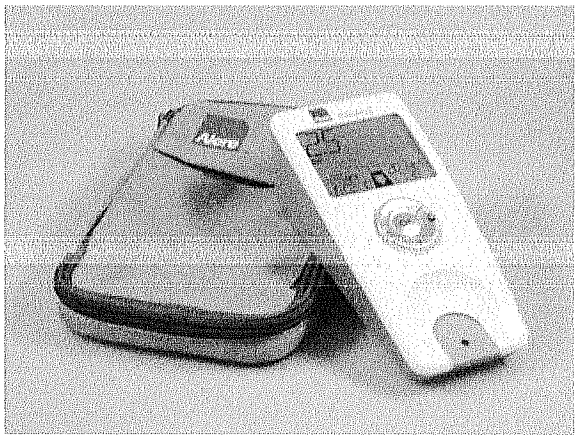


Figure 1.11 : INRatio® [77]

3.3.3.1. Fiabilité

Concernant le dispositif CoaguChek®, qui semble être le plus utilisé sur le marché, les différentes études publiées considèrent qu'il possède plus de 80 % de concordance technique. Pour Christensen *et al*, la précision ainsi que la concordance technique et clinique sont satisfaisantes pour l'ensemble des appareils, après l'analyse des résultats de 22 études, et ils considèrent les imprécisions comme inhérentes à la mesure d'INR. [14] Cependant cette concordance serait très faible pour un INR supérieur à 4 d'après Schiach *et al.* Dans ce cas, la majorité des recommandations officielles suggèrent de renouveler la mesure par un prélèvement capillaire, voire par un prélèvement veineux. [15]

L'*European Concerted Action on Anticoagulation* insiste par ailleurs sur la nécessité de contrôles qualité internes et externes fréquents, de l'appareil lui-même et de ses consommables (bandelettes), afin de garantir la validité des résultats d'INR dans le temps. [16]

Tous les appareils ont aujourd'hui la capacité d'effectuer les procédures de contrôle qualité internes. Les contrôles qualité externes s'effectuent par comparaison régulière à l'INR veineux obtenu au laboratoire d'analyse médicale par la méthode de référence.

3.3.3.2. Efficacité

Depuis le début des années 1990, de nombreuses études ont été réalisées afin de mettre en évidence la réelle efficacité de l'autosurveillance du patient traité par AVK.

Revenons rapidement sur quelques analyses d'études menées ces dernières années.

- 2010, la méta-analyse Cochrane de Garcia-Alamino (18 études rassemblant 4723 patients sur 24 mois en moyenne) [17] :

Objectif : évaluation de l'autosurveillance (automesure ou autocontrôle) de l'INR sur des critères cliniques face à un groupe témoin en surveillance traditionnelle (Clinique d'anticoagulants (CAC) ou soin primaire ou les deux).

Résultats

- Diminution de moitié de survenue d'événement thrombotique que se soit en automesure ou en autocontrôle.
- Réduction globale de la mortalité seulement en ce qui concerne l'autocontôle.
- Absence d'influence sur la survenue d'accidents hémorragiques majeurs.

Mais les auteurs considèrent que ces études manquent d'ampleur. Pour pallier à cela et peu de temps après, l'étude THINRS présente ses résultats.

- 2010, étude THINRS (2922 patients sur 3 ans) [18]

Objectif : comparaison de l'automesure au suivi en CAC.

Indications : patients présentant une fibrillation atriale et/ou étant porteur d'une valve cardiaque mécanique, et traité par Warfarine au long cours.

Résultats :

- Jugement principal : pas de différence significative concernant le délai d'apparition d'événements cliniques majeurs (AVC, hémorragie majeure, décès).
- Critères secondaires : augmentation du pourcentage de temps passé dans l'intervalle cible d'INR.

- 2012, nouvelle méta-analyse publiée par Heneghan qui intègre l'étude THINRS (11 essais, 6417 patients) [19] :

Objectif : évaluation de l'autosurveillance (automesure ou autocontrôle) de l'INR face à un groupe témoin en surveillance traditionnelle (CAC ou soin primaire ou les deux), mais en tenant compte cette fois de l'âge, du sexe et de l'indication du traitement AVK.

Indications : patients souffrant de fibrillation atriale et/ou étant porteur d'une valve cardiaque mécanique.

Résultats

- Survenue d'événement cliniques majeurs (critère de jugement principal) : diminution de moitié du risque trombe-embolique avec l'autosurveillance.
- Survenue d'accidents hémorragiques graves : pas d'effets significatifs mis en évidence.
- Décès : pas d'effets significatifs mis en évidence.

- 2011, première étude française [20] :

Objectif : détermination de la fiabilité des dispositifs d'autosurveillance disponibles sur le marché français (CoaguChek® et INRatio®) par comparaison de chacun d'entre-eux avec une mesure mensuelle par la méthode de surveillance traditionnelle en laboratoire d'analyse médicale.

Résultats

- Augmentation du temps passé dans l'intervalle cible d'INR pour les patients en autosurveillance et pour les deux dispositifs utilisés.
- Survenue de complications hémorragiques dans le groupe « surveillance par la méthode traditionnelle en laboratoire d'analyse. »

3.3.4. L'automesure à l'étranger et en France

3.3.4.1. A l'étranger

Il existe des recommandations internationales émises par l'International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation depuis 2005, pour la mise en place de l'autosurveillance de l'INR [21] .

- Accès à l'autosuivi :
  - comprendre les principes du traitement par AVK et ses risques,
  - manifester la volonté de s'impliquer dans la gestion du traitement,
  - faire preuve d'une dextérité et d'une acuité visuelle suffisante,
  - recevoir une éducation thérapeutique structurée et une formation à l'automesure de l'INR.

Rq : si les différentes caractéristiques ne sont pas réunies, la prise de mesure peut être confiée à l'entourage du patient.

- Fréquence minimale des mesures : une fois par semaine.
- Surveillance médicale régulière avec ou sans complication.
- Contrôle théorique et pratique des connaissances par une évaluation annuelle.
- Contrôle qualité externe annuel du dispositif

Il ressort de manière générale que le développement de l'autosurveillance dépend essentiellement des conditions de prise en charge financière par les différents systèmes d'assurance maladie.

Le remboursement de l'autosurveillance, des consommables (bandelettes) et parfois même des séances d'éducation thérapeutique, ont tendance à généraliser l'autosurveillance par les patients comme cela peut être observé aux Etats-Unis, mais aussi en Europe (Allemagne, Autriche, Danemark, Grèce, Luxembourg, Pays-Bas, Suisse).

Lorsque que seuls les consommables sont remboursés, c'est l'utilisation par les professionnels de santé qui se développe. C'est le cas en Espagne, en Grande-Bretagne, en Suède, ou encore en République Tchèque. [22]

3.3.4.2. En France

En France, l'autosurveillance de l'INR est très peu répandue. L'assurance maladie prend cependant en charge le remboursement du dispositif et des consommables essentiellement pour les enfants traités par AVK au long cours et ce depuis juin 2008. A cette date, les deux appareils (CoaguChek® et INRatio®) pouvaient être pris en charge mais, depuis Janvier 2012, seul le CoaguChek® peut être remboursé, l' INRatio® ayant été radié de la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) par l'Assurance Maladie. [23-25]
Il s'agit cependant essentiellement d'automesure, l'ajustement posologique devant être fait par un médecin hospitalier référent. Bien entendu, une éducation thérapeutique sur les AVK doit être effectuée au préalable, ainsi qu'une formation à l'automesure pour les enfants concernés et/ou leurs parents, avec une évaluation des connaissances et un contrôle de celles-ci deux fois par an. Le suivi se fait en service de cardiopédiatrie. [23]

L'extension de la prise en charge des appareils d'automesure de l'INR chez l'adulte a été exclu par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans un rapport de décembre 2008, malgré la constatation d'un bénéfice à leur utilisation au cours des différentes études menées. Elle indique que la surveillance de l'INR chez l'enfant est bien différente de celle de l'adulte : « variabilité interindividuelle des doses plus importante que chez l'adulte, prélèvements sanguins (...) contraignants, douloureux et difficiles chez l'enfant » parfois refusés par les laboratoires de ville et pouvant être à l'origine d'un « absentéisme scolaire pour les enfants et professionnel pour les parents. » [26]
Pour l'HAS, la priorité est à l'éducation thérapeutique du patient sans laquelle « l'autosurveillance ne pourra être efficace. » De plus, elle ajoute que la France détient un nombre important de laboratoire d'analyse de biologie médicale (3888 LABM au 31 décembre 2012 [27]). Par conséquent, l'offre de soins est tout à fait satisfaisante et la mise en place de l'autosurveillance injustifiée. [26]
Des responsables du ministère de la santé évoquent tout de même le lobby des biologistes des laboratoires d'analyse qui, pour éviter une baisse de chiffre d'affaire, inciteraient à limiter l'avancement vers l'autosurveillance de l'INR. [28]

PARTIE II

LES ANTIVITAMINES K ET LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

1.INTRODUCTION

Les antivitamines K (AVK) et les Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO) sont des médicaments anticoagulants qui s'administrent donc par voie orale chez des patients présentant un risque thrombotique. Ce sont deux sous-familles faisant partie de la classe pharmacothérapeutique des antithrombotiques. [29] Seules celles-ci seront étudiées au cours de ce travail, cependant il est nécessaire de les situer au sein de leur classe pharmacothérapeutique.

Cette classe regroupe deux familles de médicaments :

- ceux qui agissent au niveau de l'hémostase primaire et dont l'action empêche l'agrégation plaquettaire ; il s'agit des antiagrégants plaquettaires ; parmi eux, on retrouve :
  - l'aspirine,
  - le clopidogrel,
  - les inhibiteurs de la GPIIb-IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban),
  - la ticlopidine,
  - les nouveaux antiagrégants plaquettaires (prasugrel et ticagrelor), [30]
- ceux qui agissent au niveau de la coagulation, les anticoagulants :
  - par voie injectable (sous-cutanée ou intraveineuse) :
    - ⋆ le fondaparinux (SC),
    - ⋆ les héparines (IV ou SC),
    - ⋆ les hirudines recombinantes (désirudine (SC), bivalirudine (IV), lepirudine (IV)),
  - par voie orale :
    - ⋆ les antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine),
    - ⋆ les nouveaux anticoagulant oraux (apixaban, dabigatran étexilate, raviroxaban). [30]

2.LES ANTIVITAMINES K

Cette partie a été réalisée à partir des Avis de la Commission de transparence de la HAS [31-33] , du dictionnaire Vidal sous sa version électronique [34-36] , ainsi qu'à l'aide du Schéma commun des AVK de l'Afssaps [37] .

2.1. Historique

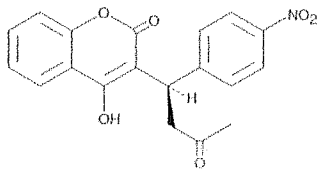
L'origine de la découverte des AVK a été l'observation aux Etats-Unis et au Canada vers 1930 d'hémorragies dans des troupeaux de bétail ayant consommé du mélilot (trèfle doux) avarié qui contenait de la bishydroxycoumarine. Celle-ci s'est avérée avoir une activité antivitaminique K. [38]

La warfarine, présente dans la spécialité Coumadine®, est un dérivé de synthèse de la bishydroxycoumarine. Elle a d'abord été utilisée comme raticide car elle provoque des hémorragies chez les rongeurs lors de la mise bas. En 1951, une intoxication volontaire massive par la warfarine, sans conséquences graves pour le sujet intoxiqué, a suggéré la possibilité de son utilisation en thérapeutique.

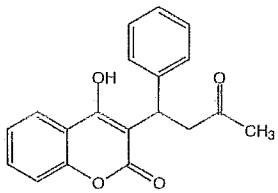
Les AVK actuellement utilisés en thérapeutique en France sont la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione. Le tioclomarol (Apegmone®) et la phénindione (Pindione®) ne sont plus commercialisés en France depuis début 2004.

Les AVK sont classées en fonction de leur structure chimique :

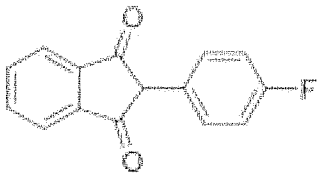
- les dérivés coumariniques :
  - l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®)



  - la warfarine (Coumadine®)



- les dérivés de l'indane-dione :
  - la fluindione (Préviscan®)



2.2. Présentation des différentes spécialités en France

2.2.1. Acénocoumarol Sintrom® et Minisintrom®

Sintrom® 4 mg comprimés quadrisécables, boîte de 30 (335 643-0)

Mini-Sintrom® 1 mg comprimés, boîte de 20 (336 629-1)

Laboratoire Novartis Pharma SAS

Code ATC : B01AA07

AMM : Sintrom® : 1990 révisée au 13.07.2011

Minisintrom® : 1993 révisée au 13.07.2011

Liste 1

Remboursé à 65 %

2.2.2. Warfarine Coumadine®

Coumadine® 2 mg comprimés sécables rose, boîte de 20 (302 645-4)
Coumadine® 5 mg comprimés sécables blanc, boîte de 30 (356 930-9)

Laboratoire Bristol-Myers Squibb
Code ATC : B01AA03
AMM : Coumadine® 2 mg : 1959/93 révisée au 01.07.2011
Coumadine® 5 mg : 2001 révisée au 04.07.2011
Liste 1
Remboursé 65 %

2.2.3. Fluindione Préviscan®

Préviscan® 20 mg comprimés quadrisécables, boite de 30 (334 841-3)

Laboratoire Merck Serono
Code ATC : B01AA
AMM : 1988 révisée au 06.07.2012
Liste 1
Remboursé 65 %

2.2.4. Le Service médical Rendu (SMR)

Réévaluation du 20 Juillet 2011
La commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) considère, pour chacune des spécialités vues ci-dessus, que le rapport efficacité / effets indésirables est important et leur attribue donc un Service Médical Rendu important dans les indications de l'AMM.

2.3. Indications thérapeutiques et durée de traitement

L'ensembles des molécules à propriété antivitamine K mises sur le marché bénéficient toutes trois des mêmes indications. Elles peuvent être à visée préventive ou curative.

- Dans le cadre d'un traitement préventif :
  - lors de cardiopathies emboligènes : prévention de complications thrombo-emboliques en rapport avec :
    - ⋆ certains troubles du rythme atrial (fibrillations atriales, flutter, tachycardie atriale), le traitement se fait à long terme,
    - ⋆ certaines valvulopathies mitrales, là aussi pour une longue durée de traitement,
    - ⋆ les prothèses valvulaires, le traitement est de 3 mois s'il s'agit d'une prothèse biologique, par contre dans le cas d'une prothèse mécanique le traitement est au long cours ;

- lors d'infarctus du myocarde compliqués et en relais de l'héparine : prévention des complications thrombo-emboliques tels que thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... ; dans cette indication, la durée de traitement est d'au moins trois mois, la poursuite du traitement se discute au cas par cas ;

- lors d'un risque de récidive de thromboses veineuses profondes (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP), en relais de l'héparine ; la durée de traitement varie en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulation :
  - ⋆ 3 mois de traitement en présence d'un facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de trois jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les trois derniers mois),
  - ⋆ 6 mois de traitement en présence d'un facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides), le traitement est prolongé tant que le facteur persiste,
  - ⋆ 6 mois de traitement au minimum dans le cas d'une maladie thromboembolique veineuse idiopathique.

• Dans le cadre d'un traitement curatif, lors de thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine. Tout comme dans le cadre du traitement préventif de récidive, les durées de traitement dépendent du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulation, à savoir :

- 3 mois de traitement en présence d'un facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de trois jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les trois derniers mois),
- 6 mois de traitement en présence d'un facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides), le traitement est prolongé tant que le facteur persiste ;
- 6 mois de traitement au minimum dans le cas d'une maladie thromboembolique veineuse idiopathique.

2.4. Posologies

2.4.1. Rythme d'administration

L'administration se fait quotidiennement en une prise, le soir de préférence. De cette façon, la posologie peut être modifiée assez rapidement après les résultats d'INR.

2.4.2. Choix de la dose

La posologie des antivitamines K est strictement individuelle en raison d'une importante variabilité interindividuelle.

La dose initiale doit se rapprocher le plus possible de la dose d'équilibre, même si elle ne peut être déterminée avec certitude. Il est indispensable de surveiller biologiquement les traitement par antivitamine K afin de

pouvoir ajuster la dose à administrer. L'adaptation de la dose initiale, afin d'atteindre l'équilibre, se fait en fonction des résultats d'INR.

Pour le Sintrom®, la dose initiale est habituellement de 4 mg d'Acénocoumarol. L'ajustement de la dose peut se faire à l'aide de comprimés de Mini-Sintrom® dosés à 1 mg d'Acénocoumarol, afin d'éviter de couper en quatre les comprimés de Sintrom®.

Concernant la Coumadine®, la dose initiale est généralement de 5 mg de Warfarine. Il existe cependant un dosage à 2 mg pour permettre et faciliter les adaptations posologiques.

Dans le cas du Préviscan®, la dose initiale est en générale de 20 mg. L'ajustement se fait par palier de 5 mg (soit un quart de comprimé). La demi-vie plus longue de la Fluindione (31 heures) demande une adaptation posologique plus fine sur deux ou trois jours, par l'alternance d'un demi comprimé (10 mg) un jour et d'un quart de comprimé (5 mg) le jour suivant.

Il ne faut pas utiliser de dose de charge.

2.5. Effet anti-coagulant / Pharmacodynamie

Leur activité repose sur un ensemble de trois caractéristiques [38] :

- l'ajout d'antivitamine K au sang *in vitro* n'entraine aucune coagulation ; elle n'a lieu que *in vivo* ;
- il existe un temps de latence d'environ 24 heures, qu'il s'agisse d'une administration intra-veineuse ou non, et l'activité maximum est atteinte ou bout de 2 jours ;
- après l'arrêt du traitement, l'activité se poursuit encore quelques jours.

