

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 21 avril 2017
par

Sonia Caroline SORLI

née le 16 septembre 1977 à Toulouse

**Les anticoagulants oraux dans la prévention des
accidents vasculaires cérébraux**

Entretien pharmaceutique et mise en place d'un registre local

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Charlotte ROUZAUD LABORDE

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE

M^{me} le Docteur Charlotte ROUZAUD LABORDE

M^{me} le Docteur Pauline CALVET

M^{me} le Docteur Elodie DIVOL

M^{me} le Professeur Brigitte SALLERIN

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 21 avril 2017
par

Sonia Caroline SORLI

née le 16 septembre 1977 à Toulouse

**Les anticoagulants oraux dans la prévention des accidents
vasculaires cérébraux : Entretien pharmaceutique et mise en place
d'un registre local**

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Charlotte ROUZAUD LABORDE

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE

M^{me} le Docteur Charlotte ROUZAUD LABORDE

M^{me} le Docteur Paulin CALVET

M^{me} le Docteur Elodie DIVOL

M^{me} le Professeur Brigitte SALLERIN

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE
-------------------------	-------------

MAITRES DE CONFERENCES :

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
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin	(01.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
--------------------	--



LAVERDET Betty

(1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PHAM Thanh Nhat

(1.09.2016 au 31.08.2017)
CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole



*A Bruno
A Nora, Marco et Johann*

Votre amour au quotidien m'a portée et aidée à mener à bien ce travail.

*A Maman
Tu as vécu avec moi ce long parcours et pour ton soutien assidu, je te dédie ce travail.*

*Je salue la mémoire de mon père,
qui n'est sans doute pas pour rien dans cette reprise d'étude et à qui je pense souvent.*



« Vis comme si tu devais mourir demain, apprends comme si tu devais vivre toujours »
Gandhi



Remerciements

Tout d'abord, je vous remercie, Monsieur le Professeur Alexis Desmoulière, d'avoir accepté la présidence de ce mémoire de diplôme d'études spécialisés. J'apprécie particulièrement votre qualité de scientifique que je suis aussi, pour juger ce travail pharmaceutique.

J'adresse mes remerciements chaleureux à Charlotte Laborde, pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ce travail de pharmacie clinique dans l'objectif de publier rapidement. Je te suis reconnaissante de m'avoir permis d'exprimer mon côté scientifique au sein de ton équipe de pharmacie hospitalière. La bonne humeur qui règne en Neurosciences n'enlève pas le sérieux et l'intérêt portés à l'amélioration de la prise en charge des patients.

Mes remerciements vont ensuite à Pauline Calvet, avec qui ce travail a été mené. Je te remercie pour la disponibilité et la rigueur dont tu as fait preuve pendant le stage pour nous transmettre les bases de l'analyse pharmaceutique en Neurologie et des entretiens patients. Je garde un très bon souvenir de ces moments où nous nous posions toutes les questions impensables de neurologie ou d'infectiologie ou d'autres discussions philosophiques d'ailleurs et quelques bons fous rires aussi.

Je remercie Elodie Divol, avec qui j'ai eu l'occasion d'interagir pendant mon séjour au pôle clinique digestif à Ranguel au sujet des Hors GHS, notamment. J'ai pu apprécier à nouveau ta disponibilité et ton efficacité dans la suite de mon parcours. Je suis honorée de ta présence dans ce jury en tant que spécialiste en Cardiovasculaire et plus spécifiquement des dispositifs médicaux.

Enfin, je tiens à remercier Madame le Professeur Brigitte Sallerin. Vous me faites l'honneur de votre présence dans ce jury en tant qu'un de mes anciens professeurs de Pharmacie Clinique et spécialiste en Cardiovasculaire et Métabolisme. Je vous remercie vivement de participer à la critique de ce travail.

Mon parcours d'interne en pharmacie hospitalière s'achève aujourd'hui. Il a été riche d'apprentissage grâce à tous les pharmaciens avec qui j'ai pu interagir, avec qui j'ai appris et progresser au CH de Cahors, à l'IUC et plus particulièrement au CHU de Toulouse. Je tiens à vous remercier de votre disponibilité et réactivité en toutes circonstances et toujours dans la bonne humeur. Mes pensées vont plus particulièrement aux encadrants des stages que j'ai effectués : les EP digestif et neurologie, Logipharma magasin, approvisionnement DM et approvisionnement médicaments, l'UPCO et la PUI de Cahors : Stéphane A, Loïc, Sandrine C, Véro D, Brigitte B, Gilles V, Marie D, Marie M., Julien J, Nadège B, Julien T, Dorothee P, Florent P, Marie-Noëlle P, Elisa F, Camille V, Audrey M, Sophie P. Je remercie bien sûr les autres pharmaciens et les équipes pharmaceutiques avec qui les interactions sont continues et toujours enrichissantes.

L'internat rime avec co-internes et donc à tous ceux avec qui j'ai partagé un bout d'internat pendant les stages et en dehors aussi, je vous remercie de nos échanges, de nos fous-rires, de nos questions existentielles et je souhaite bon courage à ceux qui n'ont pas encore passé le cap de la soutenance. Pour n'en nommer que quelques uns : les internes de Cahors, Claire et nos repas tardifs, Anne-So, Pierre, Aurélie, Anne-Laure, Anne-Lise, Audrey A, Gui-Gui avec qui on a réussi à pondre une conf d'enzymo, Marie-Céline nous avons tellement fait de choses ensemble en Neuro, c'était top !, la dream team DM avec qui on a bien rigolé : Céline, Magali, Etienne, Adeline, Adrien, Marion, la gestion méd sucrée avec Serri et Sam,



l'IUC team avec nos fantasmagoriques petits chats parmi les dinos : Clémence, Anaëlle, Thibault, Mathilde, Caro M, Faustine, Marie B, Elise, Marine qui fait la transition avec le dernier stage avec Corentin, Amélie, Leslie et Rémi, le semestre est passé si vite.

Mes années de reprise d'études à la Faculté de Pharmacie Toulouse ont surtout été marquées par ce petit trinôme qui m'a acceptée avec mes différences : 10 ans de +, mariée et 2 enfants en 3^{ème} année de fac ... Charlotte, nous avons combiné nos peurs et nos doutes et on a avancé en riant autour de beaucoup de cafés, Paul-Louis, cool et sérieux, mon English binôme de la série F et Sandrine avec qui nous avons affronté et réussi cette dure épreuve du concours de l'internat.

Mon arrivée dans les études pharmaceutiques a été précédée par un parcours scientifique au grès duquel de précieux liens d'amitié se sont tissés qui perdurent malgré nos chemins qui s'éloignent et se rejoignent : merci pour votre amitié : Manu, Mat, Julie, Cédric, on va à nouveau faire des fêtes de la musique et des pool parties !! Bernard M. la voie de l'apeline, ligand des récepteurs couplés aux protéines G et Bernard K., mon ancien Professeur de biologie cellulaire et meilleur labmate marseillais ; Thierry, qui m'a encouragée dans cette reprise d'études ; Audrey Winnie qui a quitté la voie de la science and the last but not least : Rosie, from London to Toulouse, we should next catch up in Pals.

Les amitiés sont sacrées et pour tous les bons moments passés ensemble, je remercie donc tous mes amis : Florence, Philippe avec une spéciale dédicace pour m'avoir soutenue pendant mon année de concours avec les cours de Maths pendant que Bruno et Flo gardaient les enfants; Pascale et Orion, je ne peux dire à quel point je suis ravie que le destin nous ai réunies à nouveau, vous êtes géniaux ; Benoit et Sandrine, avec qui nous partageons beaucoup de chemins, en courant ou en roulant en vélo, en rollers avec des poussettes, des draisiennes ou autres accessoires roulants ; la super bande de potes avec qui nous avons tant partagés, toujours prêts pour une course, une rando, une bouffe, de la musique, de la philo et de la psycho : David, Daniel, Maya, Laurent, Pascale F., Bilou, Lulu, Carine, Lolo, Béa, Eric et Marie et surtout pleins d'affection à de précieuses amies : Mumu, Fanny et Nat Maï.

Je remercie ma belle-famille, grande et belle, et plus particulièrement ma belle-mère, Annie, pour son soutien, mais aussi ma belle et grande famille, Jeanine et Jean-Paul et mes frères, sœurs, beaux et très belles-sœurs avec qui nous partageons nos joies et nos angoisses depuis toujours et surtout beaucoup de fêtes : Fred, Benoit, Fatna, Pierre, Sandra, Candy, Guillaume, Arnaud, Elise : on a réussi à faire les United Colours of Benetton : reflets de nos différences qui nous rassemblent et surtout nourrissent nos conversations délirantes. Je vous promets que les études c'est fini après ça.

Le ciment de cette belle et grande famille est l'affection d'une mère forte, douce, et aimante et accompagnée de Jean-Pierre. Maman, merci pour ton soutien affectif sans faille et infini qui nous permet d'avoir un bel équilibre de vie. Vois en ce travail ma reconnaissance et le témoignage de mon amour.

A tous ces enfants qui nous entourent, qui nous font courir, crier et rire, qui posent tant de questions et qui nous en font poser tout autant ! Ils assurent déjà notre relève.