Le mécanisme d'action des AVK (figure 2.1) explique ces différentes caractéristiques. En effet, ils inhibent compétitivement la K-époxyde réductase et la K-NADH réductase, responsables de la régération de la vitamine K (KH_2) à partir de la vitamine K oxydée (sous forme d'époxyde KOH). Cela conduit à l'inhibition de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants actifs. Leurs concentrations plasmatiques chutent plus ou moins rapidement en fonction du degré d'inhibition de leur synthèse et surtout de leur demi-vie d'élimination. Les facteurs procoagulants (facteurs II, VII, IX, X) ont une activité quantitativement plus importante que les facteurs anticoagulants, à savoir la protéine C et la protéine S. Ainsi, il résulte de l'inhibition de leur synthèse, un effet anticoagulant.

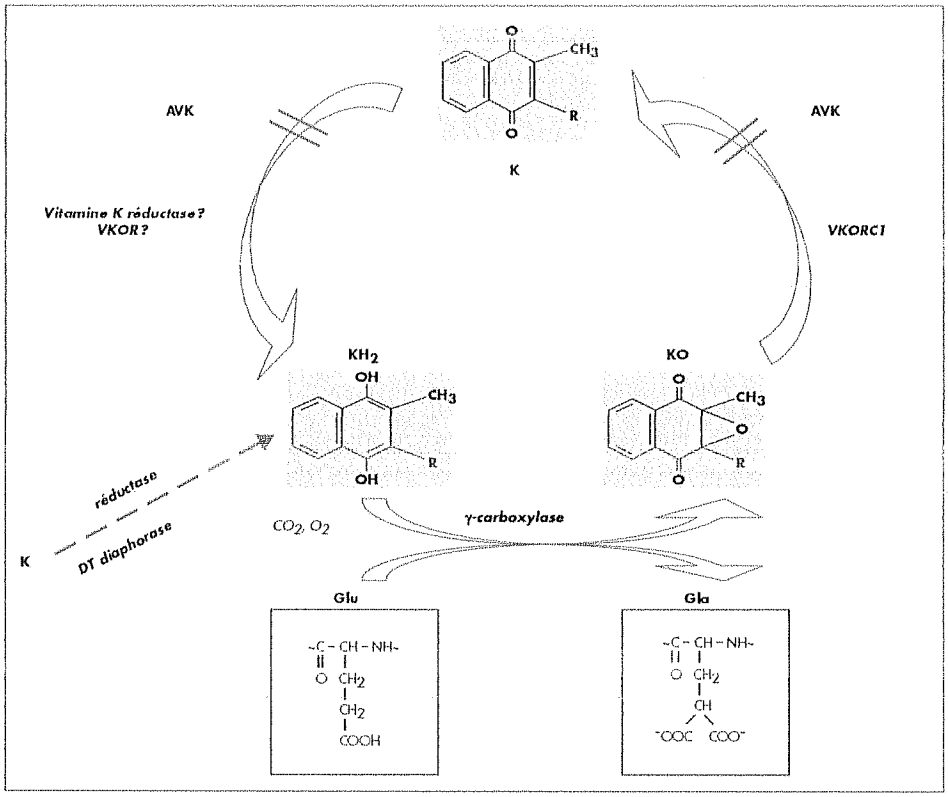


Figure 2.1 : Schéma du mécanisme d'action des AVK [6]

Cependant, il semblerait que la diminution précoce de la protéine C (du fait de sa courte demi-vie par rapport à celle des facteurs procoagulants) en début de traitement, par de fortes doses d'AVK, serait à l'origine, chez les personnes prédisposés, de thromboses entraînant des ischémies responsables de nécroses cutanées.

Tableau 2.1 : demie-vie des facteurs de coagulation Vitamines-K dépendants [38]

Activité	Facteurs Vitamine K-dépendants		Demi-vie
Procoagulant	II	Prothrombine	60 h
	VII	Proconvertine	6 h
	IX	Antihémophilique	24 h
	X	Stuart	40 h
Anticoagulant	Protéine C		9 h
	Protéine S		60 h

2.6. Caractéristiques pharmacocinétiques

2.6.1. Fluindione, warfarine

L'absorption de ces deux antivitamines K se fait rapidement par le tube digestif. Cependant ces deux molécules se lient fortement (90 à 97 %) aux protéines plasmatiques notamment l'albumine or, seule la fraction libre est active et métabolisée.

Concernant la distribution, toutes deux traversent le placenta et peuvent se retrouver dans le lait maternel.

La demi-vie d'élimination est de 31 heures pour la fluindione et pour la warfarine, celle-ci peut varier ente 35 et 45 heures.

L'élimination se fait par voie urinaire, aussi bien sous forme inchangée que sous la forme métabolisée.

2.6.2. Acénocoumarol

Les spécialités Sintrom® et Minisintrom® renferment un mélange racémique des énantiomères R (+) et S (-). Leur absorption se fait rapidement, et près de 60 % de la dose est biodisponible. Le pic de concentration plasmatique (0. 3 ± 0.05 µg/ml) est atteint en 2 à 3 heures pour une dose administrée de 10 mg.
Les pics de concentration plasmatique et les aires sous la courbe sont proportionnels à la dose lorsqu'elle est située dans l'intervalle de dose 8-16 mg.
Les concentrations plasmatiques inter-individuelles présentent une telle variabilité qu'aucune corrélation ne peut être établie entre la dose, les concentrations plasmatiques d'acénocoumarol et le niveau apparent de prothrombine.

La distribution diffère entre les deux énantiomères : de 0.16-0.18 L/kg pour l'énantiomère R (+) et de 0.22-0.34 L/kg pour l'énantiomère S (-).
L'acénocoumarol passe dans le lait maternel, mais en d'infimes quantités indécelables par les méthodes analytiques usuelles. Il traverse également la barrière placentaire.

L'acénocoumarol est largement métabolisé. C'est le cytochrome P450 2C9 qui joue le principal rôle dans la biotransformation des deux énantiomères d'acénocoumarol. En effet, chacune des deux molécules peut être métabolisée par hydroxylation en position 6- ou 7-. Cependant le (R)-acénocoumarol peut aussi être biotransformé par deux autres enzymes : CYP1A2 et CYP2C19.
La variabilité génétique liée au CYP2C9 participe à 14 % de la variabilité interindividuelle de la réponse pharmacodynamique de l'acénocoumarol.

La demi-vie d'élimination de l'acénocoumarol est de 8 à 11 heures. La clairance plasmatique apparente est de 3,65 L/h après administration orale. La clairance plasmatique totale de l'énantiomère R(+) qui possède une activité anticoagulante significativement plus élevée, est beaucoup plus basse que celle de l'énantiomère S(-).

Seul environ 0,2 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. L'excrétion cumulée en une semaine des métabolites et de l'acénocoumarol conduit à une élimination de 60 % de la dose dans l'urine et 29 % dans les fécès.

Influence de l'âge

Dans une étude, les concentrations plasmatiques de l'acénocoumarol, produisant un niveau donné de prothrombine, paraissaient plus élevées chez les patients âgés de plus de 70 ans que chez les patients plus jeunes, bien que les doses administrées ne soient pas plus importantes.

2.7. Contre-indications

Les Antivitamines K sont contre-indiqués en cas :

- d'hémorragies ou de lésions organiques pouvant saigner (ex : ulcère gastro-duodénal récent),
- d'interventions neurochirurgicale ou oculaire récentes, ou de ponctions profondes non compressibles,
- d'accident vasculaire cérébral (AVC) récent,
- d'hypertension artérielle (HTA) maligne,
- d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

2.8. Interactions médicamenteuses

En plus du dictionnaire Vidal, cette partie a été réalisée avec l'aide du thésaurus des interaction médicamenteuses de l'ANSM. [39]

2.8.1. Associations contre-indiquées

- Avec l'acide acétylsalicylique :
  - pour des dose anti-inflammatoire d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour),
  - pour des doses antalgiques et antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal,

le risque hémorragique est alors majoré, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

- Avec le miconazole :

que ce soit par voie générale ou sous forme de gel buccal, il peut se produire des hémorragies imprévisibles qui peuvent être graves.

- Avec le millepertuis [Hypericum perforatum] :

il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K en raison de son effet inducteur enzymatique ; cela peut entraîner une baisse de son efficacité, voire son annulation ; les conséquences peuvent être éventuellement graves par l'apparition d'événements thrombotiques ; en cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant, puis après l'arrêt du millepertuis.

2.8.2. Associations déconseillées

- Avec l'acide acétylsalicylique :
  - pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) mais cette fois-ci en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal,
  - pour des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal,

il y a majoration du risque hémorragique. Il est donc nécessaire d'effectuer des contrôles en particulier du temps de saignement.

- Avec les anti-inflammatoires non stéroidien (AINS) :

il y a augmentation du risque hémorragique des antivitamines K par agression de la muqueuse gastro-duodénale ; dans le cas ou leur association ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite est indispensable.

- Avec le 5-fluorouracile et par extrapolation, avec la capécitabine :

ces antimétabolites, qu'il soit utilisés localement ou par voie générale, engendrent une forte augmentation de l'effet anticoagulant des antivitamines K et par conséquent amplifient considérablement le risque hémorragique ; si cette association ne peut être évitée, l'INR doit être réalisé plus fréquemment ; la posologie de l'AVK doit être adaptée pendant le traitement par le cytotoxique et ce jusqu'à huit jours après son arrêt.

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

- Les molécules entraînant un risque d'augmentation de l'effet anticoagulant avec survenue d'une hémorragie

L'allopurinol, l'amiodarone, les antidepresseurs ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline), la benzbromarone, les céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone), la cimétidine (à des dose ≥ 800 mg par jour), la colchicine, les cyclines, le danazol, l'éconazole, les fibrates, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, les fluoroquinolones (ofloxacine, péfloxacine, énoxacine, lomefloxacine, moxifloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine), les glucocorticoïdes (sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et apparentés et les héparines non fractionnées (à dose curative et/ou chez le sujet âgé), les hormones thyroïdiennes (lévothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol), les inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine), les macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine), les nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), l'orlistat, le paracétamol (à 4 g par jour pendant au moins quatre jours), la pentoxifylline, le proguanil, la propafénone, le sulfaméthoxazole, le sulfafurazole, le sulfaméthizol, le tamoxifène, la tibolone, le tramadol, la viloxazine, la vitamine E (≥ 500 mg par jour).

- Les médicaments entrainant une diminution de l'effet anticoagulant avec risque de thrombose

L'aminogluthétimide (décrit pour warfarine et acénocoumarol), les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), l'aprépitant, l'azathioprine, le bosentan, la colestyramine, la griséofulvine, la mercaptopurine, la névirapine, l'éfavirenz, la rifampicine, le ritonavir, le sucralfate.

2.8.4. Associations à prendre en compte

L'alcool provoque une variation de l'effet anticoagulant qui peut aller :

- soit vers l'augmentation en cas d'intoxication aiguë,
- soit vers une diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).

Les antiagrégants plaquettaires augmentent le risque hémorragique, tout comme l'acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour).

Les thrombolytiques (Arixtra® fondaparinux, Brilique® ticagrélor, Plavix® clopidogrel, Calciparine® héparine calcique) vont engendrer avec évidence une augmentation du risque hémorragique.

Cas des antibiotiques

Il est apparu de nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K lors de prises concomitantes d'antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Ainsi, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées. Il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

Cas des anti-cancéreux

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par antivitamine K, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

2.9. Effets indésirables

Les complications les plus fréquentes lors d'un traitement par antivitamines K sont les affections vasculaires. Il s'agit de manifestations hémorragiques dont chaque structure anatomique peut en être le point de départ ou bien le siège, comme une hémorragie ou un hématome intracérébral, un hématome du psoas, une hémorragie intra-abdominale ou encore une hémorragie intra-articulaire. Il peut également s'agir d'hémorragies moins graves telles qu'hématomes, épistaxis ou gingivorragies.

Comme pour tout médicament, l'apparition de manifestations immuno-allergiques est possible et nécessite l'arrêt du traitement.

Des manifestations gastro-intestinales peuvent survenir avec une fréquence indéterminée. De très rares cas d'arthralgies et de rares cas d'alopécies ont également été décrits.

2.10.Comment choisir l'AVK ?

Le choix d'un AVK va dépendre notamment de la demi-vie de la molécule, or il peut être distingué :

- les antivitamines K à demi-vie courte, soit moins de 12 heures, comme cela est le cas de l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®) ;
- les antivitamines K à demi-vie longue, soit plus de 24 heures ; il s'agit là de la fluindione (Préviscan®) et de la warfarine (Coumadine®).

L'acénocoularol, qui à une demi-vie courte, peut être administré soit en une prise, soit en deux prises avec 12 heure d'intervalle. Dans le cas d'une administration unique, la variation de la concentration durant le nycthémère n'a apparemment pas d'incidence sur l'efficacité du traitement anticoagulant. Toutefois une administration en une seule prise permet une meilleure observance.

En ce qui concerne la fluindione et la warfarine, à demi-vie longue, elles s'administrent en une seule prise par jour.

L'efficacité thérapeutique du traitement anticoagulant par antivitamine K va plus dépendre de la cinétique d'élimination de la molécule active, ainsi que de la demie-vie des facteurs de coagulation vitamine K dépendants ou, vu sous un autre angle, de leur vitesse de renouvellement. Cela n'allant pas vraiment dans le sens de l'AVK à demi vie courte, l'acécoumarol.

D'après une majorité de professionnels de santé (absence de données cliniques), les AVK à demi-vie longue confèrent une meilleure stabilité de traitement.

2.11.Discussion

Depuis plusieurs décennies, le traitement anticoagulant oral de référence est, comme chacun le sait, le traitement par antivitamines K. Parmi les différentes molécules disponibles sur le marché, il y a là aussi une référence : la warfarine (Coumadine®) dont les essais cliniques ont permis de déterminer toutes les indications et les doses, qui ont été étendues secondairement à la classe par assimilation. De plus, c'est l'AVK de référence au niveau international ; les protocoles de recherche clinique internationaux évaluant ou incluant un AVK n'utilisent que la warfarine.

La warfarine est l'AVK qui a la demi-vie la plus longue. Une étude hollandaise a montré, en comparant deux AVK coumariniques, que plus la molécule d'AVK a une durée de vie longue :

- meilleure est la stabilité de son anticoagulation,
- plus souvent le malade est dans la zone d'équilibre INR souhaitée,
- plus grande est l'efficacité,
- et moins nombreuses sont les périodes de risque hémorragique majoré.

Il est donc regrettable qu'aucun essai large ne soit venu conforter ces hypothèses pharmacodynamiques.
Notons que le RCP du Préviscan® prévoit une alternance de dose en début de traitement (10 mg un jour, 5 mg le jour suivant) du fait d'une demi-vie longue (31 h) ; tandis que la Coumadine® ne prévoit rien alors que sa demi-vie est encore plus importante (35 à 45 h). Serait-ce admettre un ajustement posologique plus compliqué de la fluindione ?

Concernant la tolérance du médicament, il a été démontré, notamment avec Pindione® (retiré du marché), que les molécules appartenant à la classe des indanediones (cas du Préviscan®) peuvent être responsables d'effets indésirables immuno-allergiques rares mais graves.

En dehors de ces arguments scientifiques médicaux et théoriques, la Coumadine® a plusieurs arguments pratiques. Tout d'abord elle est commercialisée sous deux dosages :

- des comprimés roses sécables à 2 mg, donc faiblement dosés,
- des comprimés blancs sécables fortement dosés à 10 mg.

L'ensemble confère une facilité d'adaptation et d'administration notamment pour les patients très sensibles qui ont besoin de petites doses exactes. Cela est moins évident avec l'unique dosage disponible de Préviscan® malgré un comprimé quadrisécable. Concernant l'acénocoumarol, l'inconvénient n'est pas tant pour le Sintrom® mais plus pour le Mini-Sintrom® qui est lui non sécable. De plus, les comprimés sont blancs pour les deux dosages.

Malgré cela, la France et l'Allemagne sont les rares pays à ne pas utiliser la Coumadine® en majorité, si ce n'est en unique traitement AVK comme cela peut l'être aux Etats-Unis. En 2000, en France, elle représentait seulement 10 % des prescriptions contre les 2/3 pour le Préviscan®. Aujourd'hui, la Coumadine® représente plus que 6,5 % des prescriptions, tandis que le Préviscan® est à 60,2 %. Cette baisse étant en partie liée à l'arrivée sur le marché des NACO.
En 1999, l'arrêt de la commercialisation de la Coumadine® a même été envisagée, ce qui explique l'absence de sa fiche dans l'édition 2000 du Vidal. D'un point de vue économique, il est tout à fait compréhensible de ne pas avoir voulu maintenir sa distribution nationale non rentable avec seulement 10 % du marché. Mais grâce aux prescripteurs de cette molécule, qui sont essentiellement des spécialistes de la thrombose, la commercialisation de la Coumadine® a pu être maintenue. [40]

Une question se pose donc naturellement : pourquoi en France les prescripteurs non spécialistes prescrivent en très forte majorité le Préviscan® alors qu'est disponible la Coumadine® qui, en plus d'être le médicament référent, semble avoir des avantages pour permettre un traitement mieux équilibré et plus sûr ?

Autres interogations à propos de l'amélioration de l'équilibre du traitement ; pourquoi ne pas élargir le remboursement des dispositifs d'autosurveillance à l'adulte et développer les cliniques d'anticoagulants ? Ces dernières sont spécialisées dans le suivi des patients dès lors qu'un traitement anticoagulant est instauré. Ces deux propositions permettent, chez nos voisins européens, une augmentation non négligeable du temps passez dans l'intervalle cible d'INR.

3.LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX OU NACO

Cette partie a été réalisée avec l'aide des Avis de la Commission de transparence de l'HAS [41-47] , le dictionnaire Vidal sous sa version électronique [48-50] , et le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM [39] .

3.1. Présentation des différentes spécialités

3.1.1. Apixaban Eliquis®

Eliquis® 2,5 mg comprimés pelliculés, boîte de 10 (419 454-4)
Eliquis® 2,5 mg comprimés pelliculés, boîte de 20 (419 455-0)
Eliquis® 2,5 mg comprimés pelliculés, boîte de 60 (419 456-7)

Eliquis® 5 mg comprimés pelliculés, boîte de 60 (267 841-0)

Laboratoire : Bristol-Myers-Squibb

Code ATC : B01AF02

SMR : niveau important
ASMR : niveau V (amélioration inexistante)

Liste 1

Remboursé à 65 %

3.1.2. Dabigatran étexilate Pradaxa®

Pradaxa® 75 mg gélules, boîte de 10 (385 255-4)
Pradaxa® 75 mg gélules, boîte de 30 (385 256-0)

Pradaxa® 110 mg gélules, boîte de 10 (385 260-8)
Pradaxa® 110 mg gélules, boîte de 30 (385 261-4)

Pradaxa® 150 mg gélules, boîte de 60 (419 453-8)

Laboratoire : Boehringer Ingelheim international

Code ATC : B01AE07

SMR : niveau important
ASMR : niveau V (amélioration inéxistante)

Liste 1

Remboursé à 65 %

3.1.3. Rivaroxaban Xarelto®

Xarelto® 10 mg comprimés pelliculés, boîte de 5 (388 381-0)
Xarelto® 10 mg comprimés pelliculés, boîte de 10 (388 382-7)
Xarelto® 10 mg comprimés pelliculés, boîte de 30 (388 383-3)

Xarelto® 15 mg comprimés pelliculés, boîte de 14 (219 225-1)
Xarelto® 15 mg comprimés pelliculés, boîte de 28 (219 226-8)
Xarelto® 15 mg comprimés pelliculés, boîte de 42 (219 227-4)

Xarelto® 20 mg comprimés pelliculés, boîte de 14 (219 229-7)
Xarelto® 20 mg comprimés pelliculés, boîte de 28 (219 230-5)

Laboratoire : Bayer Shering Pharma

Code ATC : B01AX06

SMR : niveau important
ASMR : niveau V (amélioration inexistante)

Liste 1

Remboursé à 65 %

3.2. Indications et historique

Dans un premier temps : Xarelto® (21 Janvier 2009) [44] , Pradaxa® (16 Juillet 2008) [42] , Eliquis® (18 Mai 2011) [43]

- « Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV), tels que thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires, chez les adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genoux). »

Aujourd'hui, les NACO détiennent toujours cette indication mais pour les faibles dosages exclusivement, c'est à dire : Eliquis® 2,5 mg, Pradaxa® 75 mg et 110 mg, et Xarelto® 10 mg.

Puis, le 29 Février 2012, extension d'indication pour Pradaxa® 110 mg et 150 mg [41] :

- « Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque ; »

Le 14 Mars 2012, c'est au tour de Xarelto® 15 mg et 20 mg [45] pour deux indications :

- « Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque. »

- « Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'embolies pulmonaires (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte. »

Le 12 Juin 2013 :

- Nouvelle extension d'indication pour Xarelto® 15 mg et 20 mg [46] :
  - « Traitement (...) des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire chez l'adulte. »

- Eliquis® 2,5 mg obtient une extension d'indication également [43] :
  - « Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée présentant un ou plusieurs facteurs de risque. »

Au cours de l'année 2013 :

- Xarelto® a également obtenu une extension d'indication au niveau européen pour un dosage à 2,5 mg, encore indisponible en France (l'inscription au remboursement pour cette indication n'a pas encore été évaluée par la HAS) :
  - « Prévention des événements thrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en co-administration avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou associé à du clopidogrel ou de la ticlopidine. »

Novembre 2013 :

- Eliquis® 5 mg :
  - « Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée présentant un ou plusieurs facteurs de risque. »

3.3. Posologies

3.3.1. Apixaban Eliquis®

- **Prévention des ETEV (pETEV) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou**

Dose recommandée d'Eliquis® : 2 prises orales quotidiennes de 2,5 mg, soit 5 mg par jour.
1ère dose : 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale.

Le médecin déterminera l'heure de prise dans l'intervalle d'administration de 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, en fonction des bénéfices potentiels sur la prévention des événements thromboemboliques veineux et des risques de saignement postchirurgical d'un traitement anticoagulant plus ou moins précoce.

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour :

- prothèse totale de hanche : durée de traitement recommandée de 32 à 38 jours,
- prothèse totale de genou : durée de traitement recommandée de 10 à 14 jours.

- **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV)**

Dose recommandée d'Eliquis® : 2 prises orales quotidiennes de 5 mg, soit 10 mg par jour.

- **Diminution de dose**

Dose recommandée d'Eliquis® : 2 prises orales quotidiennes de 2,5 mg, chez les patients atteints de FANV et présentant une insuffisance rénale sévère ou au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/L).

Le traitement doit être poursuivi à long terme.

- **Oubli d'une dose**

Prendre la dose immédiatement et poursuivre le traitement avec 2 prises par jour comme avant.

- **Relais de traitement**

Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis® (et *vice versa*) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante.

- Relais d'un AVK par Eliquis®

Dans un premier temps : arrêt de l'AVK quelque soit la molécule utilisée, puis débuter le traitement par Apixaban dès l'obtention d'un INR < 2.

- Relais d'Eliquis® par un AVK

Poursuivre le traitement par Eliquis® pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de coadministration d'Eliquis® et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis®. Cette coadministration prendra fin lorsque la valeur de l'INR sera ≥ 2.

- **Insuffisance rénale**

- Prévention des ETEV (pETEV) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée cependant, en cas d'insuffisance rénale sévère l'apixaban doit être utilisé avec précaution.

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée en revanche, en cas d'insuffisance rénale sévère, la dose doit être abaissée de moitié (2,5 mg en 2 prises quotidienne).

- **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.
Cependant, avant initiation du traitement par Eliquis®, la fonction hépatique doit être évaluée.

- **Poids corporel**

  - pETEV

Aucun ajustement posologique nécessaire.

  - FANV

Aucun ajustement posologique nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints.

- **Sexe**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

- **Sujet âgé**

  - pETEV

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

  - FANV

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents.

3.3.2. Dabigatran étexilate Pradaxa®

3.3.2.1. Prévention des événements thromboemboliques veineux (gélules à 75 mg et à 110 mg)

- **Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou**

Dose recommandée de Pradaxa® : 1 prise orale quotidienne de 220 mg (soit 2 gélules à 110 mg).
1ère dose recommandée : 1 seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale.
Dès la 2ème dose : poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour.
Durée totale de traitement : 10 jours.

- **Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche**

Dose recommandée de Pradaxa® : 1 prise orale quotidienne de 220 mg (soit 2 gélules à 110 mg).
1ère dose recommandée : 1 seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale.
Dès la 2ème dose : poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour.
Durée totale de traitement : 28 à 35 jours.

- **Diminution de la dose**

Dose recommandée de Pradaxa® : 1 prise orale quotidienne de 150 mg (soit 2 gélules de 75 mg) chez certains patients :

- présentant une insuffisance rénale modérée ;
- traités de façon concomitante par le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine ;
- âgés de 75 ans ou plus.

Pour l'une ou l'autre chirurgie, si l'hémostase n'est pas contrôlée, le traitement doit être instauré plus tard. S'il n'est pas instauré le jour de l'intervention, la posologie doit être de 2 gélules une fois par jour, dès le début.

- **Oubli d'une dose**

Il est recommandé de poursuivre le dabigatran étexilate à la dose quotidienne habituelle le lendemain à la même heure.
Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

- **Relais de traitement**

Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa® peut se faire 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement, ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu.

Le passage de Pradaxa® à un anticoagulant par voie parentérale peut se faire 24 heures après la dernière dose de Pradaxa®.

- **Poids corporel**

Surveillance clinique étroite recommandée pour une masse corporelle < 50 kg et > 100 kg.

- **Sexe**

Aucune adaptation posologique nécessaire.

3.3.2.2. Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque (gélules à 110 mg et à 150 mg)

- **Posologie usuelle**

Dose quotidienne recommandée de Pradaxa® : 2 prises orales quotidiennes de 150 mg (soit 300 mg par jour). Traitement au long cours.

- **Diminution de la dose**

Dose de Pradaxa® recommandée : 2 prises orales quotidiennes de 110 mg (soit 220 mg par jour) chez certains patients :

- âgés de 80 ans ou plus ;
- traités de façon concomitante par du vérapamil.

La dose quotidienne de Pradaxa® (de 300 mg ou de 220 mg) doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement pour les patients :

- âgés de 75 à 80 ans ;
- présentant une insuffisance rénale modérée ;
- présentant une gastrite, une oesophagite ou un reflux gastro-oesophagien.

Le médecin peut envisager une adaptation de la dose après l'évaluation du bénéfice et du risque potentiel chez les patients présentant un risque hémorragique accru.

- **Oubli d'une dose**

Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante.
Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

- **Sujets âgés**

L'insuffisance rénale étant fréquente chez les patients âgés (> 75 ans), la fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa® afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Au cours du traitement, la fonction rénale doit également être évaluée au minimum une fois par an chez les patients traités par Pradaxa® et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques pour lesquelles la fonction rénale pourrait être altérée.

- **Insuffisance rénale**

Pour tous les patients et avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa®, la fonction rénale doit être évaluée (afin d'exclure une insuffisance rénale sévère). Pradaxa® est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Elle doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est sus-

pectée pendant le traitement.
Aucune adaptation posologique nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

- **Poids corporel**

Surveillance clinique étroite recommandée pour une masse corporelle < 50 kg.

- **Sexe**

Aucune adaptation posologique nécessaire.

- **Relais de traitement**

Le passage de Pradaxa® à un anticoagulant par voie parentérale peut se faire 12 heures après la dernière dose de dabigatran étexilate.

Le passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa® peut se faire 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu.

Le passage de Pradaxa® à un AVK peut se faire, mais il est fonction de la clairance de créatinine (Clcr) :

- Clcr ≥ 50 mL/min : les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate ;
- Clcr ≥ 30 mL/min et < 50 ml/min : les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate.

Pradaxa® peut contribuer à l'augmentation de l'INR. Par conséquent, avant toute mesure de l'INR, un délai d'au moins deux jours doit être respecté après la dernière prise de Pradaxa®.

Le passage d'un AVK à Pradaxa® est possible dès que l'INR atteint une valeur < 2 après arrêt de l'AVK.

3.3.3. Rivaroxaban Xarelato®

3.3.3.1. Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)

- **Posologie usuelle**

Dose recommandée de rivaroxaban : 1 prise orale quotidienne de 10 mg.
Dose initiale : 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale après obtention d'un bilan d'hémostase.

- **Durée du traitement**

- Intervention chirurgicale majeure de la hanche : 5 semaines.
- Intervention chirurgicale majeure du genou : 2 semaines.

- **Oubli d'une dose**

Prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain.

- **Relais de traitement**

  - D'un AVK à Xarelto®

Les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto®. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto® et ne doit donc pas être utilisé.

  - De Xarelto® à un AVK

L'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto® et l'AVK, l'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de Xarelto® et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto® interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues 24 heures au moins après la dernière dose de Xarelto®.

  - D'un anticoagulant parentéral à Xarelto®

Xarelto® doit être débuté 0 à 2 heures avant l'heure prévue de l'administration suivante du médicament parentéral ou au moment de l'arrêt du médicament en cas d'administration parentérale continue.

  - De Xarelto® à un anticoagulant par voie parentérale

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto® aurait due être prise.

- **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Toutefois en cas d'insuffisance rénale sévère, les données cliniques montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban d'où une utilisation avec prudence du produit.

3.3.3.2. Prévention des AVC et des embolies systémiques

- **Posologie usuelle**

Dose recommandée, de Rivaroxaban : 1 prise orale quotidienne de 20 mg.

- **Durée de traitement**

Aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement.

- **Oubli d'une dose**

Prendre le comprimé oublié immédiatement et poursuivre le traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée.
Ne pas doubler la dose pour compenser l'oublie.

- **Relais de traitement**

  - D'un AVK à Xarelto®

Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto® doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 3,0.

  - De Xarelto® à un AVK

Il est à noter que Xarelto® peut contribuer à l'élévation de l'INR.
Administrer conjointement Xarelto® et l'AVK jusqu'à une valeur d'INR ≥ 2. Lors des 2 premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Durant la coadministration, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto® et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto® interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto®.

  - D'un anticoagulant par voie parentérale à Xarelto®

Débuter Xarelto® 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue.

  - De Xarelto® à un anticoagulant par voie parentérale

La première dose d'anticoagulant par voie parentérale doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto® aurait due être prise.

- **Insuffisance rénale**

En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, la posologies recommandée de Xarelto® est de 1 prise orale quotidienne de 15 mg. Son utilisation doit cependant entraîner une surveillance étroite.

3.3.3.3. Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP :

- **Posologie usuelle**

Dose recommandée :

- du jour 1 au jour 21 : 2 prises orales quotidiennes de 15 mg (traitement de la phase aiguë),
- du jour 22 à la fin du traitement : 1 prise orale quotidienne de 20 mg (prévention des récidives).

- **Durée de traitement**

  - Courte (au moins 3 mois) : présence de facteurs de risque transitoires (par exemple, chirurgie récente, traumatisme, immobilisation).
  - Longue : présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique.

- **Oubli d'une dose**

  - Phase de traitement à 2 prises par jour de 15 mg (jours 1 à 21).

Prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg par jour. Il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Poursuivre le traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de 2 prises orales quotidiennes de 15 mg.

  - Pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (jour 22 et suivants).

Prendre immédiatement le comprimé oublié. Poursuivre le traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée.
Ne pas doubler la dose pour compenser l'oubli.

- **Relais de traitement**

  - D'un AVK à Xarelto®

Interrompre le traitement par l'AVK et instaurer Xarelto® une fois que la valeur d'INR est ≤ 2,5.
Lors du passage des AVK à Xarelto®, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto®. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto®et ne doit donc pas être utilisé.

  - De Xarelto® à un AVK

Il est à noter que Xarelto® peut contribuer à l'élévation de l'INR.
Administrer conjointement Xarelto® et l'AVK jusqu'à une valeur d'INR ≥ 2. Lors des 2 premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Durant la coadministration, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto® et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto® interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto®.

  - D'un anticoagulant par voie parentérale à Xarelto®

Débuter Xarelto® 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue.

  - De Xarelto® à un anticoagulant par voie parentérale

La première dose d'anticoagulant par voie parentérale doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto® aurait due être prise.

- **Insuffisance rénale**

En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, l'utilisation de Xarelto® doit se faire avec prudence. Les posologies recommandées sont les suivantes : pas d'adaptation posologique pendant la phase aiguë, mais une diminution de la dose au delà des 3 premières semaines peut être envisagée si le risque de saignement prévaut sur le risque de récidive sous forme de TVP ou d'EP ; soit 1 prise orale quotidienne de 15 mg au lieu de 20 mg.

3.3.4. Tableau récapitulatif des posologies usuelles

Tableau 2.2 : Posologies des Nouveaux Anticoagulants Oraux

Indications	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Prévention thromboses post-chirurgie de hanche ou de genou	220 mg (150 mg si population particulière) en 1 prise par jour	10 mg en 1 prise par jour	5 mg en 2 prises par jour
Prévention AVC et embolie systémique si fibrillation atriale non valvulaire + facteur de risque	300 mg (110 mg si population particuliaire) en 2 prises par jour	20 mg (15 mg si insuffisance rénale) en 1 prise	10 mg en 2 prises par jour
Traitement et prévention de récidive de TVP et embolies pulmonaires		30 mg en 2 prises par jour pendant 21 jours puis 20 mg en 1 prise par jour	

3.4. Pharmocodynamie

3.4.1. Eliquis® - Xarelto®

- Mécanisme d'action

L'apixaban et le rivaroxaban sont deux inhibiteurs directs hautement sélectifs du facteur Xa, dotés d'une biodisponibilité par voie orale.

Concernant le rivaroxaban, le résumé des caractéristiques du produit précise que : «(...) L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.»

Dans le cas de l'apixaban, son inhibition a la particularité d'être réversible, et le résumé des caractéristiques du produit précise que : «(...) L'apixaban ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité anti-

thrombotique. L'apixaban inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase. L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, l'apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. L'efficacité antithrombotique de l'apixaban dans la prévention des thromboses veineuse et artérielle à des doses préservant une hémostase a été démontrée dans des études précliniques menées sur des modèles animaux.»

- Effets pharmacodynamiques

Le temps de prothrombine (TQ), l'INR et le temps de Céphaline activé (TCA) sont prolongés pour Eliquis® et Xarelto®. Leurs modifications aux doses thérapeutiques sont faibles mais le degré de variabilité est important. Il ne sont donc pas recommandés pour l'évaluation de l'effet pharmacodynamique.

Le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance systématique. Toutefois, dans des situations exceptionnelles (chirurgie urgente, surdosage), le test Rotachrom anti-Xa peut être utile pour rendre compte de l'exposition et permettre la décision clinique. En effet, l'activité anti-Xa montre une relation étroite, linéaire et directe avec les concentrations plasmatiques de l'apixaban.

Les informations apportées au paragraphe précédent semblent pouvoir s'appliquer au rivaroxaban.