Enfin, je ne me lasse pas de partager la vie avec toi, Bruno, dans le bonheur mais aussi le travail : nous sommes connectés et chez nous c'est du n=3 avec 3 thèses et 3 petits supers héros. Merci pour ton amour, ton humour, ton soutien et tes attentions de toujours.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

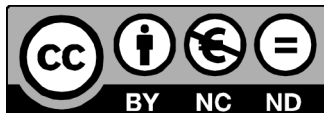


Table des matières

Introduction.....	17
I. Les accidents vasculaires cérébraux	18
I.1. Physiopathologie	18
I.1.1. Définition	18
I.1.2. Epidémiologie	18
I.1.3. Facteurs de risque	19
I.1.4. Sémiologie	20
I.1.5. Etiologies	22
I.2. Prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë.....	26
I.2.1. Orientation étiologique	27
I.2.2. Reperfusion.....	30
I.2.3. Traitements de support et des complications	36
I.3. Prévention secondaire des AVC ischémiques.....	39
II. Les anticoagulants oraux	42
II.1. Physiopathologie de l'hémostase	42
II.1.1. Cascade de la coagulation.....	42
II.1.2. Pathologies thrombotiques de la coagulation et traitements	45
II.2. Les antivitamines K.....	50
II.2.1. Pharmacodynamie des antivitamines K	50
II.2.2. Pharmacocinétique des antivitamines K	51
II.2.3. Suivi thérapeutique des antivitamines K	53
II.2.4. Antidotes des antivitamines K.....	54
II.3. Les anticoagulants oraux directs	55
II.3.1. Pharmacodynamie des anticoagulants oraux directs.....	55
II.3.2. Pharmacocinétique des anticoagulants oraux directs	56
II.3.3. Antidotes des anticoagulants oraux directs	58
II.3.4. Indications des anticoagulants oraux directs	59
II.3.5. Données des études cliniques des anticoagulants oraux directs	59
II.4. Recommandations sur les anticoagulants oraux dans la prévention des AVC	60
II.4.1. Recommandations nationales.....	61
II.4.2. Recommandations européennes	61
II.4.3. Recommandations américaines.....	62
III. Entretien pharmaceutique	64
III.1. Contexte	64
III.1.1. Le patient et son traitement	64
III.1.2. Actes pharmaceutiques	67
III.2. Objectifs et ciblage de l'entretien pharmaceutique.....	72
III.3. Moyens et outils de l'entretien pharmaceutique	74
IV. Objectifs du travail et méthodologie.....	76
IV.1. Rappel du contexte	76
IV.2. Objectifs du travail.....	76
IV.3. Patients et outils.....	76
IV.3.1. Equipe pharmaceutique.....	76
IV.3.2. Patients.....	76

IV.3.3. Recueil de données	77
IV.3.4. Documents d'information	77
IV.3.5. Plan de prise.....	77
IV.4. Méthodologie.....	79
IV.4.1. Analyse pharmaceutique des ordonnances hospitalières	79
IV.4.2. Conciliation médicamenteuse de sortie	79
IV.4.3. Entretien pharmaceutique	80
IV.4.4. Registre de patients sous anticoagulant oral.....	80
IV.4.5. Consultation neurologique de suivi.....	81
V. Résultats	82
VI. Discussion et perspectives	90
Conclusion générale.....	94
Références bibliographiques.....	95
Annexes	109
Serment de Galien	117



Table des illustrations

Figure 1 : Répartition des causes de décès par maladies non transmissibles en France en 2012	19
Figure 2 : Nombre de décès dus aux maladies cérébrovasculaires en fonction de l'âge en France en 2013	19
Figure 3 : Principales étiologies des AVC	22
Figure 4 : Formation d'une plaque d'athérome instable	24
Figure 5 : Succession hypothétique des interactions cellulaires dans l'athérosclérose	24
Figure 6 : Physiopathologie des AVC cardioemboliques et biomarqueurs associés	26
Figure 7 : Imagerie cérébrale d'AVC ischémique par IRM	29
Figure 8 : Imagerie cérébrale d'AVC ischémique par TDM	29
Figure 9 : Arbre décisionnel devant une suspicion d'infarctus cérébral	31
Figure 10 : Mode d'action de l'altéplase	33
Figure 11 : Mécanismes d'aggravation d'un AVC ischémique par l'hyperglycémie	37
Figure 12 : Cascade de la coagulation <i>in vivo</i>	44
Figure 13 : Rétrocontrôle négatif de la coagulation par la thrombine <i>via</i> la protéine C ...	45
Figure 14 : Mécanisme d'action des antivitamines K (warfarine)	50
Figure 15 : Cibles des anticoagulants oraux directs	56
Figure 16 : Pharmacocinétique des anticoagulants oraux directs	57
Figure 17 : Prévention des AVC chez les patients atteints de FA	63
Figure 18 : Mise en œuvre d'un programme d'éducation thérapeutique du patient avec son accord	68
Figure 19 : Brochure d'information dabigatran	78

Table des tableaux

Tableau 1 : Définition globale du syndrome métabolique	20
Tableau 2 : Signes cliniques potentiels lors d'un AVC	21
Tableau 3 : Sources d'AVC cardioemboliques	25
Tableau 4 : Examens diagnostiques en urgence des patients suspects d'AVC ischémique .	28
Tableau 5 : Résumé des caractéristiques du produit ACTILYSE® - extrait	32
Tableau 6 : Les dispositifs de thrombectomie mécanique et leurs mécanismes d'action	35
Tableau 7 : Cibles des traitements et buts de la prévention des maladies cardiovasculaires	40
Tableau 8 : Les facteurs de la coagulation	43
Tableau 9 : Les facteurs régulateurs de la coagulation	43
Tableau 10 : Principales caractéristiques des héparines disponibles en France	49
Tableau 11 : Principales caractéristiques des AVK disponibles en France	52
Tableau 12 : INR cibles dans la prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec les prothèses valvulaires mécaniques. ...	53
Tableau 13 : Mesures correctrices recommandées lors d'un surdosage en AVK asymptomatique	54
Tableau 14 : Survenue d'accidents thrombotiques et d'hémorragies intracrâniennes au cours des études de phases III des AOD vs la warfarine	59
Tableau 15 : Valeur prédictive du score CHA2DS2-VASc	60
Tableau 16 : Valeur prédictive du score HAS-BLED	60
Tableau 17 : Définitions de l'observance et de l'adhésion thérapeutique	65
Tableau 18 : Les différentes formes de non-observance	65
Tableau 19 : Information pharmaceutique recommandée en pharmacie clinique hospitalière	68
Tableau 20 : Checklist de la consultation de suivi des patients atteints de FA sous anticoagulant oral	81

Liste des abréviations

AIT	Accident ischémique transitoire
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ALD	Affection de longue durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulant oral direct
AT	Anti-thrombine
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
CCP	Concentré de complexe prothrombinique
DPC	Développement professionnel continu
DPI	Dossier patient informatisé
ECG	Electrocardiogramme
ENEIS	Etude nationale sur les événements indésirables associés aux soins
EP	Embolie pulmonaire
ETV	Evénement thromboembolique veineux
ESC	European Society of Cardiology (Société européenne de cardiologie)
FA	FA
FANV	FA non valvulaire
FT	Facteur tissulaire
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HDL	High density lipoprotein (Lipoprotéine de haute densité)
HNF	Héparine non fractionnée
HPST	Hopital patient santé territoire
HTA	Hypertension artérielle
INR	International normalized ratio
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDL	Low density lipoprotein (Lipoprotéine de faible densité)
NIHSS	National Institute of Health Stroke Score
NOAC	Non antivitamin K-Oral anticoagulant = Novel oral anticoagulant (anticoagulants oraux non-antivitamine K)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PC	Protéine C
P-gP	P-glycoprotéine
PPSB	Prothrombine Proconvertine Stuart anti-hémophilique B
PS	Protéine S
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
ROSP	Rémunération sur objectif de santé publique
TCA	Temps de céphaline activée
TDM	Tomodensitométrie
TFPI	Protéine inhibitrice du facteur tissulaire
TP	Taux de prothrombine
TT	Temps de thrombine
TQ	Temps de Quick
TVP	Thrombose veineuse profonde
UNV	Unité neurovasculaire



Introduction

Quatre groupes de maladies non transmissibles ou chroniques : les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies respiratoires chroniques et le diabète comptent pour 63% des décès mondiaux.

Les pathologies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde, représentant 31% des causes de mortalité, soit 17.5 millions de personnes par an. Les cardiopathies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont les principales causes de mortalité des pathologies cardiovasculaires, comptant pour 7,4 et 6,7 millions de décès annuels respectivement (1).

De plus, les AVC sont la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte. Ils sont la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer (2). La prise en charge post-AVC est pluridisciplinaire et implique notamment des traitements médicamenteux au long cours. En effet, l'AVC est une affection de longue durée (ALD) en France (3). Il est important pour les patients de comprendre les enjeux des traitements dans la prévention secondaire de cette pathologie.

Près de 20% des AVC sont dus à une cause cardio-embolique (4), et plus particulièrement, la fibrillation atriale (dénomination internationale) ou fibrillation auriculaire (FA). Des anticoagulants oraux sont indiqués dans la prévention primaire et secondaire des AVC et sont prescrits à vie au patient. Cependant, les antivitamines K (AVK), premiers représentants de cette classe médicamenteuse, sont en tête des médicaments responsables d'accidents iatrogènes ayant entraîné une hospitalisation avec une incidence de 12,3 % (5,6). Des moyens ont été mis en place afin de prévenir la iatrogénie médicamenteuse des anticoagulants oraux, tels que le suivi de pharmacovigilance, la communication et des plans de gestion de risques (7). Cependant, l'implication du patient dans sa prise en charge est essentielle. Aussi, l'accompagnement et le suivi des patients sont un point central pour favoriser l'adhésion au traitement et la prévention des événements iatrogènes liés à la prise d'anticoagulants oraux. C'est dans ce contexte que la pharmacie clinique intervient dans l'information du patient à sa sortie d'une unité neurovasculaire (UNV) après un AVC.



I. Les accidents vasculaires cérébraux

I.1. Physiopathologie

I.1.1. Définition

L'AVC est défini par l'organisation mondiale de la santé (OMS), comme « des signes cliniques rapidement progressifs de dysfonction cérébrale focale (ou globale), avec des symptômes durant 24 heures ou plus ou aboutissant à la mort, sans cause apparente autre que vasculaire » (8).

Les AVC sont des pathologies vasculaires au cours desquelles la circulation sanguine cérébrale, artérielle ou veineuse, est brutalement interrompue. Le cerveau subit alors une ischémie localisée se traduisant par un déficit neurologique brutal et plus ou moins focal. Les symptômes sont de durée variable. S'ils sont brefs et spontanément réversibles, il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT). En revanche, lorsque les symptômes perdurent, l'AVC est dit « constitué ». Dans ce cas, sans prise en charge urgente, le pronostic vital est rapidement engagé.