3.4.2. Pradaxa®

- Mécanisme d'action

Le dabigatran étexilate est une prodrogue sans activité pharmacologique. Après administration orale et absorption, le dabigatran étexilate est converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et le foie. C'est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine libre mais aussi de celle liée à la fibrine. En effet, la thrombine permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot. De plus l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine est également inhibée.

- Effets pharmacodynamiques

Le temps de thrombine (TT), le temps d'écarine (ECT) et le temps de céphaline activé (TCA) sont également prolongés par Pradaxa®.

Le temps de thrombine (TT) calibré et dilué ne peut fournir qu'une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran.
Le temps de céphaline activée (TCA) ne permet d'obtenir qu'une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation.

L'ECA est un outil prometteur pour déterminer la concentration exacte d'inhibiteurs directs de la thrombine (DTI) dans le plasma. Cette méthode est une amélioration de la "méthode de référence", le temps d'écarine (ECT).

Principe de l'ECT : l'écarine convertit la prothombine, présente en excès dans le réactif, en une forme intermédiaire : la meizothrombine. Cette dernière hydrolyse un substrat chromogène pour générer un produit coloré. Le DTI présent dans le plasma inhibe l'activité de la meizothrombine : la génération de pnA est inversement proportionnelle à la concentration du DTI dans le plasma.

Contrairement au TCA, l'ECA est totalement indépendant de la concentration des facteurs ou d'inhibiteurs de la coagulation, présents dans le plasma. De même, il n'est pas influencé par la présence de lupus anticoagulant, est insensible à la présence d'héparine, HBPM, danaparoïde, fondaparinux et autres anti-Xa directs. La spécificité de ce test permet de doser les DTI lors de relais vers d'autres anticoagulants et plus particulièrement, d'adapter le traitement chez les patients à haut risque. Par ailleurs, le test est parfaitement linéaire et ne montre pas d'effets plateau à de fortes concentrations. [51]

3.5. Pharmacocinétique

Tableau 2.3 : Caractéristiques pharmacocinétique des Nouveaux AntiCoagulants Oraux [52]

	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
Prodrogue	Oui	Non	Non
Cible pharmacologique	Thrombine (Facteur IIa)	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité (%)	7	90	66
Fixation aux protéines plasmatiques (%)	35	95	87
T_{max} (h)	1,25 - 1,5	2 - 4	0,5 - 2
$T_{1/2}$ (h)	7 - 17	7 - 11	8 - 15
Métabolisme : Enzymes principales	UGT	CYP 3A4, CYP 3A5, CYP 2C8, CYP 2J2	CYP 3A4
Transport	P-gp	P-gp	P-gp
Elimination	≈ 100 % forme inchangée et métabolites actifs	≈ 50 % forme inchangée ≈ 50 % métabolites inactifs	≈ 50 % forme inchangée ≈ 50 % métabolites inactifs
Voie d'élimination	Rénale : ≈ 80 % Biliaire : ≈ 20 %	Rénale : ≈ 33 % forme inchangée Rénale : ≈ 33 % métabolites inactifs Biliaire : ≈ 33 %	Rénale : ≈ 30 % Biliaire : ≈ 70 %

3.6. Contre-indications

- **Eliquis®, Xarelto® et Pradaxa®**

  - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
  - Saignement évolutif cliniquement significatif.
  - Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.
  - Lésion ou affection présentant un risque significatif d'hémorragie majeure, par exemple ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
  - Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans le cas d'un relais de traitement pour ou à partir du NACO concerné ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central.

- **Pradaxa®**

Aux contre-indications citées au paragraphe précédent viennent s'ajouter pour le dabigatran étexilate :

  - insuffisance rénale sévère,
  - insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie,
  - traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, le tacrolimus et la dronédarone,
  - porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

3.7. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses entraînent une majoration du risque hémorragique, à l'exception des associations avec des inducteurs enzymatiques, avec lesquels la concentration plasmatique de l'anticoagulant diminue, augmentant le risque d'apparition de thrombose.

3.7.1. Eliquis®

3.7.1.1. Associations contre-indiquées

- Autres anticoagulants

3.7.1.2. Associations déconseillées

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp :
  - antimycosiques azolés : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole,
  - inhibiteurs de la protéase du VIH.

3.7.1.3. Associations faisant l'objet de précaution d'emploi

- Inhibiteur modéré du CYP3A4 et inhibiteur faible de la P-gp : diltiazem, naproxène, amiodarone, vérapamil, quinidine.
- Inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis.
- Anti-inflammatoires non stéroïdien.

3.7.1.4. Associations à prendre en compte

- Antiagrégants plaquettaires.

3.7.2. Xarelto®

3.7.2.1. Associations contre-indiquées

- Acide acétylsalicylique, notamment en cas d'antécédent gastro-duodénal :
  - aux doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1g par prise et/ou ≥ 3g par jour),
  - aux doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

3.7.2.1.1.Associations déconseillées

- Autres anticoagulants
- Inhibiteurs puissant du CYP3A4 :
  - antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole,
  - inhibiteur de la protéase du VIH.
- Acide acétylsalicylique, notamment en cas d'antécédent gastro-duodénal :
  - aux doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal,
  - aux doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.

- Anti-inflammatoires non stéroïdien.

3.7.2.2. Associations faisant l'objet de précaution d'emploi

- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
- Héparines de bois poids moléculaires et apparentés à dose curatives et/ou chez le sujet âgé.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

3.7.2.3. Associations à prendre en compte

- Autres anticoagulants.
- Inducteurs de la P-pg :
  - anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne,
  - rifampicine.
- Antiagrégants plaquettaires.

3.7.3. Pradaxa®

3.7.3.1. Associations contre-indiquées

- Les inhibiteurs puissants de la P-pg :
  - ciclosporine,
  - itraconazole,
  - kétoconazole.
- Dronédarone, qui est d'ailleurs indiquée dans le traitement de la fibrillation atriale.
- Tacrolimus.
- Acide acétylsalicylique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal :
  - aux doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1g par prise et/ou ≥ 3g par jour),
  - aux doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

3.7.3.2. Associations déconseillées

- Inducteurs de la P-pg :
  - anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne,
  - rifampicine,
  - le millepertuis [Hypericum perforatum].

- Inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase.
- Acide acétylsalicylique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal :
  - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal,
  - des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal ; nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdien.

3.7.4.Associations faisant l'objet de précaution d'emploi

- Inhibiteurs puissant de la P-gp : amiodarone, vérapamil et quinidine.
- Glucocorticoïde (sauf hydrocortisine en traitement substitutif), à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

3.8. Grossesse et allaitement

- Eliquis® : son utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée. Il passe dans le lait maternel et un risque pour le nouveau né ne peut être exclu.
- Xarelto® est contre-indiqué pendant la grossesse et durant l'allaitement.
- Pradaxa® ne peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par dabigatran étéxylate.

3.9. Effets indésirables

Seuls les effets indésirables les plus fréquemment seront passés en revu.

- D'une manière générale pour l'ensemble des NACO :
  - l'effet indésirable le plus fréquent est la survenue d'un saignement pouvant être occulte ou extériorisé, de tout tissu ou organe, et pouvant entraîner une anémie post-hémorragique ; les signes, les symptômes, et la sévérité varient en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue de ce saignement ;
  - des nausées ont été rapportées pour les trois molécules.

- Pour le Rivaroxaban s'ajoute :
  - douleurs gastro-intestinales et abdominales, vomissements, diarrhée, constipation,
  - élévation des transaminases,
  - hypotension, hématomes,
  - tachycardie,
  - douleur des extrémités,
  - céphalées, sensations vertigineuses, syncope,
  - fièvre, oedèmes périphériques,
  - prurit, éruptions cutanées, ecchymoses,
  - plaie suintante.
- Pour le Dabigatran sont apparus également :
  - douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie,
  - anomalie de la fonction hépatique et des tests de la fonction hépatique.

3.10.Surdosage

En cas de surdosage ou d'absorption accidentelle de l'un des nouveaux anticoagulant oraux, la première consigne sera évidemment la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement.

D'une manière générale pour l'ensemble des NACO :

- absence d'antidote, mais l'utilisation de charbon actif est possible pour limiter l'absorption ;
- afin de contrôler un saignement important, remplissage vasculaire et correction hémodynamique peuvent être envisagées, ou encore une transfusion sanguine (plasma frais congelé) ou plaquettaire ;
- si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes, il reste comme solution l'administration d'agents procoagulants spécifiques :
  - concentré de complexe prothrombinique (CCP),
  - concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA),
  - facteur VIIa recombinant (r-FVIIa).

Concernant le Pradaxa®:

- des tests de coagulation peuvent permettre de prévoir l'effet pharmacodynamique du dabigatran : test quantitatif calibré du TT dilué ou mesures répétitives du TT dilué ;
- des concentrés de facteurs II, IX et X peuvent aussi être administrés en cas de saignement important.

Autre possibilité en cas de surdosage : la dialyse. Probablement impossible pour le rivaroxaban en raison de sa trop forte liaison aux protéines plasmatiques, elle peut être effectuée avec le dabigatran. En ce qui concerne l'apixaban, elle n'est pas évoquée dans le résumé des caractéristiques du produit.

3.11.Discussion

Cela fait maintenant près de cinq ans que les Nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont arrivés sur le marché. La particularité des traitements par apixaban, rivaroxaban ou dabigatran est la non nécéssité d'une surveillance biologique de l'activité anticoagulante, comme cela peut être le cas pour les antagonistes de la vitamine K.

En effet, l'obtention d'une concentration plasmatique stable dans la marge thérapeutique semble plus aisée avec ces nouvelles molécules car il y a moins de facteurs perturbateurs. Cela se traduit, pour le patient, par une diminution importante des contraintes liées au traitement, puisqu'il n'est plus dans l'obligation de faire des prises de sang mensuelles. Un encouragement peut-être pour les prescripteurs à « switcher », pour des raisons donc non médicales, l'AVK par un NACO.

Mais, cette absence de suivi en routine n'enlève en rien la survenue possible de complications hémorragiques, d'autant plus que :

- la gestion de l'hémorragie sous traitement par NACO n'est pas encore protocolisée étant donné la difficulté à déterminer l'activité anticoagulante au moment de l'accident hémorragique ;
- aucune antidote n'est disponible pour ces molécules.

Le GIHP (Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire) à tout de même élaboré un protocole non officiel pour la prise en charge d'une hémorragie ou d'une chirurgie urgente chez un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban [53] [i]. De plus, le compte-rendu de séance de la réunion du CTPV (Comité technique de pharmacovigilance) du 22 Novembre 2013 signale qu'un antidote est en cours de développement concernant le Pradaxa®. Enfin l'interprétation de l'activité anticoagulante progresse :

- les anti-Xa directs peuvent être surveillés par la mesure d'activité anti-Xa, test déjà utilisé pour la surveillance des dérivés héparíniques, mais à condition d'utiliser une calibration spécifique,
- la surveillance biologique d'un patient sous Anti-IIa (dabigatran) sera au mieux réalisée par la mesure de l'Hemoclot DTI ou le temps d'écarine. [54]

Lors de la réunion du comité de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, qui s'est tenue le 26 Novembre 2013, les données de sécurité concernant Xarelto® et Pradaxa® (données insuffisantes pour Eliquis®) ont été discutées. [55] Voilà ce qu'il en ressort :

- 52 % des effets indésirables sont des effets hémorragiques, ils sont majeurs dans 42 à 52 % des cas (hors décès). 25 % des patients présentent un ou plusieurs facteurs de risque (insuffisance rénale, interactions médicamenteuses, âge...) ;

- en phase 4, et pour le dabigatran, on arrive à un taux de notification correspondant au dixième du taux d'hémorragies majeurs survenues durant les essais cliniques ; il s'agit là d'un taux de notifications habituels de pharmacovigilance ;

- la répartition des effets indésirables par type montre des résultats superposables entre Pradaxa® et Xarelto® avec respectivement 51 % et 53 % d'effets indésirables hémorragiques, 22 % et 21 % d'ETE ; la der-

[i] Voir annexe 1

nière tranche rassemble des types d'effets indésirables divers représentant chacun 1, 2 ou 3 % tout au plus, mais la encore les résultats sont tout à fait superposables ;

- il n'a pas pu être mis en évidence de mésusage mais il faut noter que la fonction rénale était connue pour seulement 1/3 des cas présentant un effet indésirable, de plus la posologie n'était pas précisée à chaque fois ; il est donc réellement difficile de conclure concernant le mésusage de ces produits ;

- il semblerait que les accidents surviennent souvent au moment des « switch » ; une bonne interprétation des résultats nécessite la connaissance des horaires de dernière prise afin de déterminer si les recommandations étaient bien respectées devant ces phases de transition de traitement ; lors de l'étude ces données étaient souvent absentes ;

- ils souhaitent insister au niveau des prescripteurs sur l'analyse de la fonction rénale avant et pendant le traitement, mais aussi sur les interactions médicamenteuses et les modalités de switch ;

- ces résultas ont suscité une réaction vis-à-vis de la réputation du dabigatran ; il a été beaucoup plus médiatisé (littérature médicale et grande presse) notamment en raison de l'alerte japonaise durant l'été 2011, il est arrivé le premier sur le marché d'une manière générale, mais surtout en ce qui concerne l'indication « fibrillation atriale » d'où des survenues d'accidents hémorragiques plus importantes que pour Xarelto® ;

- différentes hypothèses ont été imaginées pour expliquer les accidents thrombo-emboliques :
  - patient non-observant,
  - sous-dosage du prescripteur par peur de la survenue d'un accident hémorragique face à un médicament nouveau et dont la prise en charge des patients en cas d'hémorragie est incertaine,
  - non-éradication de la maladie thrombo-embolique par le traitement mais seulement diminution de la fréquence des ETE.

- ce bilan de pharmacovigilance ne permet pas de comparer la iatrogénèse des AVK avec celle des NACO.

Pour continuer sur cette comparaison AVK / NACO à propos du risque de iatrogénie, la surveillance internationale et nationale de ces nouveaux anticoagulants oraux admet ne pas avoir mis en évidence d'accidents hémorragiques supérieurs à ceux observés avec les antivitamines K. Il existe cependant des divergences selon les études. Les essais cliniques, effectués avec ces molécules dans l'indication « fibrillation atriale » ont montré de façon concordante une diminution de la survenue des hémorragies intracérébrales. A l'inverse, une analyse récente a montré que ces nouveaux anticoagulants pourraient être associés à une survenue plus fréquente d'hémorragies digestives par rapport aux antivitamines K. La raison à cela serait l'activité anticoagulante immédiate dès la présence digestive du médicament. [56]

L'EMA (Agence européenne du médicament) et l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) sont particulièrement vigilantes à la surveillance de ces nouvelles molécules pour lesquels les risques de mésusage et de iatrogénie restent importants. [57]

Elles ont alors décidé au cours de l'année 2013 d'élaborer un plan d'actions sur les NACO. Parmis ces actions, une lettre de mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques a été communiquée aux professionnels de santé, médecins et pharmaciens, en Septembre 2013. [58] Cette dernière rappelle aux préscripteurs de « tenir compte du risque hémorragique pour chaque patient et de respecter la posologie, les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi. »

Rappelons ces facteurs de risques : l'âge, l'altération de la fonction rénale qui doit être contrôlée à l'initiation du traitement et régulièrement par la suite, l'altération de la fonction hépatique.

4.COMPARAISON

4.1. Vue d'ensemble

Tableau 2.4 : Résumé des caractéristiques des AVK face à celles des NACO

	AVK	NACO
Mode d'action	Inhibent les facteurs de coagulation vitamine-K dépendants	Inhibent le facteur Xa ou la thrombine
Voie d'administration	Orale	
Délai d'action	Différée (48h)	Quelques heures
Durée d'action	Longue (plusieurs jours)	Courte (<24 h)
Indications	Identiques quel que soit l'AVK	Différentes en fonction du NACO et du dosaage
Posologie	Ajusté en fonction de l'INR cible	Dépend de l'indication, éventuellement du degré d'insuffisance rénale, de l'âge, du poids
Surveillance biologique du traitement	INR mensuel (minimum)	**Absence de moyen de contrôle en routine**
Antidote	Vitamine K	**Absence d'antidote**
Conduite en cas d'oubli	Prise immédiate dans les 8 h	Dépend du NACO
Effet indésirable principal	Risque hémorragique (surdosage) et de thrombose (sous-dosage)	
Associations contre-indiquées	Miconazole, millepertuis, acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire	Autres anticoagulants, acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire (autres associations contre-indiquées pour Pradaxa®)
Contre-indications	Insuffisance hépatique sévère	Insuffisance rénale sévère Insuffisance hépatique associée à un saignement
Moments de prise	Soir	Matin et/ou soir suivant le NACO ou son indication
Régime alimentaire	Eviter les régimes et les jeûnes, préférer une alimentation variée et équilibrée	Absence de consigne

4.2. Avantages des NACO vis-à-vis des AVK

- Effets indésirables

Il y a moins d'hémorragies cérébrales. Contrairement aux AVK qui empêchent la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants, les NACO antagonisent les facteurs de coagulation mais, en cas de besoin sur un site vasculaire intracérébral à risque de saignement, leur synthèse en excès est toujours possible et rend disponible ces facteurs pour l'hémostase. Ce n'est pas le cas des AVK qui empêchent la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants. [59-61]

- Suivi

Absence de suivi en routine par l'INR, ce qui est avantageux pour le patient. Par ailleurs, au cours des différentes études des essais cliniques de phase III (NACO vs Warfarine) pour la prévention de l'AVC et l'ES chez les patients présentant une FANV, il a été montré que le pourcentage de temps durant lequel l'INR (2-3) se trouvait dans l'intervalle thérapeutique était de 64 % seulement. [61]

- Demi-vie

Grâce à la demi-vie courte des NACO, l'interruption rapide de l'activité anticoagulante en vu de geste chirurgical à risque hémorragique est facilitée (13 h à 24 h). Attention à l'observance qui est vitale ; il semble donc indispensable de le rappeler à chaque dispensation. Pour les AVK, l'oubli d'une prise est moins impactant sur les concentrations plasmatiques.

- Interactions médicamenteuses

Elles sont moindres (liaisons moins fortes aux protéines plasmatiques). Plus importantes néanmoins pour le dabigatran que le rivaroxaban ou l'apixaban.

- Mode de prise

Les NACO doivent être pris avec des aliments pour optimiser la biodisponibilité.

4.3. Inconvénients des NACO vis-à-vis des AVK

- Prise en charge

Les NACO devaient simplifier la prise en charge des patients présentant un risque thromboembolique, or il apparaît clairement que les avis divergent. La différence importante de prise en charge par rapport aux AVK complique la tâche aux cliniciens qui n'ont pas forcément reçu une formation initiale pour ces NACO.

La multiplicité des protocoles en fonction de l'indication, de la molécule et des patients augmente la difficulté de prescription.

De plus les protocoles de relais sont différents suivant les molécules.

- Effets indésirables

Plus d'hémorragies digestives (rester prudent en cas d'hémorragie digestive connue comme un ulcère par exemple) ; en effet, le principe actif est efficace directement au contact de la muqueuse digestive et va favoriser les hémorragies locales.

- Interactions médicamenteuses

Attention avec des médicaments très fréquemment prescrits chez les patients sous NACO : les IPP. L'absorption des NACO dépend de l'acidité gastrique (ex : le pantoprazole diminue de 30 % l'AUC). Qu'en est-il des doubles doses d'IPP ?

Important : la dronédarone (Multac®), utilisée pour le maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez les patients adultes cliniquement stables atteints de fibrillation atriales (FA) et le dabigatan, sont contre-indiqués. La cordaronne est également vectrice d'interactions médicamenteuses.

- Prise en charge en cas d'hémorragie

Actuellement, il n'y a pas de consensus quant à la prise en charge des hémorragies sous NACO. La perturbation des bilans d'exploration d'hémostase (TP / TCA / INR) les rendent ininterprétables, ce qui pousse à la confusion lors de la prise en charge hémorragique.

Les prescripteurs doivent être encore plus vigilants sur le risque hémorragique intrinsèque au patient car sur un terrain avec anévrisme abdominal ou risque de dissection aortique par exemple, en cas de rupture d'anévrisme, l'absence d'antagonistes des NACO assombri considérablement le pronostic déjà sombre de ces urgences chirurgicales.

La prise en charge des hémorragies sous NACO est très onéreuse à cause des différents produits utilisés (plasma frais congelé ou facteurs de coagulation). La vitamine K est beaucoup moins onéreuse.

Rq : lorsque les antagonistes seront disponibles sur le marché, l'intérêt des NACO sera d'autant plus ravivé.

- Incidence de l'âge

Absence d'étude sur la population cible réellement concernée par la prescription des anticoagulants. En effet, les études sont réalisées sur des sujets de moins de 70 ans, or la majorité des patients concernés dépasse le seuil d'étude. Par exemple, concernant la FA, la moyenne d'âge de cette pathologie est de 70 ans.

Dans l'étude RE-LY [61] , l'analyse en sous groupe stratifiée par l'âge montre un risque relatif (RR) supérieur de faire des hémorragies majeures au dessus de 75 ans, avec le dabigatran à la dose de 150 mg 2 fois par jour :

- avant 65 ans : RR de 0,36 (IC 95 % [0,21 ; 0,62]),
- de 65 à 75 ans : RR de 0,80 (IC 95 % [0,64 ; 1,00]),
- de 75 à 80 ans : RR de 1,18 (IC 95 % [0,98 ; 1,43]),
- au dessus de 80 ans : RR 1,35 (IC 95 % [1,03 ; 1,77]).

Dans la tranche d'âge de 65 à 75 ans, il n'y a pas de différence signifacative entre le dabigatran et la warfarine malgré un risque relatif de saignement supérieur à 1 (RR de 1,18) ; la valeur 1 n'étant pas comprise dans l'intervalle de confiance.

Au delà de 80 ans, il existe une différence significative en défaveur du dabigatran vis-à-vis de la warfarine avec un risque relatif majoré de saignement car la borne inférieure de l'intervalle de confiance exclue la valeur 1.

- NACO et insuffisance rénale

Les NACO dépendent essentiellement, pour leur élimination, de la fonction rénale. Cette dernière doit faire l'objet d'une surveillance étroite et ce d'autant plus que le patient est âgé. Lors de la réalisation des essais cliniques, les investigateurs ont utilisé, pour le suivi de la fonction rénale, la formule obsolète de Cockroft et

Gault qui, à l'heure actuelle, n'est quasiment plus utilisée en pratique clinique. De plus, cette notion n'est pas retrouvée dans l'ensemble des documents officiels. En effet, les cliniciens se basent sur la formule MDRD (Modification of the diet in renal disease) qui est moins péjorative pour évaluer la fonction rénale. [62] L'incidence d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez le sujet âgé est pourtant élevée : 950 cas par millions d'habitants et par an.

N'oublions pas aussi que certains médicaments sont pourvoyeurs d'IRA dans la population traitée (AINS / IEC / ARA II...)

- NACO et athérosclérose coronarienne

Le dabigatran représente une perte de chance pour les patients présentant une athérosclérose coronarienne, contrairement aux AVK. Or, il n'est pas rare que la FA soit secondaire à une cardiopathie ischémique ou concomitante à celle-ci. L'association de maladie coronaire à la FA est évaluée entre 24 et 46,5 %. [63] En ce qui concerne le rivaroxaban et l'apixaban, le recul est encore trop faible.

5.CONCLUSION

D'une manière générale, les traitements anticoagulants sont des traitements qui restent délicats à utiliser. Une prescription appliquée permet d'éviter les accidents hémorragiques ou thrombo-emboliques. Mais il est aussi important de sensibiliser le patient sur son traitement et sa pathologie. De cette façon, il prend conscience des risques et les résultats ne peuvent être qu'améliorés.

Le pharmacien peut donc jouer un rôle prépondérant. C'est la raison pour laquelle ont été mis en place les entretiens pharmaceutiques pour les patients traités par antivitamine K au long cours.

PARTIE III

TRAITEMENT PAR ANTICOAGULANTS ORAUX AU LONG COURS ET ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

1.INTRODUCTION

Traitement anticoagulant de référence dans la fibrillation atriale (FA), les valvulopathies et les thromboses veineuses profondes (TVP) depuis près de 55 ans désormais avec la Coumadine®, les antivitamines K sont utilisés en France par un million de patients dont l'âge moyen est de 75 ans. Aujourd'hui, ces AVK sont malheureusements la première cause de iatrogénie médicamenteuse en France avec 13 % des hospitalisations iatrogènes, c'est-à-dire 17 300 hospitalisations par an dont la moitié serait évitable, et 4 000 accidents mortels!

Pour faire face à ces résultats épidémiologiques inquiétants, les organismes d'assurance maladie (UNCAM[i]) et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens[ii] ont signé, le 4 Avril 2012, la nouvelle convention nationale des pharmaciens. Elle a été publiée au Journal officiel le 6 Mai suivant et prévoit « une véritable évolution du métier de pharmacien avec l'ambition de revaloriser son rôle en santé publique et de faire progresser la santé. » Il s'agit, entre autre, d'améliorer la qualité de dispensation avec, pour cela, deux objectifs :

- l'accompagnement des malades chroniques,
- la prévention des risques de iatrogénie.

Un premier avenant à la convention nationale a été signé le 10 Janvier 2013, pour entrer en vigueur le 28 Juin 2013, au lendemain de son apparition au Journal officiel. Il concerne les anticoagulants oraux. L'accompagnement des patients sous traitement antivitamine K au long cours arrive donc logiquement en premier lieu dans cette démarche. [64, 65]

2.L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

Cette partie a été rédigée à l'aide de l'Avenant n°1 à la convention nationale des pharmacien d'officine [65] .

2.1. Les grands principes généraux

- L'entretien pharmaceutique

Il « constitue l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient.
Il doit notamment permettre :

- de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients,
- de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament,
- d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement,
- de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et de l'aider à s'approprier son traitement,
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement. »

[i] UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

[ii] Les syndicats représentatifs des pharmaciens :
- Fédération des syndicats pharmaceutiques de France,
- Union des syndicats de pharmaciens d'officine,
- Union nationale des pharmacies de France.

- L'accompagnement

Le pharmacien s'engage dans ce cadre à donner aux patients les précisions et informations suivantes :

- la posologie, y compris la posologie maximale pour les médicaments à prise modulable ou à posologie non précisée sur l'ordonnance (antalgiques par exemple) ;
- la durée de traitement ;
- les précautions d'emploi ;
- les informations nécessaires au bon usage du médicament ou du dispositif médical délivré ;
- les informations nécessaires lors de la substitution d'un médicament générique à un princeps ;
- les éventuelles précautions particulières à prendre ainsi que tout renseignement utile à la bonne compréhension du traitement par le patient ;
- les analyses biologiques indispensables à l'initiation, à la surveillance et à la poursuite de certains traitements. »

2.2. Les engagements du pharmacien

Le pharmacien doit :

- « prévoir au sein de l'officine un espace de confidentialité,
- obtenir le consentement éclairé de l'assuré sur son intégration dans le dispositif d'accompagnement et s'interdire d'établir un diagnostic,
- s'abstenir d'utiliser tout support publicitaire qui ferait référence à la rémunération qu'il perçoit de l'assurance maladie pour assurer la mise en œuvre de l'accompagnement,
- veiller à garantir l'exercice personnel de sa profession. »

2.3. Les modalités pour l'entretien AVK

- Un entretien à l'initiation du traitement.
- Au moins deux entretiens annuels.
- L'assurance de la réalisation de l'INR.
- Une prise de contact éventuelle avec le prescripteur avec l'accord du patient.

Le pharmacien a à sa disposition :

- un « guide d'accompagnement des patients sous antivitamine K » afin de conduire au mieux l'entretien,
- une « fiche de suivi patient »[i] qui se présente sous forme de questionnaire ; les informations recueillies serviront de base à l'entretien suivant.

[i] Voir annexe 2

2.4. La rémunération

Un honoraire a été prévu afin de valoriser l'acte de dispensation. Il s'élève à 40 euros par an et par patient et comprend :

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance,
- la préparation éventuelle des doses à administrer,
- les conseils aux patients. [66]

Afin de pouvoir être rémunéré de cet acte particulier de dispensation, plusieurs conditions doivent être réunies :

- **l'adhésion de l'assuré :** elle se fait par l'intermédiaire d'un bulletin d'adhésion qui représente l'intégration et le consentement du patient au dispositif d'accompagnement, ainsi que l'engagement du pharmacien ; cette adhésion peut se faire en ligne sur l'espace professionnel du site internet de l'assurance maladie (améli.fr), de cette façon, le pharmacien est dispensé d'archivage papier ;

- **la déclaration des entretiens :** suite à l'adhésion du patient au dispositif, un téléservice devient accessible afin d'effectuer la déclaration des entretiens ; l'accès au téléservice se fait également en passant par l'espace professionnel du site de l'assurance maladie ;

- **le paiement :** pour être éligible à cette rémunération, le pharmacien doit :
  - intégrer des patients dont il est avéré que la durée de traitement est supériere ou égale à 6 mois, ou qui le sera sans équivoque ;
  - avoir effectué au moins 2 entretiens dans l'année civile de référence, à l'exception :
    - ⋆ d'une adhésion et d'un premier entretien au cours du second semestre de l'année ;
    - ⋆ d'un arrêt définitif du traitement (changement de traitement, décès).

Le paiement s'effectue « au cours du trimestre de l'année n+1 sur la base des entretiens pharmaceutiques réalisés au cours de l'année n. » [67]

3. MISE EN PLACE DE L'ENTRETIEN À L'OFFICINE

3.1. Se former

Il est indispensable, pour mener dans les meilleurs conditions les entretiens pharmaceutiques, de maîtriser les points indispensables concernant les traitements par antivitamines K, les pathologies concernés par ces médicaments et les complications pouvant éventuellement survenir. Mais, il est aussi très important de savoir conduire l'entretien (méthodologie, discours, règles d'expression, respect du temps d'entretien).
Pour cela, divers organismes de formation proposent des formations sur l'entretien thérapeutique des patients traités par AVK. Certaines font partie de la liste des programmes de DPC (Développement Professionnel Continu). [68] La liste des organismes enregistrés et évalués favorablement est accessible sur le site internet de l'Organisme Gestionnaire du DPC (www.ogdpc.fr). [69]
Trois types de formations existent : la visio-formation, le e-learning et les stages présentiels. [70]

3.2. S'organiser

3.2.1. L'espace de confidentialité

A l'officine, c'est un lieu calme à l'abri des tiers, il peut s'agir du local orthopédique par exemple. Certains organismes, comme les grossistes-répartiteurs notamment, proposent même une solution de mobilier modulable pour créer cet espace. Cependant, si ces solutions ne sont pas réalisables, il peut tout à fait être envisagé des prises de rendez-vous en dehors des heures d'ouverture. Cette solution peut également s'appliquer au sein des officines où il n'y a qu'un seul pharmacien : le pharmacien titulaire. Il faut toutefois en référer à son assureur afin de faire préciser dans le contrat d'assurance responsabilité civile de l'officine la possibilité d'un accueil de patients en dehors des heures d'ouverture.
Il n'est pas impossible pour le pharmacien de se déplacer pour effectuer l'entretien pharmaceutique. En effet, il peut se rendre au domicile du patient ou au sein d'une EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes).

3.2.2. L'information des prescripteurs

Pour une meilleure coordination des informations, mais peut-être aussi pour une meilleure compréhension de l'intérêt des entretiens pharmaceutiques et du rôle du pharmacien, informer les prescripteurs de leur mise en place semble totalement indispensable. Cela peut se faire par courrier type, par appel téléphonique ou encore, par une visite au cabinet médical suivant le degré de relation avec le médecin.
Il est indispensable de rappeler quelques points, par exemple :

- dans le cadre de la nouvelle convention pharmaceutique, l'assurance maladie confie aux pharmaciens de nouvelles missions **complémentaires** des vôtres :
  - ⋆ lutter contre la iatrogénie médicamenteuse,
  - ⋆ améliorer la dispensation,
  - ⋆ accompagner les patients (moment de prise, respect des posologies, suivi d'INR, compréhension de la pathologie, règles diététiques...) ;
- l'adaptation posologique reste totalement réservée au prescripteur.

3.2.3. L'information des patients

La réussite d'une telle démarche d'accompagnement du patient se base évidemment sur la qualification du pharmacien à mener ces entretiens, mais il va de soi que l'acceptation du patient à s'y soumettre est une étape primordiale.

La mise en place de technique de communication au sein de l'officine semble être une première approche indispensable pour sensibiliser la patientèle à l'existence des entretiens pharmaceutiques mais aussi aux nouvelles missions du pharmacien en général. Pour cela, différents moyens sont à notre disposition avec par exemple la mise en place de vitrines, affiches ou la mise à disposition de dépliants sur les différents comptoirs de l'officine. Ici encore, les structures accompagnant le pharmacien (groupements pharmaceutiques, grossistes-répartiteurs) proposent les différents outils de communication dont il peut avoir besoin.

L'assurance maladie, de son côté, fait parvenir aux patients concernés un courier d'information sur le contenu et les modalités de l'accompagnement, en les invitant à solliciter le pharmacien de leur choix pour intégrer ce dispositif. [71]

L'entretien pharmaceutique est ensuite proposé à l'officine au patient sous traitement anticoagulant au long cours, ou à la personne le représentant si celui-ci n'est pas présent. Cette tierce personne (mandataire) est alors chargée de lui transmettre l'information ainsi qu'une documentation explicative. Il peut être précisé, au cas où le mandataire est un proche, qu'il lui est possible de participer également à l'entretien si le patient est atteint d'un déficit cognitif par exemple.

4.LES INFORMATIONS A TRANSMETTRE

Elle sont rassemblées dans le guide d'accompagnement destiné au pharmacien. Voici un résumé des différents points, organisés en items, à aborder avec le patient lors du ou des entretiens pharmaceutiques.

4.1. Principes du traitement

- Rôle de l'AVK.
- Pourquoi le traitement a été prescrit ?
- Notion de marge thérapeutique étroite.
- Risques hémorragiques et thrombotiques.
- Posologie prescrite.
- Horaire d'administration à respecter.
- Que faire en cas d'oubli de prise ?
- Importance de l'observance.
- Importance de la surveillance de l'INR.

4.2. Principes de la surveillance biologique

- INR.
- INR cible.
- Rythme des contrôles.
- Horaires précis des contrôles.

4.3. Surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'un surdosage

- Signes banals : saignement des gencives, épistaxis, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes.
- Signes plus inquiétants : sang dans les urines ou les selles, selles noires et nauséabondes, crachats ou vomissements sanglants, saignement persistant.
- Signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexpliqué.

4.4. Interactions médicamenteuses

La prudence s'impose avec certains médicaments.

- Acide acétylsalicylique.
- Miconazole, utilisé par voie générale ou en gel buccal.
- Millepertuis.