I.1.2. Épidémiologie

Les maladies cardiovasculaires sont responsables de 28% des décès par maladie non transmissibles en France, après les cancers (Figure 1). Les AVC représentent 21 % des décès par maladies cardiovasculaires. En France, les maladies cérébro-vasculaires sont la troisième cause de décès chez les hommes et la première cause chez les femmes (9,10). L'incidence en France est de 130000 nouveaux cas par an (3). Les AVC surviennent dans 92% des cas chez des personnes âgées de plus de 65 ans. La prévalence des AVC est supérieure chez les hommes que les femmes, avant 75 ans (11). Le nombre de décès annuel par AVC s'élève à 32000 personnes en France (Figure 2). Le taux de mortalité est supérieur chez les femmes que les hommes, probablement du fait d'une espérance de vie plus longue. Par ailleurs, le risque de séquelles augmente avec la durée des symptômes qui reflète le temps qu'a nécessité la reperfusion (12,13). L'AVC est la première cause de handicap acquis et non traumatique chez l'adulte (10). Ainsi, l'AVC est inscrit sur la liste ALD 30 (14,15).



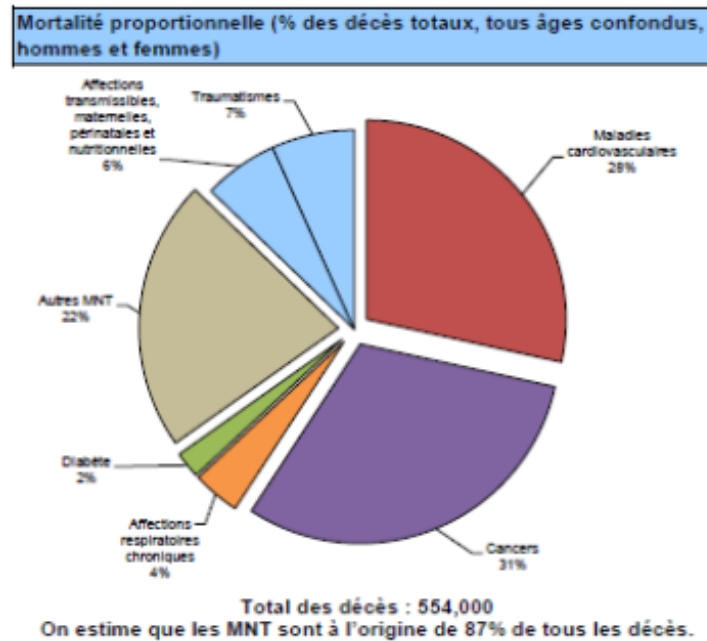


Figure 1 : Répartition des causes de décès par maladies non transmissibles en France en 2012

MNT : maladies non transmissibles

Source : OMS, Profil des pays pour les maladies non transmissibles (16).

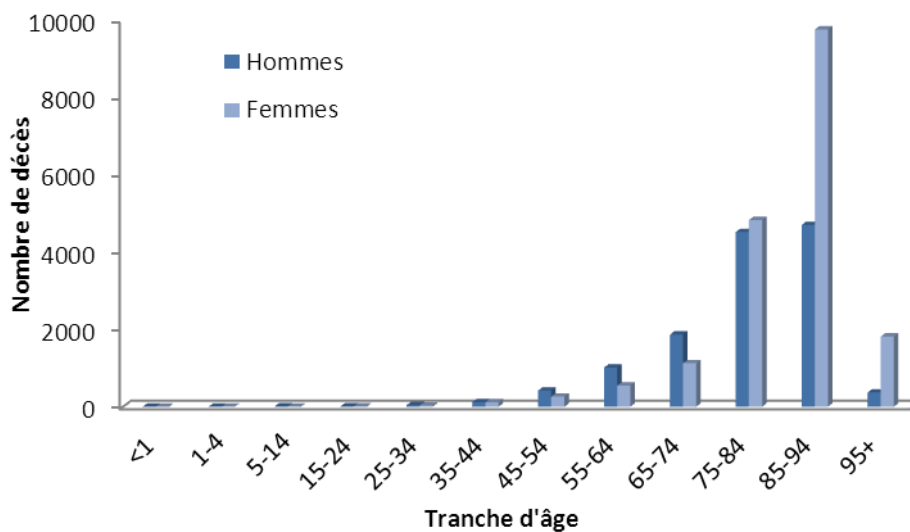


Figure 2 : Nombre de décès dus aux maladies cérébrovasculaires en fonction de l'âge en France en 2013

Source : Graphique établi à partir des données sur les causes de décès en France de 1979 à 2013 (<http://www.cepidc.inserm.fr>) (9).

I.1.3. Facteurs de risque

Comme toutes les pathologies cardiovasculaires, les facteurs de risque des AVC peuvent être liés au syndrome métabolique. Le syndrome métabolique est un ensemble de facteurs de risque morphologiques, physiologiques et biochimiques, de développement de maladies cardiovasculaires et de diabète. Il est défini par la présence d'au moins trois de ces cinq caractéristiques : l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle (HTA), l'hypertriglycéridémie,

l'hypercholestérolémie associée à un faible taux de cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (cholestérol-HDL) et l'hyperglycémie (Tableau 1).

Tableau 1 : Définition globale du syndrome métabolique
Source : (17)

Tableau 1 : Définition globale du syndrome métabolique de la FID	
Obésité centrale	
Tour de taille* – propre au groupe ethnique	
Plus l'un des deux facteurs suivants	
Taux élevé de triglycérides	≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dL) ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
Faibles taux de cholestérol HDL	< 1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez les hommes < 1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez les femmes ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
Hypertension	Systolic : ≥ 130 mmHg ou diastolic : ≥ 85 mmHg ou traitement d'une hypertension diagnostiquée précédemment
Taux élevé de glycémie veineuse**	Glycémie veineuse à jeun ≥ 5,6 mmol/L (100 mg/dL) ou diabète de type 2 diagnostiqué précédemment Au delà de 5,6 mmol/L ou 100 mg/dL, un test oral de tolérance au glucose est fortement recommandé mais pas nécessaire pour définir la présence du syndrome.

FID : Fédération internationale du diabète ; HDL : *high density lipoprotein* ; IMC : indice de masse corporelle.

*Si l'IMC est >30mg/m², l'Obésité centrale peut être supposée et il n'est pas nécessaire de mesurer le tour de taille.

**Dans la pratique clinique, la tolérance abaissée au glucose est également acceptable, mais tous els rapports épidémiologiques de la prévalence du syndrome métabolique devraient utiliseruniquement la glycémieveineuse à jeûn et la présence d'un diabète précédemment diagnostiqué pour évaluer ce critère. La prévalence incluant également les résultats de la glycémie sur 2 heures peuvent être ajoutés en tant que résultats supplémentaires.

D'une part, certains facteurs de risques sont des comportements ou habitudes de vie pourvoyeurs de troubles biochimiques et métaboliques. Parmi ces comportements, le tabac, la sédentarité, une alimentation riche en acide gras et glucides et le stress ont été identifiés (18). Il est possible d'agir sur ces facteurs de risque comportementaux car ils sont modifiables et sont des cibles de la prévention en matière de santé publique notamment (19,20).

D'autre part, des facteurs de risque génétiques et non réversibles, concourent à prédisposer aux pathologies cardiovasculaires, dont les AVC. Les antécédents personnels et familiaux de pathologies cardiovasculaires, tels que le diabète, l'HTA, l'AVC, le syndrome coronarien aiguë sont autant de facteurs de risque de pathologie cardiovasculaire. De plus, la survenue de maladie cardiovasculaire augmente avec l'âge (Figure 2). En effet, la rigidité vasculaire accroît avec l'âge, et favorise l'HTA et l'athérosclérose (21). Les femmes sont moins exposées que les hommes avant la ménopause, suggérant un rôle protecteur des œstrogènes. Cependant, un traitement hormonal substitutif n'a pas montré de bénéfice chez les femmes ménopausées (19).

I.1.4. Sémiologie

Au plan physique, l'AVC se traduit par des signes neurologiques déficitaires, pouvant être moteurs, sensitifs, visuels ou affecter le langage. Ils sont présentés de manière globale dans

le Tableau 2. La sémiologie est corrélée avec le territoire anatomique cérébral lésé. Ces signes sont d'apparition brutale et d'emblée maximaux ou s'accroissent progressivement. La persistance de ces symptômes signe un AVC alors que leur fugacité signe un AIT. En effet, les causes des AIT sont identiques à celles des accidents ischémiques constitués. Dans les deux cas, une prise en charge urgente est nécessaire. En effet, 30 % des AVC sont précédés d'un AIT et 10% des AIT récidivent sous forme d'AVC dans le mois suivant l'AIT (4,22,23).

Tableau 2 : Signes cliniques potentiels lors d'un AVC

Déficits neurologiques	Signes cliniques
Moteur	Hémiplégie (faiblesse musculaire) aux niveaux de la face, du bras ou de la jambe Déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la lésion Apraxie idéomotrice de la main Syndrome frontal (adynamie) Héminégligence (spatiale, motrice de l'hémicorps controlatéral et visuelle de l'hémichamp controlatéral) Paralysie faciale inférieure
Sensitif	Hémi-parésie (engourdissement)
Conscience	Troubles de conscience initiaux fréquents ; Anosognosie (non-reconnaissance du trouble) ; Hémi-asomatognosie (non-reconnaissance de l'hémicorps paralysé) Coma avec signe de localisation
Equilibre	Troubles de l'équilibre ou vertiges
Visuel /Audition	Cécité monoculaire ; Hémianopsie (Déficit de l'hémichamp visuel pour chaque œil) ; Diplopie Déficit auditif
Affection du langage	Dysarthrie (difficulté à articuler) ; Aphasie [aphasie motrice et non fluente (Broca) ou aphasie sensorielle et fluente (Wernicke)] ; manque du mot, inversions de syllabes, néologismes

A l'instar de la campagne « Act FAST » (*Face Arm Speech Time*), dans les pays anglosaxons, une campagne d'information grand public sur la reconnaissance des signes cliniques d'un AVC est menée en France « VITE appelle le 15 » (Annexe 1). VITE est un acronyme pour se souvenir des principaux signes cliniques qui doivent alerter et amener à composer le numéro d'appel urgent : le 15 en France. Un clip a été diffusé lors de la journée mondiale sur l'AVC en 2012 et a été repris en 2016 (24). Aussi, l'urgence de prise en charge réside dans l'accès aux interventions spécialisées de revascularisation cérébrale. Dans le cas d'un AVC ischémique, les délais maximaux de reperfusion après le début des symptômes sont très courts : 4,5 heures pour la thrombolyse pharmacologique et 6 heures

pour la thrombectomie mécanique (25,26). L'urgence d'intervention est d'autant plus importante dans le cas d'un AVC hémorragique, car la mortalité est plus élevée que pour les AVC ischémiques (27). Par conséquent, tout retard de prise en charge met en péril la morbimortalité car un million de neurones sont perdus par minute d'ischémie.