4.5. Règles diététiques

- Avoir une alimentation équilibrée et variée.
- Connaître les principales sources alimentaires de vitamine K : légumes verts, huiles végétales, fromages fermentés.
- Connaître les aliments les plus riches en vitamine K : épinards, chou frisé, choux de Bruxelles, chicorée frisée, verts de bettes, brocolis, asperges vertes, salade verte, cresson, pistaches.
- Faire attention :
  - ⋆ à l'alimentation artificielle (entérale / parentérale),
  - ⋆ aux compléments alilmentaires,
  - ⋆ à la reprise d'une alimentation habituelle après un séjour à l'hôpital,
  - ⋆ au changement de rythme alimentaire : voyages, variations saisonnières, régimes,
  - ⋆ à la consommation importante de boissons alcoolisées.

4.6. Signalement de la prise de l'AVK

- A tous les professionnels de santé.
- Carte disponible au dos du carnet d'information.[i]

5.ORGANISATION DE L'ENTRETIEN

5.1. Techniques de communication

Afin de réussir un entretien pharmaceutique, il est important d'utiliser et de maîtriser des techniques de communication et d'approche du patient sûres et efficaces, afin de mettre en place une relation de confiance et, obtenir et transmettre les informations pertinentes.

Pour cela, le pharmacien doit utiliser un langage compréhensible par le patient et adopter des comportements non verbaux appropriés (contact visuel, ton de la voix, langage corporel, distance).

Ensuite, l'entretien peut être mené de manière semi-directive afin d'instaurer un climat de confiance [72] : alliance d'une attitude non directive, pour favoriser l'exploration de la pensée du patient, à un projet directif, pour obtenir les informations déterminées à la base.

[i] Voir annexe 3

Notons aussi la technique fondée sur la théorie centrée sur la personne, qui se déroule en trois phases [73,74] .

- Une phase d'écoute active du patient sans l'interrompre.
- Une phase de reformulation, où le pharmacien reformule ce qu'il a entendu avec neutralité. Cela lui permet de vérifier qu'il a bien compris le discours du patient, et pour le patient, que le pharmacien a bien compris ce qu'il a voulu lui dire.
- La dernière phase est le reflet de sentiment : le pharmacien exprime le sentiment qu'il perçoit chez le patient.

De cette façon, le patient est en confiance face à l'empathie et au respect exprimés par le pharmacien.

L'utilisation de ces techniques évite à l'entretien de prendre la forme d'un interrogatoire qui pourrait donner au patient un sentiment de jugement non souhaitable.

5.2. Le déroulement de l'entretien

Rappelons que le pharmacien se doit de connaître parfaitement la fiche de suivi patient pour ne pas risquer de suivre trop scrupuleusement les questions, et établir un simple interrogatoire trop standardisé.

Dans un premier temps, il est préférable de donner à cet entretien la forme d'une discussion, d'un échange où le pharmacien, par des questions ouvertes comme par exemple : « De quoi voudriez-vous parler ? », « Quelles sont vos questions/préoccupations au sujet de votre traitement par AVK ? », amène le patient à exprimer lui-même ses préoccupations, ses besoins. Cela permet de mettre en évidence les problématiques du patient.
Puis, dans un second temps, il est important de résoudre ses problématiques et lever les incertitudes.
Enfin, il faut s'atarder sur les thématiques non abordées spontanément durant la phase de discussion.

Il est interessant de savoir que l'on retient seulement 20 % de ce que l'on entend, 50 % de ce que l'on voit et entend simultanément et 80 % de ce que l'on dit. Il est donc important de faire en sorte que le patient répète les informations qui lui sont transmises pour favoriser son assimilation, et lors des explications se servir de divers supports d'animation (bande dessinée, quizz, jeu de carte, classeur imagé) [75] .

Avant son départ, demander au patient s'il a des questions puis prévoir un autre entretien. Le pharmacien remet ensuite, en plus du carnet de suivi s'il ne l'a pas déjà, une documentation qui lui permettra de se remémorer les points oubliés, mais aussi de compléter et de parfaire ses connaissances. Rappeler au patient qu'il doit toujours avoir sur lui la carte située à la fin du carnet.

6.CONCLUSION

La mise en place des entretiens de suivi des patients traités par AVK au long cours est un point positif pour le patient à condition d'être bien menés notamment grâce à la mise à disposition des outils nécessaires. Le pharmacien doit tout de même faire face à un certain nombre de difficultés.

Tout d'abord et d'un point de vue organisationnel, il y a la création de l'espace de confidentialité, la formation de l'ensemble de l'équipe officinale, la gestion du temps que peut représenter un entretien vis-à-vis de l'organisation de l'officine en général, et aussi le fait que cela monopolise un membre du personnel. Les habitudes vont être bousculées et la clé de la réussite d'une telle entreprise est sans aucun doute dans l'anticipation et l'analyse de ces difficultés.

Autre point semblant incontournable, celui du patient ; il repose sur sa réticence éventuelle vis-à-vis de son pharmacien et/ou de son traitement. Afin d'éviter de se retrouver face à des refus, il est primordial d'être préparé aux objections possibles provenant du patient comme par exemple : « Mon médecin ne m'en a pas parlé », « Combien cela va me coûter encore ? », « Cela fait cinq ans que je prends ce traitement et je n'ai aucun problème », « Pourtant il n'y a pas d'entretien pour mes autres traitements ».

Enfin, il y a la gestion de l'entretien en lui-même, où il ne faut pas perdre de vue les objectifs fixés qu'il faut absolument remplir, à savoir :

- cerner les problématiques du patient et les résoudre,
- aborder les autres thématiques,
- s'assurer que le patient assimile les informations,
- faire attention à ne pas surcharger le patient d'informations,
- respecter le temps prévu suivant qu'il s'agisse du premier entretien ou du second.

Depuis toujours, le conseil fait parti intégrante de la dispensation, un service non rémunéré, qui a eu tendance à passer inaperçu. Les entretiens pharmaceutiques viennent pallier à cela mettant en valeur le rôle et les compétences du pharmacien en accompagnant les patients dans leur traitement. Les officinaux doivent maintenant s'adapter en se dotant des outils et des connaissances nécessaires pour faire face à cette évolution incontournable du métier.

CONCLUSION GENERALE

L'analyse détaillée des deux classes d'anticoagulants oraux à savoir, les Antivitamines K et les inhibiteurs directs de certains facteurs de coagulation, confirme l'utilisation très délicate de ces médicaments. Les Nouveaux anticoagulant oraux ne doivent pas être présentés et vus comme des médicaments venant révolutionner l'anticoagulation et détrôner les « vieux » Antivitamines K. Au contraire, ils doivent être considérés comme une alternative au traitement comportant, elle aussi, son lot d'inconvénients. Il est certain que leur bon usage repose sur une prescription minucieuse, respectant scrupuleusement les données du résumé des caractéristiques du produit. Pour cela, il est indispensable que le prescripteur maîtrise ces nouveaux produits par le biais de formation si nécessaire ; il en est de même pour le pharmacien qui doit pouvoir établir une analyse précise de l'ordonnance afin d'être en mesure de la commenter.

En cette période de mise en place de l'entretien pharmaceutique, où les patients sous traitement par AVK au long cours sont les premiers concernés, demandons-nous s'il ne serait pas nécéssaire d'élargir cette première nouvelle mission de suivi à l'ensemble des anticoagulants oraux. En effet, la diminution de survenue d'accidents hémorragiques ou thromboemboliques passe également par une observance optimale du patient, qu'il s'agisse d'un AVK ou d'un NACO.

Intéressons-nous également à la gestion de l'anticoagulation chez nos voisins européens ou même Outre-Atlantique. Certains utilisent les dispositifs d'autosurveillance pour permettre un usage plus sûr des AVK, ou encore le suivi systématique par des cliniques d'anticoagulant spécialisées dans la gestion de ces traitements.

Concernant la mise en place de l'entretien pharmaceutique, il est nécessaire de prendre conscience de son intéret pour le patient mais aussi de la plus-value, en termes de considération, qu'il peut apporter au pharmacien dans son rôle au sein du parcours de soin. De plus, il devient aujourd'hui une nouvelle source de rémunération à l'heure où les marges sur le médicament remboursable abordent une pente décroissante. Une question reste tout de même en suspend : sufira t-elle à compenser cette baisse de chiffre d'affaires ?

Liste des figures

Figure 1.1 : Les différentes couches du vaisseau sanguin	p 16
Figure 1.2 : Les différentes étapes de l'hémostase	p 18
Figure 1.3 : Structure de la plaquette	p 19
Figure 1.4 : Cycle de la Vitamine K	p 24
Figure 1.5 : La cascade des facteurs de coagulation	p 26
Figure 1.6 : Activation de la voie du facteur tissulaire - Génération minime de thrombine	p 28
Figure 1.7 : Amplification de la génération de thrombine via le système antihémophilique	p 29
Figure 1.8 : Génération massive de thrombine et synthèse de fibrine	p 31
Figure 1.9 : Formule du calcul de l'INR	p 40
Figure 1.10 : Coaguchek XS®	p 43
Figure 1.11 : INRatio®	p 43
Figure 2.1 : Schéma du mécanisme d'action des AVK	p 53

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Les facteurs de la coagulation	p 22
Tableau 1.2 : Thrombogénèse contre hémostase : similitudes et différences	p 35
Tableau 1.3 : Facteurs de protection et facteurs thrombogènes	p 36
Tableau 1.4 : Valeur cible d'INR en fonction des pathologies	p 40-41
Tableau 2.1 : Demi-vie des facteurs de coagulation Vitamines-K dépendants	p 53
Tableau 2.2 : Posologies des Nouveaux Anticoagulants Oraux	p 71
Tableau 2.3 : Caractéristiques pharmacocinétique des Nouveaux Anticoagulants Oraux	p 73
Tableau 2.4 : Résumé des caractéristiques des AVK face à celles des NACO	p 82

Liste des annexes

Annexe 1 : Protocoles de prise en charge des patients traités par NACO en cas d'hémorragies ou de chirurgie urgente d'après le GIHP	p 106
Annexe 2 : Carnet d'information et de suivi du traitement anticoagulant par AVK	p 110
Annexe 3 : Fiche de suivi patient dans le cadre de l'entretien pharmaceutique AVK	p 117

Bibliographie

1. Jobin F. L'hémostase. Paris : Maloine, 1995. 496 p.
2. Samama M. Physiologie et exploration de l'hémostase. Paris : Doin éditeurs-paris, 1990. 233 p.
3. Leoni J. L'athérosclérose : structure de la paroi vasculaire [en ligne]. Besançon : 123bio.net - Biologie et Recherche, 2001. Diponible sur < http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap2.html > (consulté le 22 Octobre 2013).
4. St-Jacques R. L'hémostase [en ligne]. Montréal : 2014. Diponible sur < http://www.corpshumain.ca/References.php > (consulté le 17 Octobre 2013).
5. Duthilleul P. Physiologie de l'hémostase primaire [en ligne]. Lille : Service d'hématologie - Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, 2010. Diponible sur < http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/cours_en_ligne/hemato/hemoprimaire.html > (consulté le 24.10.13).
6. Siguret V. Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par la vitamine K. *Hématologie*, 2006, vol. 12, n° 6, p.
7. St-Jacques R. L'hémostase [en ligne]. Montréal : 2014. Diponible sur < http://www.corpshumain.ca/References.php > (consulté le 17 Octobre 2013).
8. Jobin F. La thrombose. Paris Maloine, 1995. 321 p.
9. Samama M, et al. Hémostase et thrombose [en ligne]. Paris : Cahier de formation - BIOFORMA, 2000. Diponible sur < http://www.quali-bio.com/CahiersCd1/Cahier20.pdf > (consulté le 12 Novembre 2013).
10. Bordessoule D. Pathologie de la coagulation [en ligne]. Limoges : 2014. Diponible sur < www.hematolim.fr/fr-fr/enseignement/hematologie/initial/2èmecycle/dcem3/aspx > (consulté le 04 Mars 2014).
11. Amarger F, et al. INR [en ligne]. Paris : 2012. Diponible sur < http://www.medicalorama.com/html/medicalorama/identite > (consulté le 10 Novembre 2013).
12. Caulin C. Recommandations et Pratique - 100 stratégies thérapeutiques référencées. Ozzano Emilia - Italie : Diffusion Flammarion, 2005. 1199 p.
13. Ansell, Jack E, Hughes R. Evolving models of warfarin management: Anticoagulation clinics, patient self-monitoring, and patient self-management. *American Heart Journal*, 1996, vol. 132, n° 5, p. 1095-1100.
14. Christensen T.B, Larsen T.B. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012, vol. 10, n° 2, p. 251-260.

15. Shiach, et al. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a randomized crossover comparison with hospital laboratory testing. *British Journal of Haematology*, 2002, vol. 119, n° 2, p. 370-375.
16. Stavelin A, et al. External quality assessment of point-of-care International Normalized Ratio (INR) testing in Europe. *Clin Chem Lab Med*, 2011, vol. 50, n° 1, p. 81-8.
17. Garcia-Alamino J.M, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, vol. n° 4, p. CD003839.
18. Matchar D.B, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med*, 2010, vol. 363, n° 17, p. 1608-20.
19. Heneghan C, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2012, vol. 379, n° 9813, p. 322-34.
20. Azarnoush K, et al. Results of the first randomized French study evaluating self-testing of the International Normalized Ratio. *J Heart Valve Dis*, 2011, vol. 20, n° 5, p. 518-25.
21. Ansell, et al. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *International Journal of Cardiology*, 2005, vol. 99, n° 1, p. 37-45.
22. ISMAAP. International Self-monitoring association of oral anticoagulated patients [en ligne]. Genève : ISMAAP, 2014. Diponible sur < http://www.ismaap.org/index.php?id=18 > (consulté le 5 Février 2014).
23. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. Arrêté du 18 juin 2008 relatif à l'inscription du dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK XS de la société Roche Diagnostics au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [en ligne]. Paris : Sword, 2008. Diponible sur < http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019058107 > (consulté le 6 Février 2014).
24. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. Arrêté du 18 juin 2008 relatif à l'inscription du dispositif d'automesure de l'INR INRatio de la société Inverness Medical France au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [en ligne]. Paris : Sword, 2008. Diponible sur < http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019058107 > (consulté le 6 Février 2014).
25. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Arrêté du 16 janvier 2012 portant radiation de dispositifs médicaux de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [en ligne]. Paris : Sword, 2012. Diponible sur <

http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025193532&dateText > (consulté le 6 Février 2014).

26. HAS. Evalutaion de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K [en ligne]. Nanterre : HAS, 2008. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_745452/evaluation-de-lautosurveillance-de-linr-chez- > (consulté le 6 Février 2014).
27. INSEE. Pharmacies et laboratoires d'analyses médicales en 2012 [en ligne]. Paris : INSEE, 2012. Diponible sur < http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF06113 > (consulté le 5 Février 2014).
28. Postel-Vinay N. Dispositifs d'automesure de la coagulation [en ligne]. Paris : Thot-e-santé, 2013. Diponible sur < http://www.automesure.com/Pages/avk-achat.htm#coa > (consulté le 5 Fevrier 2014).
29. Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Prescription et surveillance des antithrombotiques [en ligne]. Nantes : Université de Nantes, 2012. Diponible sur < http://umvf.univ-nantes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_175/site/html/cours.pdf > (consulté le 19 Novembre 2013).
30. Vital-Durand D, LeJeune C. Guide pratique des médicaments. Paris : Maloine, 2010. 1860 p.
31. HAS. Coumadine® Avis du 1er Fevrier 2012 [en ligne]. Nanterre : HAS, 2010. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/coumadine_01022012_avis_ct10032.pdf > (consulté le 12 Décembre 2013).
32. HAS. Préviscan® Avis du 20 Juillet 2011 [en ligne]. Nanterre : HAS, 2011. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/previscan_-_ct10884.pdf > (consulté le 12 Décembre 2013).
33. HAS. Sintrom® et Minisintrom® Avis du 3 Novembre 2010 [en ligne]. Nanterre : HAS, 2010. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/previscan_-_ct10884.pdf > (consulté le 12 Décembre 2013).
34. VidalOfficine. Sintrom® - Mini-Sintrom® [en ligne]. Issy les moulineaux Vidal, 2013. Diponible sur < http://www.vidalofficine.fr/user/displayDrugCard!execute?term=sintrom&drugId=31664 > (consulté le 21 Novembre 2013).

35. VidalOfficine. Préviscan® [en ligne]. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013. Diponible sur < http://www.vidalofficine.fr/user/displayDrugCard!execute?term=previscan&drugId=28873 > (consulté le 21 novembre 2013).
36. VidalOfficine. Coumadine® [en ligne]. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013. Diponible sur < http://www.vidalofficine.fr/user/displayDrugCard!execute?term=previscan&drugId=28873 > (consulté le 21 Novembre 2013).
37. Afssaps. Schéma commun des Antivitamines K (AVK) [en ligne]. Saint-Denis Cedex : ANSM, 2011. Diponible sur < http://ansm.sante.fr/Dossiers/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/(offset)/2 > (consulté le 28 Novembre 2013).
38. Pharmacorama. Médicaments modifiant la synthèse de facteurs de la coagulation [en ligne]. Pharmacorama, 2008. Diponible sur < http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa4.php#132648 > (consulté le 20 Novembre 2013).
39. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [en ligne]. Paris : ANSM, 2014. Diponible sur < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf > (consulté le 8 Février 2014).
40. Drouet L, et al. Mobilisation pour les antivitamines K. *Sang Thrombose Vaisseau*, 2000, vol. 12, n° 6, p.
41. HAS. Pradaxa® Avis du 29 Fevrier 2012 [en ligne]. Nanterre : HAS, 2012. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1221597/fr/pradaxa?xtmc=&xtcr=8 > (consulté le 6 Janvier 2014).
42. HAS. Pradaxa® [en ligne]. Nanterre : HAS, 2008. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_698139/fr/pradaxa?xtmc=&xtcr=10 > (consulté le 6 Janvier 2013).
43. HAS. Eliquis® (apixaban), anticoagulant par voie orale [en ligne]. Nanterre : HAS, 2013. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1616483/fr/eliquis-apixaban-anticoagulant-par-voie-orale?xtmc=&xtcr=8 > (consulté le 06 Janvier 2014).
44. HAS. Xarelto® [en ligne]. Nanterre : HAS, 2009. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_748418/fr/xarelto?xtmc=&xtcr=9 > (consulté le 6 Janvier 2009).
45. HAS. Xarelto® Avis du 14 Mars 2012 [en ligne]. Nanterre : HAS, 2012. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241674/fr/xarelto?xtmc=&xtcr=6 > (consulté le 6 Janvier 2014).

46. HAS. Xarelto® Avis du 12 Juin 2013 [en ligne]. Nanterre : HAS, 2013. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615053/fr/xarelto-rivaroxaban-anticoagulant-par-voie-orale?xtmc=&xtcr=1 > (consulté le 8 Janvier 2014).
47. HAS. Xarelto® Avis du 14 Mars 2012 [en ligne]. Nanterre : HAS, 2012. Diponible sur < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241652/fr/xarelto?xtmc=&xtcr=2 > (consulté le 8 Janvier 2014).
48. VidalOfficine. Pradaxa® [en ligne]. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013. Diponible sur (consulté le 6 Décembre 2013).
49. VidalOfficine. Xarelto® [en ligne]. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013. Diponible sur (consulté le 6 Décembre 2013).
50. VidalOfficine. Eliquis® [en ligne]. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013. Diponible sur (consulté le 6 Décembre 2013).
51. Stago. ECA : Ecarin Chromogenic Assay [en ligne]. Asnières-sur-Seine : Diagnostica Stago, 2010. Diponible sur < http://www.stago.fr/produits-services/nouveautes/detail/article/eca-ecarin-chromogenic-assay/ > (consulté le 13 Décembre 2013).
52. Gouin-Thibault I, et al. Nouveaux anticoagulants par voie orale : quelle place pour les analyses de biologie médicale? *STV Mini-revue*, 2011, vol. 23, n° 1, p. 8-17.
53. Pemod G, Albaladejo P. Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban, au long cours présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente [en ligne]. GIHP, 2013. Diponible sur < http://eurekapro.fr/gihp-page/prise-en-charge-d-une-hemorragie-ou-d-une-chirurgie-urgente-sous-dabigatran-ou-rivaroxaban > (consulté le 15 Février 2014).
54. Gaussem P, Hulot P. Comment surveiller l'effet des nouveaux anticoagulants, si besoin était ? [en ligne]. Paris : Medscape France, 2011. Diponible sur < http://www.medscape.fr/voirarticle/3277715?t=1 > (consulté le 15 Janvier 2014).
55. Falip E. Pradaxa® et Xarelto® Des anticoagulants sous surveillance [en ligne]. Paris : ANSM, 2013. Diponible sur < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a0f0ce3a2a9aea3130b7f6affc7e01ba.pdf > (consulté le 20 Février 2014).
56. ANSM. Questions/Réponses Anticoagulants et nouveaux anticoagulants [en ligne]. Paris : ANSM, 2013. Diponible sur < file:///Users/bourdariat/Downloads/QR_nouveauxAnticoagulantsOraux%20(3).pdf > (consulté le 20 Février 2014).
57. ANSM. Plan d'actions de l'ANSM sur les nouveaux anticoagulants oraux en 2013-2014 [en ligne]. Paris : ANSM, 2013. Diponible sur < http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux/Quelles-sont-les-actions-

mises-en-place-par-l-ANSM-pour-securiser-l-emploi-des-NACO/(offset)/3#paragraph_5901 1 > (consulté le 20 Février 2014).

58. ANSM. Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroxaban) : mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques - Lettre aux professionnels de santé [en ligne]. Paris : ANSM, 2013. Diponible sur < http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouveaux-anticoagulants-oraux-Eliquis-apixaban-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-mise-en-garde-sur-les-facteurs-de-risques-hemorragiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante > (consulté le 20 Février 2014).

59. Granger C.B, et al. Apixaban *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, vol. 365, n° 11, p. 981-92.

60. Patel M.R, et al. Rivaroxaban *versus* warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, vol. 365, n° 10, p. 883-91.

61. Paikin J.S, Haroun M.J, Eikelboom J.W. Dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: the RE-LY trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, vol. 9, n° 3, p. 279-86.

62. Livio F, Biollaz J, Burnier M. [Renal function estimation by MDRD equation: interest and limitations for drug dosing]. *Rev Med Suisse*, 2008, vol. 4, n° 181, p. 2596-600.

63. Kralev S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*, 2011, vol. 6, n° 9, p. e24964.

64. L'Assurance maladie. Convention nationale des pharmaciens d'officine [en ligne]. Paris : Frédéric van Roekeghem, 2013. Diponible sur < http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/convention-nationale_haute-vienne.php > (consulté le 13 Février 2014).

65. L'Assurance maladie. Avenant n°1 à la convention nationale [en ligne]. Paris : Frédéric van Roekeghem, 2013. Diponible sur < http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/avenant-n-1-a-la-convention-nationale_haute-vienne.php > (consulté le 13 Février 2014).

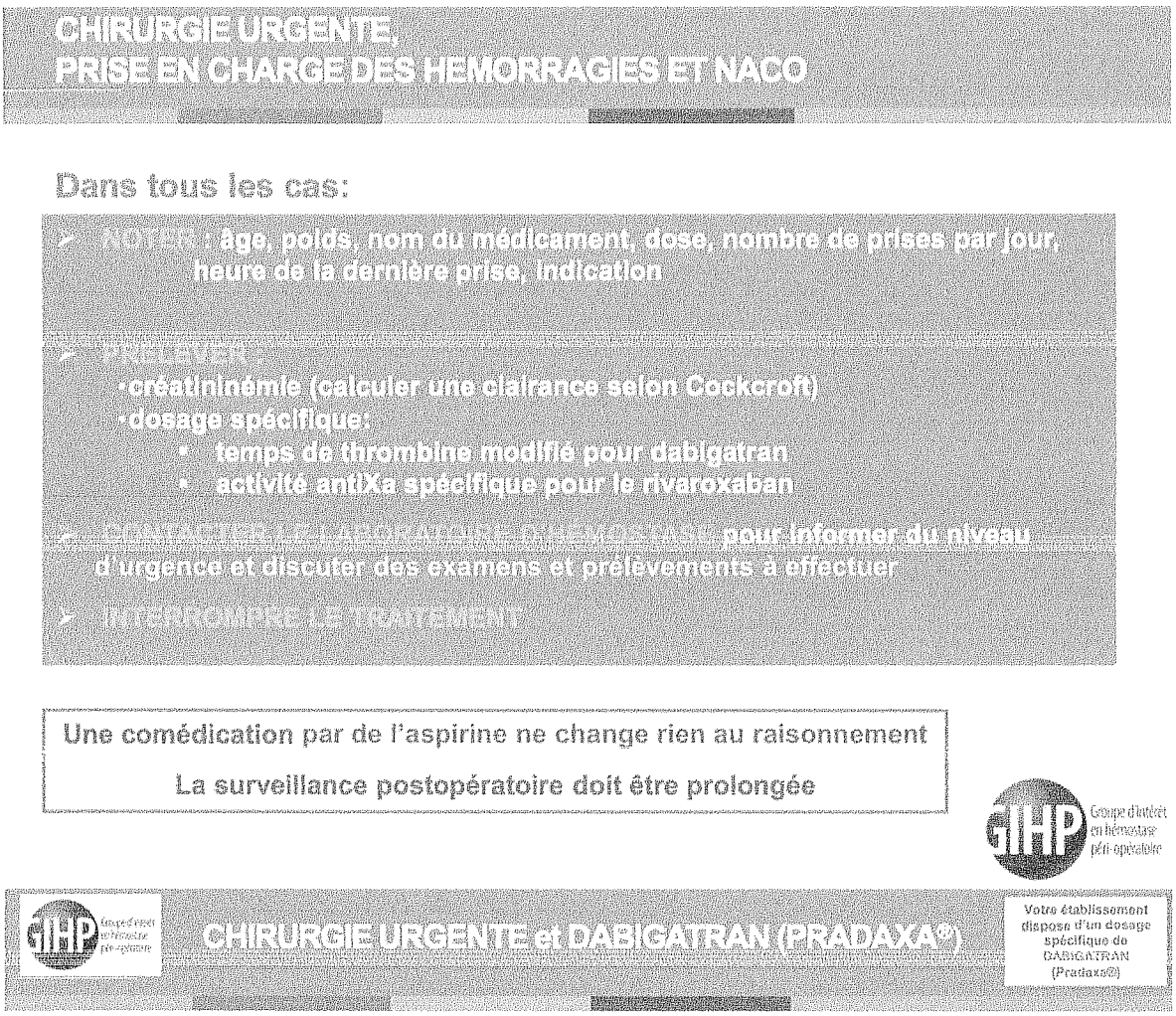
66. L'Assurance maladie. Convention nationale des pharmaciens d'officine [en ligne]. Paris : Frédéric van Roekeghem, 2013. Diponible sur < http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/convention-nationale_haute-vienne.php > (consulté le 13 Février 2014).

67. Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n°1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les

pharmaciens titulaires et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux [en ligne]. Paris : Assurance maladie, 2013. Diponible sur < http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/joe_20130627_0147_0011_1_.pdf > (consulté le 19 Février 2014).

68. OGDPC. Rechercher un programme [en ligne]. Kremlin : OGDPC, 2014. Diponible sur < https://www.ogdpc.fr/ogdpc/programmes > (consulté le 17 Février 2014).
69. Ordre national des pharmaciens. Le développementprofessionnel continu (DPC) [en ligne]. Paris : Ordre national des pharmaciens, 2013. Diponible sur < http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/L-examen-de-la-capacite-a-exercer-la-pharmacie/Le-developpement-professionnel-continu-DPC > (consulté le 16 Février 2014).
70. Burkel, A. Anticoagulants oraux : OCP accompagne ses clients dans la mise en oeuvre des entretiens pharmaceutiques avec une gamme de services complète [en ligne]. Saint-Ouen : OCP, 2013. Diponible sur < http://www.nouveau.ocp.fr/irj/go/km/docs/POINT_PUBLIC/pub_r_presse/text/cdp_130328.pdf > (consulté le 18 Février 2014).
71. L'Assurance maladie. Avenant n°1 à la convention nationale [en ligne]. Paris : Frédéric van Roekeghem, 2013. Diponible sur < http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/avenant-n-1-a-la-convention-nationale_haute-vienne.php > (consulté le 13 Février 2014).
72. Berthier N. Les techniques d'enquête en sciences sociales. Méthodes et exercices corrigés. Armand colin, Cursus sociologie, 3ème édition, 2010. 350 p.
73. Proulx M., Couture A, Gingras C. Étude exploratoire des effets du programme Parents efficaces. *Revue des sciences de l'éducation*, 1982, vol. 8, n° 1, p. 79-90.
74. Rogers C.R. The necessary and sufficient conditions of therapeutic personality change. *J Consult Psychol*, 1957, vol. 21, n° 2, p. 95-103.
75. Nivoix M.C, Lebreton P. L'art de convaincre : du bon usage des techniques d'influence. Paris : 2008. p.
76. ANSM. Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK [en ligne]. Paris : ANSM, 2013. Diponible sur < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf > (consulté le 29 Février 2014).
77. Diatools diagnostics solutions. INRatio2 [en ligne]. Villmergen : 2014. Diponible sur < http://www.diatools.ch/news.php?newsId=26 > (consulté le 27 Février 2014).
78. Zarjevski N. Actualités Scientifiques - Médicales [en ligne]. Villenoy : 2011. Diponible sur (consulté le 27 Février 2014).

Annexe 1 : Protocoles de prise en charge des patients traités par NACO en cas d'hémorragies ou de chirurgie urgente d'après le GIHP [53]



[Dabigatran] ≤ 30 ng/ml	• Opérer
30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 200 ng/ml	• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage** ou (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***
200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml	• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage** ou (si délai incompatible avec l'urgence) • Retarder au maximum l'intervention • Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50 ml/mn • Opérer, si saignement anormal :antagoniser***
[Dabigatran] > 400 ng/ml	• Surdosage – Risque hémorragique majeur • Discuter la dialyse avant la chirurgie

En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée

*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »
**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml
***Cette proposition s'applique essentiellement aux situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg** en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

CHIRURGIE URGENTE et RIVAROXAN (XARELTO®)

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique du RIVAROXABAN (Xarelto®)

[Rivaroxaban] ≤ 30 ng/ml	• Opérer
30 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤200ng/ml	• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage** **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***
200ng/ml < [Rivaroxaban] ≤400 ng/ml	• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage** **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Retarder au maximum l'intervention • Opérer, si saignement anormal : antagoniser***
[Rivaroxaban] > 400 ng/ml	• Surdosage – Risque hémorragique majeur

*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »
**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml
***Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg** en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

CHIRURGIE URGENTE et DABIGATRAN (PRADAXA®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique. Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques

Ratio TCA ≤ 1.2 et ratio TQ ≤ 1.2 (TP ≥ 70 - 80 %)	• Opérer
Ratio 1.2 < TCA ≤ 1.5 ou ratio TQ > 1.2 (TP < 70 - 80 %)	• Attendre jusqu'à 12 h* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser **
TCA > 1.5	• Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Si Cockcroft < 50 ml/mn, obtenir un dosage spécifique, pour dépister un surdosage et/ou discuter une dialyse • Retarder au maximum l'intervention • Opérer, si saignement anormal :antagoniser**

En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée
Le TQ dénomme le temps de Quick, duquel est dérivé le TP
* Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1.2 et ratio TQ ≤ 1.2 (TP ≥ 70-80 %), d'où la mention « jusqu'à 12 h »
** Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:

- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg** en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

CHIRURGIE URGENTE et RIVAROXABAN (XARELTO®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique.
Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques

Ratio TCA ≤ 1.2 ou ratio TQ ≤ 1.2 (TP ≥ 70 - 80 %)	• Opérer
Ratio 1.2 < TCA ≤ 1.5 ou ratio TQ ≥ 1.2 (TP < 70 - 80 %)	• Attendre jusqu'à 12 h* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser **
TCA > 1.5	• Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique pour dépister un vrai surdosage **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Retarder au maximum l'intervention • Opérer, si saignement anormal : antagoniser**

NB!

Le TQ dénomme le temps de Quick, duquel est dérivé le TP
*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 70-80 %, d'où la mention « jusqu'à 12 h »
**Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:

- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg** en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- La réversion par PPSB ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa est une option en dernier recours

HEMORRAGIE et DABIGATRAN (PRADAXA®) OU RIVAROXABAN (XARELTO®)

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de DABIGATRAN (Pradaxa®) ou RIVAROXABAN (Xarelto®)

Hémorragie dans un organe critique (intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire…)	**1) FEIBA 30-50 UI / Kg*** **ou** **2) CCP 50 UI / Kg***
Hémorragie grave **selon la définition HAS 2008** (hors cas précédent)	• **Si [ ]** ≤ 30 ng / ml : pas d'antagonisation** • **Privilégier un geste hémostatique si réalisable** • **Si pas de geste hémostatique immédiat et si [ ]** > 30 ng / ml** ▶ **Discuter l'antagonisation*** (pas toujo

HEMORRAGIE et DABIGATRAN (PRADAXA®) ou RIVAROXABAN (XARELTO®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique

Hémorragie dans un organe critique
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire…)

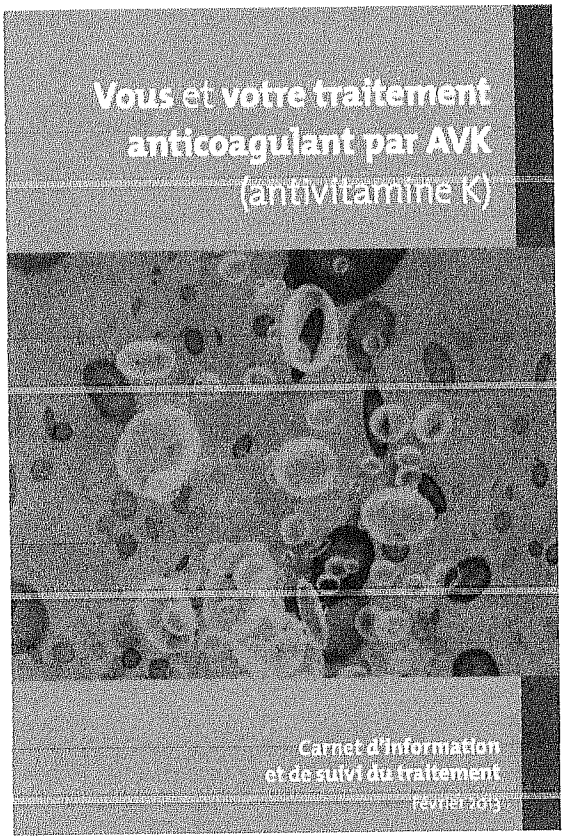
1) FEIBA® 30-50 UI / kg*
ou
2) CCP 50 UI / kg*

Hémorragie grave
selon la définition HAS 2008
(hors cas précédent)

- **Si ratio TCA ≤ 1.2 et ratio TQ ≤ 1.2 (TP ≥ 70 - 80 %) : pas d'antagonisation**
- **Privilégier un geste hémostatique si réalisable**
- **Si pas de geste hémostatique immédiat**
- **Et si ratio TCA > 1.2 (isolé) ou ratio TQ > 1.2 (TP < 70 - 80 %)**

► **Discuter l'antagonisation**** (pas toujours nécessaire) **et obtenir un dosage spécifique**

Annexe 2 : Carnet d'information et de suivi du traitement anticoagulant par AVK [76]



Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Tél : .....

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :

.....

.....

.....