I.1.5. Etiologies

Une diminution du flux artériel cérébral entraîne un arrêt d'apport en glucose et en oxygène au parenchyme cérébral. Ce déficit soudain est dommageable pour le cerveau qui ne possède pas de réserve et entraîne rapidement une nécrose tissulaire avec les signes cliniques des AVC évoqués précédemment (Tableau 2). La récupération dépend de la durée de l'ischémie cérébrale. Par conséquent, une prise en charge rapide est nécessaire pour éviter l'extension de la nécrose du parenchyme cérébral et limiter les déficits neurologiques.

Dans la majorité des cas, les AVC sont d'origine ischémique, mais ils peuvent également provenir d'une hémorragie cérébrale ou méningée (Figure 3). Le plus souvent, la lésion survient dans le réseau artériel, et plus rarement, une thrombophlébite cérébrale peut être à l'origine de l'AVC au niveau du réseau veineux. Il est à noter que l'HTA est un facteur fréquemment impliqué dans les différentes étiologies hémorragiques mais aussi ischémiques (28).

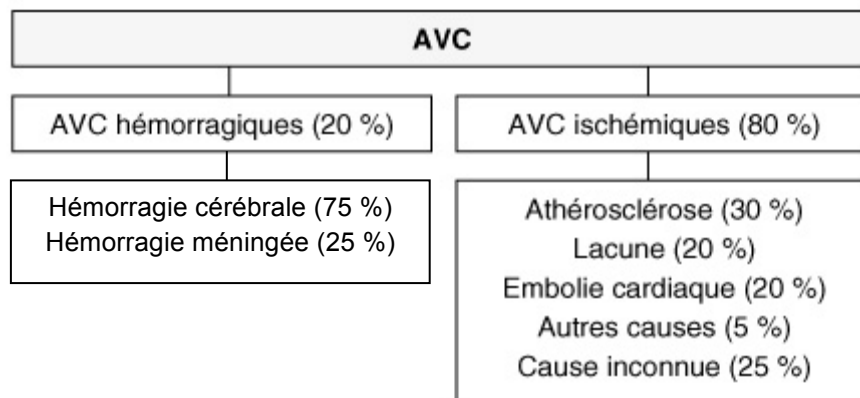


Figure 3 : Principales étiologies des AVC

Source : Schéma adapté de (4)

- **AVC hémorragiques**

Les AVC hémorragiques découlent d'une rupture d'un vaisseau intracérébral ou méningé à l'origine d'un hématome comprimant les tissus cérébraux (29). Selon l'origine de la rupture, on distingue Deux types d'AVC hémorragiques (30):

1. Les AVC hémorragiques primaires qui résultent d'une rupture spontanée d'une petite artère ou artériole due à l'hypertension chronique ou une angiopathie amyloïde, caractérisée par des dépôts de substance amyloïde dans la paroi des vaisseaux cérébraux causant à un dysfonctionnement vasculaire se manifestant par une hémorragie ou une ischémie.
2. Les AVC hémorragiques secondaires au cours desquels la rupture survient suite à un traumatisme crânien, une malformation artério-veineuse, un anévrisme, une



coagulopathie congénitale ou une iatrogénie médicamenteuse ou encore, suite à la transformation hémorragique d'un AVC ischémique entre autres causes.

Aussi, plus de la moitié des AVC hémorragiques sont dus à l'HTA chronique (30). Les anomalies anatomiques, telles que les malformations artério-veineuses, les anévrysmes et les cavernomes sont des causes d'AVC retrouvées plus souvent chez le sujet jeune (31). Une malformation artérioveineuse est une connection anormale entre les réseaux artériels et veineux constitués par des vaisseaux anormaux et fragiles au sein desquels le débit vasculaire est élevé. Un anévrysme est une dilation vasculaire arrondie, sacculaire ou fusiforme qui se développe le plus souvent au niveau d'une bifurcation artérielle. Un cavernome ou angiome caverneux est un groupe de petits vaisseaux agglomérés en forme de grappe. L'HTA est un facteur favorisant la rupture de ces malformations dont la structure est fragile.

- **AVC ischémiques**

Les AVC ischémiques proviennent de l'obstruction d'une artère cérébrale par un mécanisme athéromatose ou thromboembolique la plupart du temps. Dans de rares cas, l'ischémie est due à une chute brutale de la pression artérielle locale, telle qu'une dissection des artères cérébrales, ou systémique, tel qu'un arrêt cardiaque (4). Un quart des AVC ischémiques n'a pas de cause reconnue et sont dits cryptogéniques (32).

Parmi les trois causes principales et les mieux décrites des étiologies des AVC ischémiques (Figure 3), on distingue les macroangiopathies avec l'athérosclérose, les microangiopathies avec les lacunes et enfin les cardiopathies emboligènes.

1. L'athérosclérose est une maladie cardiovasculaire multifactorielle d'évolution lente sur des dizaines d'années (Figure 4). La pathogenèse est liée au syndrome métabolique (18,33,34), mais aussi à une inflammation chronique (35). L'intima des artères est infiltrée progressivement par des lipides formant une strie lipidique (Figure 5). Puis, une infiltration secondaire par des fibres de collagène, des cellules inflammatoires, des débris cellulaires et lipidiques forme une plaque d'athérome. Enfin, des monocytes infiltrent cette plaque, se différencient en macrophages entraînant une inflammation locale rendant la plaque instable. La paroi interne de l'artère finit par se fissurer induisant une agrégation plaquettaire au contact de la plaque mise à nue. Un thrombus *in situ* peut obstruer l'artère ou des morceaux peuvent se détacher, migrer et occlure une artère distale irriguant le cerveau, telle qu'une artère carotidienne.

L'athérosclérose est une pathologie qui peut être asymptomatique jusqu'à la survenue de complications, telles que l'AVC et le syndrome coronarien aiguë. Ainsi, des biomarqueurs sont à l'étude pour révéler plus précocement la présence de plaque en formation, notamment dans le cas où les taux de cholestérol-LDL et /ou -HDL seraient dans la norme biologique. Aussi, des marqueurs de l'inflammation, tels que la protéine C réactive sont des candidats potentiels au dépistage précoce et rapide de la maladie athéromateuse (35).



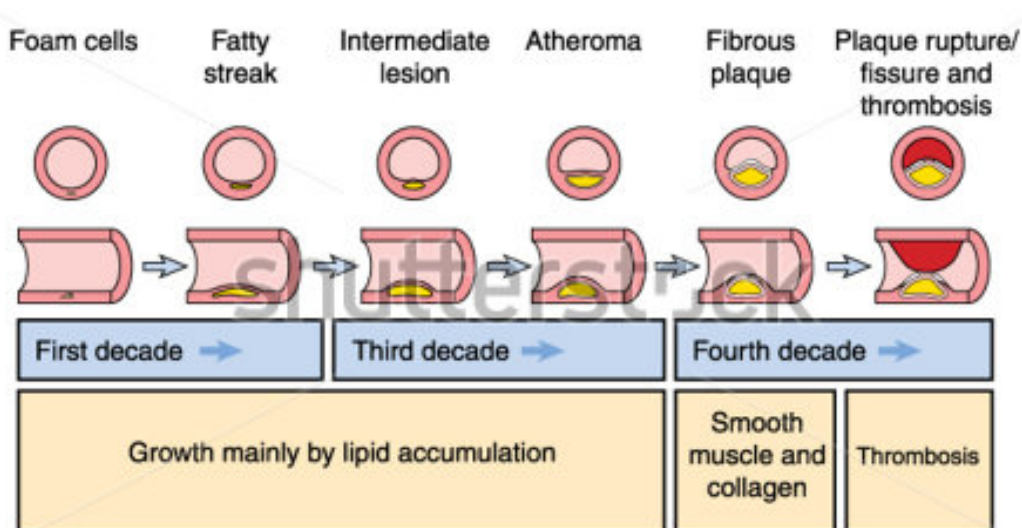


Figure 4 : Formation d'une plaque d'athérome instable

Source : <http://www.shutterstock.com n°279118112>

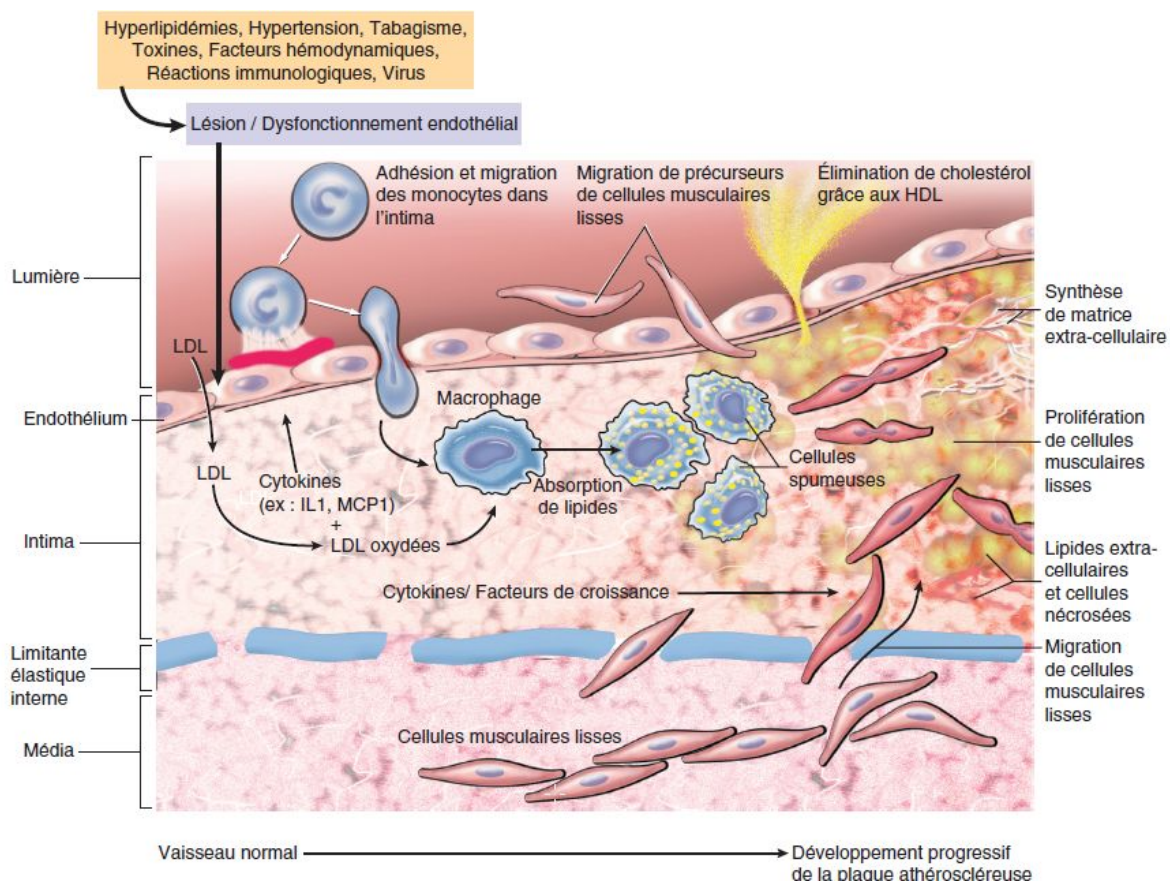


Figure 5 : Succession hypothétique des interactions cellulaires dans l'athérosclérose