Eventuellement, nom et coordonnées d'un autre contact (cardiologue, chirurgien, infirmière, service hospitalier...) :

.....

.....

› Nom de l'AVK prescrit : .....

.....

Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit, n'oubliez pas de vous reporter à la notice contenue dans la boîte de celui-ci. N'hésitez pas à demander plus d'informations aux professionnels de santé (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière...) qui vous suivent et qui pourront vous aider à compléter votre carnet.

› Indication thérapeutique :

.....

› Durée prévisible du traitement : .....

Votre INR cible est de : .....

Il peut varier de : ..... à .....

Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un médicament anticoagulant.

Un traitement antivitamine K (AVK) est un traitement **anticoagulant.**

Les médicaments AVK utilisés en France sont la Coumadine® (warfarine), le Préviscan® (fluindione), le Sintrom® ou le Minisintrom® (acénocoumarol). Ces médicaments « fluidifient » votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie). L'AVK agit en s'opposant à l'action de la vitamine K. Il est prescrit dans certaines situations comme la phlébite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme cardiaque, certains infarctus du myocarde ou si vous êtes porteur d'une valve cardiaque artificielle.

Ce carnet est destiné à :

› rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR),

› répondre à des questions pratiques :

- mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
- comment le prendre,
- quels sont les risques,
- les 7 règles d'or pour bien suivre votre traitement,
- ce que vous ne devez pas faire.

Il doit également permettre de mieux informer les professionnels de santé qui vous suivent.

Cette opération de prévention est réalisée par l'**ANSM**, la **FFC** et le **Cespharm**, en partenariat avec **Bristol-Myers Squibb**, **Novartis Pharma SAS**, et **Merck Serono.**

MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

Comment commencer votre traitement par AVK ?

Généralement, ce traitement débute par des injections d'héparine ; il est suivi par la prise d'un ou plusieurs comprimés (ou fractions de comprimés) d'antivitamine K. Au bout de quelques jours de prise simultanée de ces deux traitements anticoagulants, les injections d'héparine sont arrêtées et les comprimés d'antivitamine K sont poursuivis.

Comment surveiller votre traitement par AVK ?

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...).

Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang au laboratoire d'analyses médicales ou à l'hôpital. Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).

Lors de ces prises de sang, on mesure l'INR (International Normalised Ratio).

L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang.
Cet examen est indispensable.

En début de traitement, des contrôles sont effectués jusqu'à ce que l'INR atteigne la valeur souhaitée, appelée INR cible, et qu'il reste stable. Cet **INR cible** peut varier dans une fourchette acceptable (valeur basse et valeur haute) qui vous sera donnée par votre médecin. **Elle est spécifique de votre cas.** La posologie n'est adaptée et efficace que si l'INR se situe dans cette fourchette.

Tout au long du traitement, vous devez contacter votre médecin, si votre INR sort de la fourchette de valeurs (que vous aurez notées en première page de ce carnet avec l'aide de votre médecin).

Vous devez connaître ces valeurs car si votre INR dépasse cette valeur haute, il y a un risque de saignements important (traitement surdosé ⇒ hémorragie). Si votre INR est en dessous de la valeur basse, il existe un risque de formation de caillots (traitement sousdosé ⇒ thrombose) et parfois de récidive de la maladie.

Une fois l'INR cible atteint, les contrôles seront espacés progressivement, mais seront réalisés au moins **une fois par mois**. Des circonstances particulières comme **la prise d'autres médicaments** peuvent provoquer un déséquilibre au traitement anticoagulant, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet. Des contrôles supplémentaires de l'INR sont alors nécessaires afin d'adapter la dose.

L'INR doit être fait au moins une fois par mois (plus souvent en début de traitement), le matin parce que l'AVK est généralement pris le soir (il n'est pas nécessaire d'être à jeun). Vous devez récupérer votre résultat d'INR le jour même, le noter dans votre carnet et le transmettre à votre médecin, qui pourra adapter votre posologie d'AVK si nécessaire.

Il est nécessaire de prévenir immédiatement votre médecin :
⇒ en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
⇒ en cas d'apparition de saignement même minime,
⇒ en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

Comment prendre votre traitement par AVK ?

☑ **Le médicament doit être pris chaque jour à la même heure.**

Le médicament AVK est pris en une seule fois, de préférence le soir.

☑ **En cas d'oubli**, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de **8 heures** après l'heure habituelle de prise.
Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.

Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).

☑ **Toute modification de dose doit être décidée par un médecin**, si possible celui qui suit votre traitement, **et jamais de votre propre initiative.**

☑ **En déplacement**, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi : certains AVK ne sont commercialisés qu'en France.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

☑ **Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine** et replacez-y les fractions de comprimés non utilisés, immédiatement après leur découpe. Ceci pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire ou la prise accidentelle par un enfant.

Quels sont les risques d'un traitement par AVK ?

Le principal risque des traitements AVK est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament ; il faut donc être vigilant.

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

☑ **INR supérieur à la valeur haute** fixée par votre médecin traitant

☑ **Apparition d'un saignement**, même s'il semble mineur :
- ⇒ saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
- ⇒ présence de sang dans les urines,
- ⇒ règles anormalement abondantes,
- ⇒ apparition de « bleus » (hématomes),
- ⇒ présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
- ⇒ vomissements ou crachats sanglants,
- ⇒ saignement qui ne s'arrête pas.

☑ **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :**
- ⇒ fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
- ⇒ pâleur inhabituelle,
- ⇒ mal de tête ne cédant pas au traitement,
- ⇒ malaise inexpliqué.

Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

Cas particulier : la grossesse

Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. En général, **l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse.** Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

Les 7 règles d'or à respecter dans le cadre de votre traitement par AVK

1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**
2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR,** qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**
5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, asperges, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.**

CE QUE VOUS NE DEVEZ PAS FAIRE

1. **N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin.**

2. **Ne prenez jamais un autre médicament,** même un médicament disponible sans ordonnance (par exemple, de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires) ou à base de plantes (par exemple, du millepertuis) **SANS en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances,** y compris dans des situations très banales telles la survenue d'une douleur, d'une crise de rhumatisme ou d'une infection (fièvre, grippe, angine…), qui doivent impérativement amener à consulter un médecin.

3. **Ne pratiquez pas de sport violent ou des travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute.**

Testez vos connaissances en vous connectant à l'adresse internet suivante :

www.ansm.sante.fr
ou
www.automesure.com

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement…)*	Date du prochain INR

**Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.*

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

*Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.

11

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

12

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

*Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.

13

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

14

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre évènement...)*	Date du prochain INR

**Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.*

15

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

16

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre évènement...)*	Date du prochain INR

**Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.*

17

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

> L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée le 1er mai 2012 en remplacement de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). L'ANSM a conservé les missions de l'Afssaps et s'est vue confier de nouvelles responsabilités afin de renforcer la sécurité des patients, notamment en développant l'information des professionnels de santé et du grand public.

La mission première de l'ANSM est de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic in vitro, produits cosmétiques...). Pour ce faire, elle évalue l'efficacité, la sécurité d'emploi et la qualité de l'ensemble de ces produits.

A ce titre, les traitements anticoagulants ont, au cours des dernières années, fait l'objet d'une attention particulière de l'Agence, qui a régulièrement produit des recommandations de bon usage et des points d'information. En fonction de l'évolution actuelle des traitements à visée anticoagulante, l'ANSM renouvellera l'information sur l'ensemble de ces produits et la mettra à disposition des patients et professionnels de santé concernés, notamment les médecins, les pharmaciens et les biologistes.

www.ansm.sante.fr

18

> Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm)

Le Cespharm est, au sein de l'Ordre national des pharmaciens, chargé d'aider les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice (officinaux, biologistes, hospitaliers...), à s'impliquer dans l'éducation pour la santé et la prévention.
Il met à leur disposition une sélection de documents (affiches, brochures...) sur des thèmes aussi divers que la prévention et le traitement des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète...), les vaccinations ou le bon usage des médicaments.
Les patients et leurs proches peuvent ainsi s'informer sur ces thèmes auprès de leur pharmacien.

www.cespharm.fr

> La Fédération Française de Cardiologie (FFC)

La Fédération Française de Cardiologie (FFC) a pour principale mission la prévention des maladies cardio-vasculaires (première cause de mortalité avec 150 000 décès par an). De nombreux autres documents de prévention sont disponibles auprès de la FFC, comme les brochures tabac, cholestérol, hypertension artérielle, la carte de l'endocardite infectieuse...

Pour obtenir nos brochures gratuites et mieux connaître la FFC, vous pouvez :
- Naviguer sur le site www.fedecardio.com
- Envoyer un mail à infos@fedecardio.com
- Appeler la FFC au 01 46 00 83 83 ou envoyer un fax au 01 43 87 98 12
- Visiter le centre d'information à la Maison du Coeur situé au 5, rue des Colonnes du Trône, 75012 Paris

Au delà de sa mission d'information sur la prévention, la FFC participe également au financement de la recherche clinique cardiologique, aide les cardiaques qui pratiquent des activités de réadaptation dans les Clubs Cœur et Santé et informe sur les « gestes qui sauvent ».

L'association ne perçoit aucune aide directe de l'Etat, seule la générosité des donateurs (dons et legs) lui permet d'assurer ses missions.
Le contenu et la diffusion des informations figurant dans les publications émanant de la Fédération Française de Cardiologie n'engagent la responsabilité que de leurs auteurs.

www.fedecardio.com

Entretiens avec votre pharmacien

L'utilisation de ce carnet occupe une place centrale dans la surveillance et le suivi de votre traitement anticoagulant. La convention nationale, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie, prévoit que votre pharmacien puisse vous accompagner dans le suivi de votre traitement anticoagulant par AVK.

Ainsi, votre pharmacien, au cours d'au moins 2 entretiens par an, pourra vous aider à mieux maîtriser les notions qu'il faut bien connaître (rôle du traitement, motif de prescription, posologie, modalités de prise, risques, observance...). Il pourra également vous repréciser les conditions de surveillance de votre traitement, en particulier ce qu'il faut savoir sur vos contrôles sanguins.

Les dates de ces entretiens avec votre pharmacien peuvent être notées ci-dessous :

Date d'entretien	Coordonnées du pharmacien réalisant l'entretien

COMMENT SE PROCURER LE CARNET AVK ?

Patients

Auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre biologiste.

Médecins

Auprès de la **Fédération Française de Cardiologie (FFC)**
5, rue des Colonnes du Trône, 75012 Paris
Fax : 01 43 87 98 12
Mail : infos@fedecardio.com

Biologistes ou pharmaciens

Auprès du **Comité d'éducation sanitaire et sociale**
de la pharmacie française (Cespharm)
17 rue Margueritte, 75017 Paris
Mail : cespharm@ordre.pharmacien.fr

Commande en ligne sur le site **www.cespharm.fr**
(pour les pharmaciens inscrits à l'Ordre national des Pharmaciens).

Carte à découper
et à insérer dans
votre portefeuille

NOM :

Médicament AVK prescrit :

Mon INR cible est de :

En cas d'urgence :

Nom de mon médecin traitant :

Tél. :

Annexe 3 : Fiche de suivi patient dans le cadre de l'entretien pharmaceutique AVK

Téléchargez et renseignez ce document via votre Espace pro

FICHE DE SUIVI PATIENT DANS LE CADRE DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE AVK

Nom : .....

Prénom : .....

Date de naissance : .....

N° d'immatriculation : .....

Régime d'affiliation : .....

Adresse : .....

Date entretien 1 et nom du pharmacien : .....

Date entretien 2 et nom du pharmacien : .....

Date entretien 3 et nom du pharmacien : .....

La santé progresse avec vous

L'Assurance Maladie

Information à renseigner	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
Poids			
Nom de l'AVK prescrit			
Nom du prescripteur			
Autres médicaments prescrits			
Autres médicaments/compléments alimentaires consommés par le patient			
Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement AVK (alimentation, difficultés à effectuer les contrôles d'INR, observance...)			
Historique de la prescription des AVK			
Difficultés motrices/cognitives/sensorielles			
Laboratoire qui dose habituellement l'INR			
Le patient a-t-il un carnet de suivi et une carte AVK ?			
Demander au patient comment il vit globalement son traitement			

Notions générales sur le traitement AVK

Ces items sont explicités dans le document Guide d'accompagnement des patients sous antivitamine K.

? Les grandes lignes du traitement	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Le patient sait-il à quoi sert *« nom de la spécialité AVK prescrite »* ?	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
2. Le patient sait-il pourquoi *« nom de la spécialité AVK prescrite »* lui a été prescrit ? Si oui, est-il capable de restituer en termes simples l'indication thérapeutique ?	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
3. Le patient sait-il si ce médicament comporte certains risques ? Si oui, le patient les connaît-il ?	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
4. Le patient connaît-il la dose qu'a prescrit son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
5. Le patient sait-il à quelle heure il doit prendre ce médicament et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
6. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, explicitez.	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
7. Le patient sait-il qu'il est important : - de noter les prises sur son carnet de suivi ? - de noter tout oubli éventuel dans son carnet de suivi ?	☐A ☐PA ☐NA ☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA ☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA ☐A ☐PA ☐NA

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

? Surveillance et adaptation du traitement	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
8. Le patient connaît-il la valeur de son INR cible ? Si oui, quelle est-elle ?	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
9. Le patient sait-il que le dosage de l'INR doit être effectué impérativement selon le calendrier établi par le médecin et toujours dans le même laboratoire ? Vérifiez avec le patient qu'il dispose bien du calendrier de suivi de son INR.	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
10. Le patient sait-il pourquoi il doit faire sa prise de sang pour dosage de l'INR, le matin (transmission au médecin) ?	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
11. Le patient sait-il que, dès qu'il connaît, il doit immédiatement noter la valeur de l'INR dans son carnet de suivi et appeler son médecin si cette valeur de l'INR sort de la fourchette ?	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
12. À quelle fréquence le patient réalise-t-il le contrôle de l'INR ?			

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

5. Vie quotidienne et alimentation	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
18. Le patient connaît-il les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique dans la vie quotidienne (prévention des chocs et blessures lors d'activités sportives ou de loisirs) ? Peut-il en citer 3 ?	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non
19. Le patient connaît-il les règles à suivre en matière d'alimentation et les principaux aliments riches en vitamine K ?	☐ A ☐ PA ☐ NA	☐ A ☐ PA ☐ NA	☐ A ☐ PA ☐ NA
20. Le patient sait-il qu'il ne doit pas prendre certaines tisanes, ni de compléments alimentaires sans en parler à son médecin ou son pharmacien ?	☐ A ☐ PA ☐ NA	☐ A ☐ PA ☐ NA	☐ A ☐ PA ☐ NA

6. Les interactions médicamenteuses	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
21. En dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?			
22. Le patient leur présente-t-il la carte « Je prends un traitement anticoagulant par AVK » qui lui a été remise ?	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non
23. Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale (extraction dentaire, petite chirurgie, etc.) ou changement dans sa situation (par exemple survenue d'une grossesse) ?	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

Conclusion pour le patient

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non
24. Le patient a-t-il des questions ? Si oui, lesquelles ?			

Conclusion pour le pharmacien

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
25. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative			
26. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient			
27. Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant			

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
28. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non
29. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non
30. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non

Suivi de l'accompagnement

Convenir avec le patient des modalités de suivi de l'accompagnement.
Envisager avec lui le nombre et la fréquence des entretiens.
Insister sur l'importance du suivi biologique.

Remplacement du traitement AVK par un *autre* antithrombotique ☐ Oui ☐ Non Date :

Le switch vers un autre antithrombotique implique l'arrêt de l'accompagnement AVK.

Arrêt du traitement anticoagulant ☐ Oui ☐ Non Date :

L'arrêt du traitement anticoagulant implique l'arrêt de l'accompagnement AVK.

Serment de Galien

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

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

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

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

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

BOURDARIAT Benjamin

Antivitamines K et Nouveaux anticoagulant oraux : comparaison - L'entretien pharmaceutique à l'officine des patients traités par AVK au long cours.

Nombre de pages : 122

RÉSUMÉ

Les anticoagulants oraux sont des médicaments largement utilisés en thérapeutique, toutefois il existe un risque hémorragique important lié à leur utilisation. Il est donc indispensable de bien les connaître. Cela est sans doute le cas des Antivitamines K qui sont présents sur le marché depuis plusieurs décennies, et donc bien connus des prescripteurs et des pharmaciens. La situation est par contre bien différente en ce qui concerne les nouveaux anticoagulants oraux (NACO). En effet ces médicaments sont récents et le recul en termes de résultats d'essais cliniques de phase IV est faible. Leur prescription reste délicate en raison de la multiplicité des dosages et des indications qui diffèrent suivant le produit utilisé. A cela, vient s'ajouter la prise en charge difficile en cas de chirurgie urgente et d'hémorragie à cause de l'absence de protocoles officiels et d'antidotes spécifiques à ce jour.

L'efficacité du traitement et la limitation du risque iatrogène médicamenteux résident également en une bonne connaissance du médicament et des pathologies par le patient lui-même afin de respecter une observance exemplaire. Pour cela, le pharmacien se voit attribuer une nouvelle mission entrant dans le cadre de la loi HPST, il s'agit de la mise en place à l'officine d'entretiens pharmaceutiques. Ceux-ci concernent aujourd'hui essentiellement les patients traités au long cours par Antivitamines K. Leur mise en place peut être contraignante mais le bénéfice en termes de sécurité pour le patient est garanti.

MOTS-CLEFS

Hémostase - Anticoagulant - Antivitamine K - AVK - Nouveaux anticoagulants oraux - NACO - Entretiens pharmaceutiques

Intitulé ou adresse de l'UFR ou du laboratoire :

UNIVERSITÉ DE LIMOGES, Faculté de Pharmacie
2 rue du Docteur Marcland
87 025 Limoges Cedex