Source : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/4.html

2. L'infarctus lacunaire est liée à la microangiopathie cérébrale (36). Cette pathologie, comme l'athérosclérose, est liée aux facteurs de risques cardiovasculaires et augmente avec l'âge. C'est une pathologie des artéoles, appelée également

lipohyalinose. Les parois artériolaires subissent des lésions, telles que des dépôts amyloïdes, la perte de cellules musculaires lisses et une réaction inflammatoire locale s'installe. Les artérioles peuvent subir une ischémie prolongée, laissant des images spécifiques à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (hyperintensité de la substance blanche). Une ischémie aiguë locale et sévère aboutit ainsi à un AVC ischémique ou petit infarctus sous-cortical.

La démence vasculaire est la seconde cause de démence après la maladie d'Alzheimer. Des mécanismes communs de survenue sont retrouvés dans les deux types de pathologie (37). Les petits infarctus sous-corticaux répétés infra-cliniques aboutissent à une neurodégénérescence. Au niveau moléculaire, on constate une accumulation de protéines amyloïdes comme dans la maladie d'Alzheimer.

3. Les cardiopathies emboligènes sont à l'origine d'embols vasculaires pouvant migrer dans une artère irriguant le cerveau et l'occlure, causant ainsi 20% des AVC ischémiques. Des anomalies anatomiques, telles qu'un anévrisme ventriculaire ou un foramen ovale perméable, et des anomalies fonctionnelles, telles que la FA et l'insuffisance cardiaque peuvent être à l'origine de ces embols. La présence d'une prothèse valvulaire ou d'une endocardite peuvent également causer des embols. Les étiologies cardioemboliques sont séparées en sources majeures et mineures dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Sources d'AVC cardioemboliques
Source : (38)

Sources majeures/Risque élevé	Sources mineures/Faible risque ou risque incertain
Auriculaire	Auriculaire
Fibrillation auriculaire Myxome de l'oreillette gauche	Foramen ovale perméable Anévrisme du septum interauriculaire
Valvulaire	Valvulaire
Sténose mitrale Valve prothétique Endocardite infectieuse Endocardite non infectieuse	Calcification de l'anneau mitral Prolapsus mitral Sténose aortique calcifiée Fibroélastome
Ventriculaire	Ventriculaire
Thombus du ventricule gauche Myxome du ventricule gauche Infarctus du myocarde antérieur récent Cardiomyopathie dilatée	Akinésie/dyskinésie d'un segment de la paroi ventriculaire Insuffisance cardiaque congestive

La présentation clinique des AVC cardioemboliques ne diffère pas des autres AVC. Cependant, la zone infarctée est souvent plus étendue car l'embol peut être de grande taille et occlure un vaisseau de calibre plus important. Ils présentent également un risque plus élevé de transformation hémorragique (39). Ces AVC sont donc plus graves et de plus, ont un haut risque de récurrence sans traitement préventif. Leur



survenue accroît avec l'âge car les anomalies cardiaques anatomiques et fonctionnelles s'aggravent au fil du temps. Le diagnostic étiologique fait appel à des techniques d'imagerie et au monitoring cardiaque. Il a été montré que la recherche de marqueurs sériques de facteurs hémodynamiques, tels que les peptides natriurétiques et les D-dimères, peut aider à l'orientation étiologique (40). Ces biomarqueurs sont en rapport avec la physiopathologie de l'AVC cardioembolique. Plusieurs facteurs ont été identifiés comme impliqués dans l'évolution de ces AVC : l'inflammation, les lésions de l'endothélium, un stress du myocarde lié à l'HTA, des troubles de la coagulation et des polymorphismes génétiques (Figure 6).

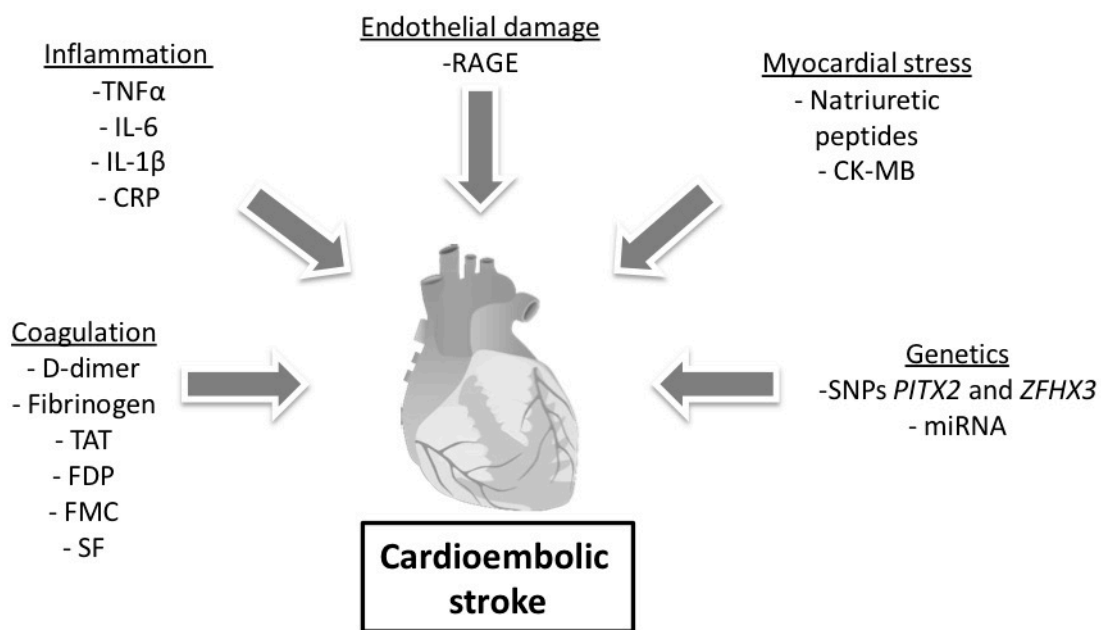


Figure 6 : Physiopathologie des AVC cardioemboliques et biomarqueurs associés

CK-MB: creatine kinase isoform MB; CRP: C reactive protein; FDP: fibrin/fibrinogen degradation products; FMC: fibrin monomer complex; IL-1 β : interleukin 1 beta; IL-6: interleukin 6; miRNA : microRNA; SF: soluble fibrin; SNPs *PITX2* and *ZFH3* : single nucleotide polymorphism paired-like homeodomain like 2 and zinc finger homeobox 3; RAGE: advanced glycation end products receptor ; TAT: thrombin-antithrombin complex; TNF α : tumour necrosis factor alpha. Source : (40)

I.2. Prise en charge des AVC ischémiques à la phase aigüe

Une prise en charge urgente s'impose devant tout signe clinique d'AIT ou d'AVC. Le patient doit être hospitalisé et si possible dirigé préférentiellement vers une unité neurovasculaire (UNV) sans passer par les services des urgences générales (41–46).

Avant l'adressage du patient à l'hôpital, la population générale et les professionnels préhospitaliers sont des acteurs capitaux (41). Un travail de connaissance et reconnaissance des symptômes d'AVC est mené auprès du grand public avec des spots publicitaires audio, des clips et des prospectus de la société française de neurovasculaire (Annexe 1) et du ministère de la santé dans le cadre du plan national AVC 2010-2014 (24,47,48). Notamment, une échelle simple et efficace d'évaluation des AVC au niveau préhospitalier est l'échelle FAST (*Face Arm Speech Time*) (Annexe 2). Elle permet de diminuer le temps de prise en

charge des patients victimes d'AVC dans les services neuro-vasculaires spécialisés, réduisant ainsi la morbi-mortalité (41,49).

Les UNV regroupent un accueil d'urgence permanent, un plateau technique de neuro-imagerie avec les appareils d'IRM et tomodensitométrie (TDM), des lits de soins intensifs, et des lits d'hospitalisation complète dédiés aux AVC et une équipe de professionnels médicaux et paramédicaux formés (42). Les UNV permettent ainsi l'accès rapide à l'imagerie afin de confirmer et préciser le type d'AVC. De plus, un bilan étiologique doit être mené rapidement afin d'écartier d'autres diagnostics. Enfin, une intervention thérapeutique la plus précoce permettra de réduire la durée d'ischémie et donc de nécrose du parenchyme cérébral. Il a été montré que les UNV apportaient un réel bénéfice sur la morbi-mortalité des patients atteints d'AVC. La mortalité des AVC est réduite de 25% pour les patients pris en charge dans une UNV comparé à des patients non admis dans des UNV (44,50). C'est pourquoi, le plan national AVC 2010-2014 visait à développer un maillage d'UNV sur le territoire français (48,51), à l'instar des unités de soins intensif en cardiologie pour la prise en charge urgente des syndromes coronariens aigus.

I.2.1. Orientation étiologique

L'accueil dans le service d'urgence d'une UNV a été préalablement organisé en préhospitalier. L'anamnèse et l'évaluation clinique de la gravité selon les critères *National Institute of Health Stroke Score* (NIHSS) sont rapportées. L'interrogatoire aura comporté la prise de certains médicaments, facteurs de risques, tels que les contraceptifs oraux et les anticoagulants.

Une batterie d'examens para-cliniques et biologiques est réalisée (Tableau 4) dès l'entrée dans le service. Ces examens ont pour but d'établir un diagnostic différentiel afin de déterminer le traitement de reperfusion indiqué. Il est primordial de distinguer les AVC ischémiques des AVC hémorragiques qui ont des prises en charge exclusives (27). En présence d'un AVC ischémique, plusieurs options se présentent. Une thrombolyse intraveineuse est le traitement de choix, mais n'est indiquée qu'en l'absence de contre-indications. Par conséquent, ces dernières doivent être recherchées (25). Ce traitement convient aux artères de petits calibres, non disponibles à la thrombectomie. Un AVC ischémique accessible à la thrombectomie peut bénéficier de ce traitement endovasculaire réalisé par neuroradiologie interventionnelle (26).

Tableau 4 : Examens diagnostiques en urgence des patients suspects d'AVC ischémique

Source : (52)

Table 8. Immediate Diagnostic Studies: Evaluation of a Patient With Suspected Acute Ischemic Stroke

All patients
Noncontrast brain CT or brain MRI
Blood glucose
Oxygen saturation
Serum electrolytes/renal function tests*
Complete blood count, including platelet count*
Markers of cardiac ischemia*
Prothrombin time/INR*
Activated partial thromboplastin time*
ECG*
Selected patients
TT and/or ECT if it is suspected the patient is taking direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors
Hepatic function tests
Toxicology screen
Blood alcohol level
Pregnancy test
Arterial blood gas tests (if hypoxia is suspected)
Chest radiography (if lung disease is suspected)
Lumbar puncture (if subarachnoid hemorrhage is suspected and CT scan is negative for blood)
Electroencephalogram (if seizures are suspected)

CT indicates computed tomography; ECG, electrocardiogram; ECT, ecarin clotting time; INR, international normalized ratio; MRI, magnetic resonance imaging; and TT, thrombin time.

*Although it is desirable to know the results of these tests before giving intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator, fibrinolytic therapy should not be delayed while awaiting the results unless (1) there is clinical suspicion of a bleeding abnormality or thrombocytopenia, (2) the patient has received heparin or warfarin, or (3) the patient has received other anticoagulants (direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors).

En premier lieu, une imagerie cérébrale est effectuée pour connaître la nature de l'AVC, ischémique ou hémorragique, et pour préciser la localisation et l'étendue de la lésion. L'IRM est l'examen de référence, car elle permet de visualiser des lésions hémorragiques et ischémiques dès leur constitution (Figure 7).

En cas d'indisponibilité de l'IRM ou d'une contre-indication à l'IRM, telle que le port d'un pace maker, la TDM cérébrale ou scanner non injecté, permet de repérer une hémorragie précocement. Cependant, les lésions ischémiques ne sont visibles que six heures après le début des signes cliniques. Aussi, une image scannographique sans anomalie, n'exclut pas un AVC ischémique (Figure 8). L'intérêt de cet examen est la mise en évidence d'une hémorragie cérébrale, critère d'exclusion à la thrombolyse. Aussi, un AVC ischémique subissant un ramollissement hémorragique peut être détecté grâce au scanner non injecté.

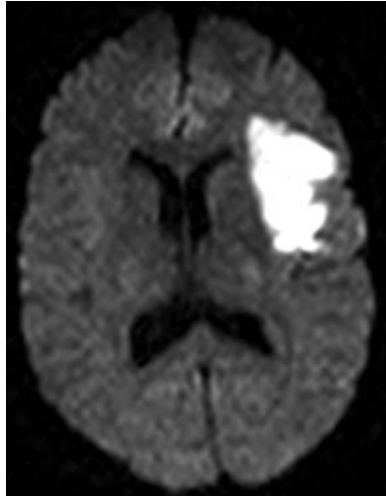


Figure 7 : Imagerie cérébrale d'AVC ischémique par IRM

IRM : séquences de diffusion : AVC ischémique sylvien gauche

Source : <http://www.urgences-serveur.fr/prise-en-charge-des-avc-au-sau,36.html>

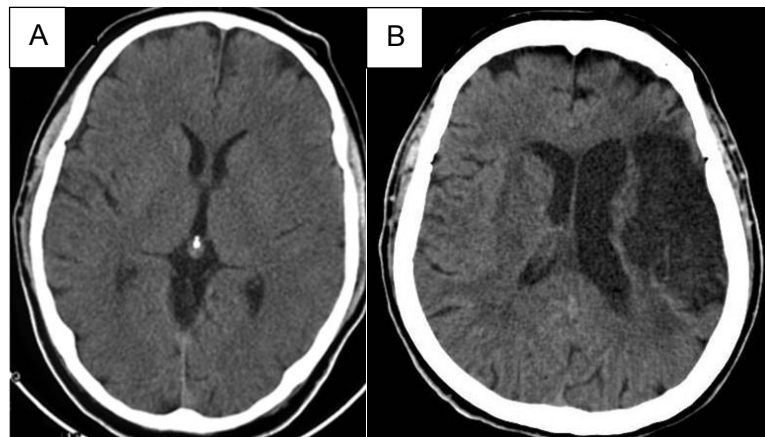


Figure 8 : Imagerie cérébrale d'AVC ischémique par TDM

A, TDM : Signe précoce d'AVC : effacement des sillons corticaux gauches ; B, TDM : Séquelle d'AVC ischémique sylvien gauche

Sources : <http://www.urgences-serveur.fr/prise-en-charge-des-avc-au-sau,36.html>

Un bilan sanguin initial est également prélevé rapidement en vue du diagnostic étiologique mais aussi pour valider l'absence de contre-indication au traitement thrombolytique (Tableau 4). Les facteurs de risques cardiovasculaires liés au syndrome métabolique sont notamment recherchés : bilan lipidique (cholestérol total, cholestérol-HDL et cholestérol-LDL, apolipoprotéine A1, triglycérides), bilan glycémique (glycémie, hémoglobine glyquée). Cependant, les résultats de certains tests ne sont pas indispensables à la réalisation de la reperfusion mais seront utiles dans le choix des traitements de la prévention secondaire.

L'exploration des artères intracrâniennes et cervicales est réalisée à l'aide d'examens paracliniques complémentaires avec ou sans injection de produit de contraste (41) afin de préciser l'étiologie et la prise en charge immédiate et à distance. Ces examens ne doivent donc pas retarder la prise en charge urgente qu'est la reperfusion artérielle. Ils sont utiles à la recherche de contre-indication à la thrombolyse et de localisation carotidienne pouvant



subir une endartériectomie dans un second temps. L'endartériectomie consiste en l'incision de la plaque d'athérome au niveau de l'artère sténosée. Cette technique permet de réduire considérablement le risque de récurrence précoce (voir I.3 Prévention secondaire des AVC ischémiques). Les sténoses intracrâniennes mais aussi les anévrismes artériels sont recherchés à l'aide d'un angioscanner ou un angio-IRM. Les sténoses intracrâniennes ou carotidiennes sont détectées grâce à une échographie doppler transcrânienne ou carotidienne, respectivement (52).

L'imagerie est complétée par un bilan cardiaque à la recherche d'un embol cardioembolique. Un éventuel trouble du rythme, à type de FA, peut être détecté grâce à un électrocardiogramme (ECG). Si l'ECG n'est pas concluant et que l'étiologie n'est pas définie, une télémétrie à l'aide d'un Holter cardiaque est mise en place le temps de l'hospitalisation. Ce dispositif permet un monitoring du rythme cardiaque en continu et permet la détection de FA ou d'autres troubles du rythme qui ne serait pas apparu lors de la mesure ponctuelle par un ECG simple (52). Par ailleurs, une malformation cardiaque ou une insuffisance cardiaque sont recherchées grâce à une échographie transœsophagienne ou transthoracique. Ces examens permettent notamment la mise en évidence d'athérome aortique, de foramen ovale perméable, d'anévrisme du septum inter-auriculaire ou anévrisme intraventriculaire, mais également la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

I.2.2. Reperfusion

La prise en charge au sein d'une UNV constitue le premier traitement reconnu ayant démontré une réduction de la mortalité de 20-30% (44,50). C'est ainsi que le développement de ces unités spécialisées s'est progressivement étendu en France (51). La pluralité des professionnels médicaux et paramédicaux spécialisés dans le traitement des AVC, permet une prise en charge globale et très précoce des patients. Cela permet de réduire le temps d'ischémie, mais également d'amorcer une rééducation fonctionnelle précoce qui aide à réduire les invalidités liées à l'AVC.

En premier lieu, une correction des troubles hydroélectriques, de l'hyperglycémie et de l'hyperthermie est effectuée (Figure 9). En effet, l'hyperglycémie et l'hyperthermie sont des facteurs aggravants (voir I.2.3 Traitements de support et des complications).



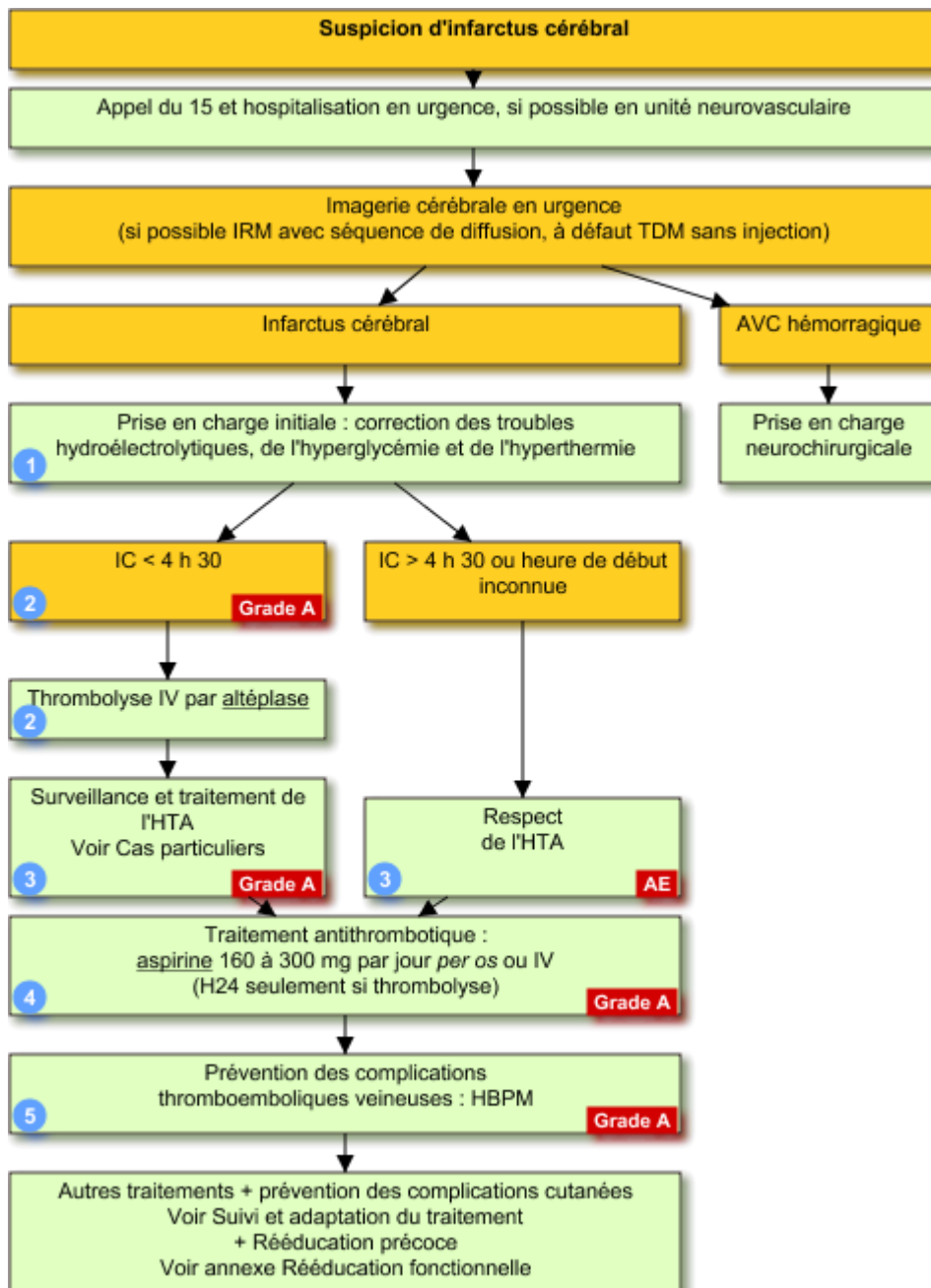


Figure 9 : Arbre décisionnel devant une suspicion d'infarctus cérébral

Source : <http://www.vidal.fr> (20)

• Thrombolyse intraveineuse

Les examens étiologiques précités, notamment l'imagerie doivent être effectués rapidement dans l'objectif d'administrer le traitement fibrinolytique si indiqué trente minutes après l'admission du patient dans l'UNV. Ce traitement, l'altéplase (ACTILYSE®), est réservé à l'usage hospitalier dans les situations d'urgence (Tableau 5). Il est prescrit par un médecin spécialiste en neurologie et administré par voie intraveineuse (25,53).



Tableau 5 : Résumé des caractéristiques du produit ACTILYSE® - extrait
Recommandations en neurologie (53) ; AVC, Accident vasculaire cérébral

Indication	Traitement fibrinolytique de l'AVC ischémique à la phase aiguë à instaurer le plus tôt possible dans le délai des 4h30 suivant l'apparition des symptômes d'AVC et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne
Posologie	0,9 mg d'altéplase/kg de poids corporel (dose maximale de 90 mg) en perfusion intraveineuse sur 60 minutes, 10 % de la dose totale devant être administrée initialement par bolus intraveineux
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Risque hémorragique élevé : anévrisme artérioveineux intracrânien, tumeur cérébrale, intervention (neuro)chirurgicale récente, endocardite, péricardite, pancréatite, ulcère gastroduodéal, varice œsophagienne, anévrisme artériel, malformation artérioveineuse, affection maligne, atteinte hépatique sévère, traumatisme sévère récent, plaquettes < 100 G/L, traitement anticoagulant en cours - Autre : AVC sévère (cliniquement NIHSS > 25, ou coma) et/ou par imagerie), crise convulsive en début d'AVC, pression artérielle systolique >180 mm Hg, et/ou diastolique >110 mm Hg, patient diabétique avec antécédent d'AVC dans les 3 derniers mois, hypo- ou hyperglycémie, déficit neurologique mineur ou symptômes en voie de régression, âge : < 18 et > 80 ans
Interactions médicamenteuses	Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa
Effets indésirables	Hémorragies intracrâniennes

L'altéplase est une glycoprotéine recombinante activatrice du plasminogène tissulaire ou *recombinant tissue-plasminogen activator* (rt-PA). L'altéplase est inactive libre dans la circulation sanguine. Lorsqu'elle rencontre le noyau de fibrine, elle se lie à la fibrine et rentre en contact avec son substrat le plasminogène, pouvant ainsi catalyser sa transformation en plasmine. Cette dernière induit la dissolution du caillot en clivant la fibrine en produits de dégradation de fibrine (Figure 10).



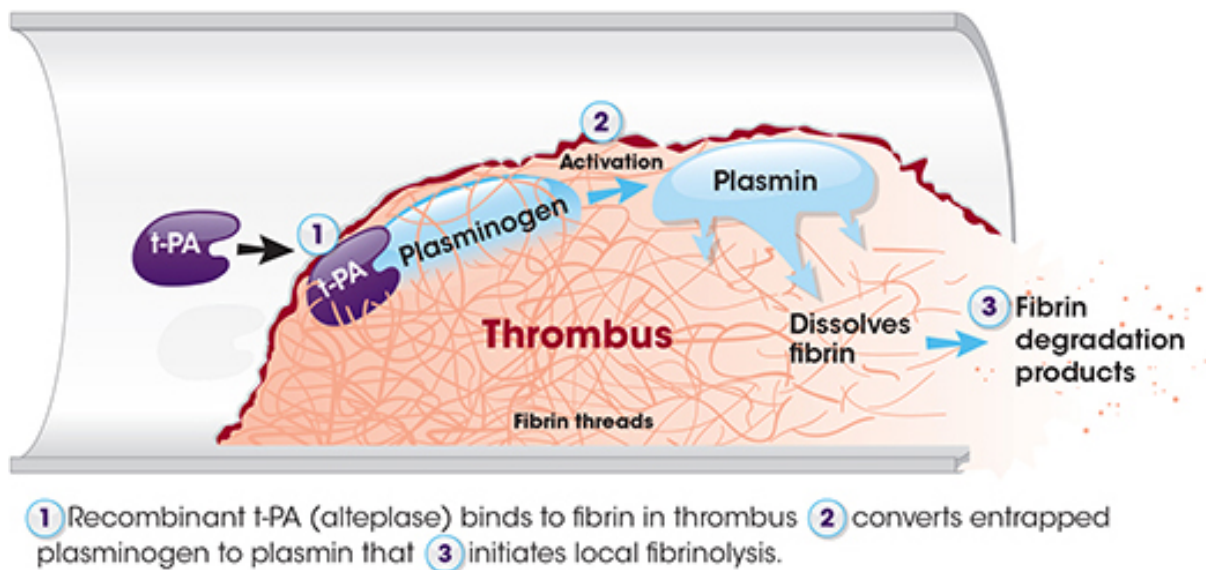


Figure 10 : Mode d'action de l'altéplase

tPA : tissue-plasminogen activator. Source : <https://www.cathflo.com/moa/>

La reperfusion artérielle est un facteur pronostic majeur des AVC (54). L'étude du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) a montré que la fibrinolyse par l'altéplase dans les trois heures suivant les premiers symptômes réduit les scores de handicap à trois mois selon l'échelle modifiée de Rankin (55). L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue aux Etats-Unis en 1997 et en Europe en 2002 pour l'Actilyse® dans l'indication de l'AVC ischémique (53). Une utilisation de l'altéplase au delà des trois heures et jusqu'à quatre heures trente suivant le début des symptômes a été étudiée et a également montré une amélioration des scores de handicap à trois mois et une amélioration globale des incapacités (25). Il est à noter que l'altéplase augmente la survenue des hémorragies cérébrales minimales et sévères sans pour autant augmenter la mortalité globale (25,55). Par ailleurs, la transformation hémorragique est une complication des AVC ischémiques (56). Elle fait partie de l'histoire naturelle de certains types d'AVC et sa survenue peut passer inaperçue ou bien être symptomatique voire létale pour le patient. L'ischémie altère les tissus environnants et notamment la barrière hématoencéphalique, pouvant devenir imperméable et engendrer une extravasation sanguine. Le bénéfice du traitement thrombolytique doit être évalué en fonction du risque hémorragique.

En 2009, on estimait que moins de 5% des patients présentant un AVC, tout type confondu, bénéficiaient d'une thrombolyse intraveineuse en Europe (57). En théorie, au moins 50 % des AVC ischémiques qui présentent une étiologie athérotrombotique ou cardioembolique pourraient être thrombolysés (Figure 3). Aussi, la non réalisation de la thrombolyse résulte des contre-indications relatives à l'altéplase, du risque hémorragique, mais aussi du délai de prise en charge entre le début des symptômes et l'arrivée dans une UNV. Un rapport de la HAS sur la prise en charge nationale des AVC, a montré qu'en 2014, 26 % des patients victimes d'AVC sont arrivés dans les établissements de santé dans les délais compatibles avec la thrombolyse. Parmi eux, 20 % des patients ont bénéficié de la thrombolyse intraveineuse (58).

De plus, il est à noter que dans près de 50 % des cas, ce traitement ne permet pas la reperfusion de l'artère (59). Une technique alternative de reperfusion est la thrombectomie mécanique.

- **Thrombectomie mécanique**

La thrombectomie mécanique est une technique de neuroradiologie interventionnelle par voie endovasculaire adaptée aux thrombi localisés dans des artères de gros calibre. Il a été montré qu'elle est efficace dans 80% des cas en terme de reperfusion artérielle (60). En 2013, Ciccone *et al.*, ont comparé les deux méthodes de reperfusion. La reperfusion et la récupération des fonctions neurologiques à court terme étaient plus importantes avec la thrombectomie (61). Toutefois, aucune différence significative n'apparassait en terme d'efficacité clinique à long terme. La survie globale sans handicap à trois mois n'était pas augmentée par la thrombectomie. De plus, les deux méthodes étaient comparables en termes d'effets secondaires graves. Ainsi, la thrombolyse était le traitement standard des AVC ischémiques jusqu'à la publication en 2015 de l'essai clinique, MR CLEAN (*The Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands*), associant thrombectomie et thrombolyse intraveineuse (26). Cet essai a montré que la thrombectomie combinée à un traitement thrombolytique intraveineux diminuait le score d'invalidité mesuré par l'échelle de Rankin modifiée à trois mois comparé à la fibrinolyse par altéplase seule. Cet essai clinique multicentrique randomisé a été suivi par quatre essais, évaluant l'efficacité et la sécurité de dispositifs médicaux couplés à la thrombolyse intraveineuse, *versus* la thrombolyse seule (62–65). Ces quatre essais ont également montré une réduction du score de handicap à trois mois. Ils ont été arrêtés prématurément aux vues de leur efficacité. Cette série d'étude a ainsi donné une place plus importante à cette technique dans la stratégie thérapeutique des AVC ischémiques à la phase aigüe.

La thrombectomie mécanique est réalisée par un praticien expérimenté (66), dont la présence est requise au sein des UNV (42). Cette approche a été validée pour le traitement des occlusions des artères proximales de la circulation cérébrale antérieure en association avec la thrombolyse intraveineuse (13). La Haute autorité de santé (HAS) recommande la thrombectomie mécanique dans un délai de 6 heures suivant le début des symptômes associée d'emblée au traitement fibrinolytique par l'altéplase ou bien en technique de recours après une thrombolyse intraveineuse inefficace ou encore seule d'emblée en cas de contre-indication à l'altéplase (66,67). La HAS recommande également la tenue de registres patients traités par cette technique afin de suivre le recours à cette approche et de disposer de données d'utilisation en pratique courante. Plus particulièrement, les événements indésirables survenus en utilisant la thrombectomie mécanique doivent être consignés.

En 2013, quatre dispositifs médicaux étaient validés par la Food and Drug Administration pour la thrombectomie (52,68) (Tableau 6) :

- Merci™ (Concentric) : thrombocapture,
- Penumbra System™ (Penumbra): thrombectomie par extraction puis thrombo-aspiration du thrombus,



- Solitaire™ FR (Medtronic) et Trevo ProVue™ (Stryker) ou « stentriever » : déploiement auto-extensible du stent au niveau du thrombus permettant la reperfusion immédiate et la thrombocapture puis récupération du stent.

Tableau 6 : Les dispositifs de thrombectomie mécanique et leurs mécanismes d'action

Source : (67)

Type de dispositifs	Mécanisme d'action	Similitudes	Différences
Coil retrievers (première génération de dispositif de thrombectomie mécanique)	Le dispositif de capture et de retrait de caillots est constitué d'un guide en nitinol conique à boucle hélicoïdale et filaments en polymère destinés à emprisonner le caillot lors de la mise en place du dispositif. Le neuroradiologue interventionnel déploie le stent à travers le caillot pour engager le thrombus, puis tire à la fois le stent et un caillot dans le cathéter.	Technique d'accès endovasculaire identique pour la procédure	Dispositif fonctionnant comme un tire-bouchon
Dispositifs d'aspiration	Système de thrombo-aspiration relié à une pompe, couplé avec un séparateur qui permet une fragmentation du caillot pour en faciliter l'extraction.		Dispositif d'accès distal ou cathéter intermédiaire, aspire le caillot à l'intérieur
Stent retrievers (deuxième génération de dispositif de thrombectomie mécanique)	Système de stents non implantables dits « stentriever », stent en nitinol auto-extensible solidaire d'un fil poussoir et chargé dans une gaine. Le stent et le thrombus sont ensuite retirés à l'intérieur du guide cathéter.		Dispositif capture le caillot dans ses mailles

Depuis 2016, en France, trois « stentriever » de deuxième génération ont obtenu un avis favorable par la HAS avec une attribution d'un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu de II (69–71). Malgré ces avis favorables et preuves d'efficacité et de sécurité, ils ne sont pas encore inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables. Cependant, l'Agence Régionale de Santé Occitanie soutient la technique et a octroyé un financement ponctuel à certains établissements de soins. En 2016, notre établissement a été remboursé à hauteur de 90% des frais engagés sur 10 mois sur présentation des factures des dispositifs médicaux (données internes). Les politiques de santé ont également soutenu le déploiement des centres de neuroradiologie interventionnelle au sein des UNV sur le territoire national (51).

Par ailleurs, la fibrinolyse pharmacologique intra-artérielle par voie endovasculaire peut être effectuée en complément de la thrombolyse intraveineuse en cas d'échec de celle-ci dans les occlusions des artères basiliaires. Cependant, il a été montré que cette technique ne permettait que 67 % de reperfusion et présentait un taux de mortalité de 56 % (72). De plus, Jung *et al.*, ont récemment confirmé que les nouveaux dispositifs médicaux de thrombectomie mécanique permettaient un taux de reperfusion supérieur à la fibrinolyse intra-artérielle et un bénéfice clinique potentiel pour reperfusion les artères basiliaires (73).

En conclusion, plusieurs facteurs sont à prendre en considération pour la décision de la technique à utiliser, tels que le délai depuis le début des symptômes, l'artère occluse, le

score NIHSS, l'état général du patient avant l'AVC mesuré par l'échelle de Rankin modifiée ou le risque hémorragique (74).

- **Traitement anti-thrombotique**

Les patients inéligibles à la thrombolyse intraveineuse présentant un AVC symptomatique depuis plus de 4h30, ou inaccessible à la thrombectomie mécanique du fait du calibre artériel trop faible ou encore les patients ayant fait un AIT pourront bénéficier d'un traitement anti-thrombotique médicamenteux (13). En effet, lors d'un AIT, les patients sont hospitalisés alors que la reperfusion a déjà eu lieu naturellement. Ces patients subissent la même démarche étiologique que les patients présentant un AVC constitué. Si l'origine de l'AVC est vraisemblablement ischémique, le thrombus ayant provoqué l'ischémie transitoire peut avoir migré ou s'être dissout partiellement. Par conséquent, le risque d'une nouvelle obstruction d'un vaisseau en aval est alors très présent. Une dose bolus d'antiagrégant plaquettaire à visée thrombolytique est alors administrée par voie intraveineuse ou par voie orale (20). L'acide acétylsalicylique est l'antiagrégant de première intention à une dose unique de 250 mg. Un autre antiagrégant tel que le clopidogrel (PLAVIX®) à une dose unique de 300 mg peut être administré *per os* dans certaines conditions. Si le patient a présenté un AVC alors qu'il était déjà sous acide acétylsalicylique à dose préventive, on peut penser que ce dernier était inefficace. Dans ce cas, le clopidogrel est privilégié.

I.2.3. Traitements de support et des complications

Premièrement, une HTA réactionnelle liée à l'arc baroréflexe se met en place afin de préserver la perfusion du parenchyme cérébral. Selon les dernières recommandations des sociétés américaines de cardiologie et de neurologie en 2013, cette hypertension est à respecter en phase aigüe d'un AVC ischémique (52). Cependant, l'HTA augmente le risque de transformation hémorragique de l'AVC et peut majorer un potentiel œdème cérébral. Aussi, des pressions artérielles jusqu'à 220/120 mm Hg chez les patients non éligibles à la fibrinolyse sont admises. Les patients éligibles à la fibrinolyse doivent bénéficier d'un traitement anti-hypertenseur afin de maintenir une pression artérielle inférieure à 185/110 mm Hg avant la thrombolyse intraveineuse et de 180/105 mm Hg après. Ces chiffres tensionnels sont toutefois à réévaluer de manière individuelle selon le contexte clinique et leurs cibles dépendent par exemple de la localisation de l'artère occluse, de la mise en place de réseaux vasculaires collatéraux, des comorbidités du patient et du risque de transformation hémorragique (75). La pression artérielle est contrôlée fréquemment et corrigée si besoin avec des anti-hypertenseurs par voie intraveineuse tels que le labétalol, l'urapidil ou la nicardipine. Les anti-hypertenseurs à effet vasodilatateur sont à proscrire à cause du risque d'œdème cérébral. Enfin, le traitement habituel des patients hypertendus n'est repris que 24 heures après la phase aigüe. Il n'est pas modifié dans un premier temps, mais le sera s'il n'est pas suffisant pour obtenir des valeurs tensionnelles dans les normes.

L'hyperglycémie a été associée au ramollissement hémorragique, à une plus grande mortalité et une plus mauvaise récupération fonctionnelle (76,77). Les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie aggrave un AVC ischémique sont encore hypothétiques (Figure 11). Aussi, il est recommandé de maintenir la glycémie entre 7,8 et 10 mmol/L à l'aide d'injections d'insuline par voie sous-cutanée ou intraveineuse (52,77).

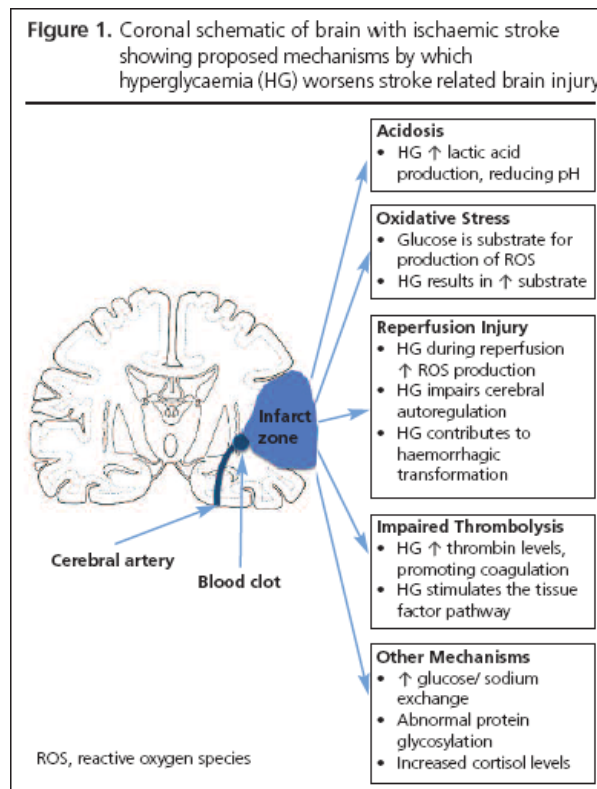


Figure 11 : Mécanismes d'aggravation d'un AVC ischémique par l'hyperglycémie

Source : (77)

Les électrolytes sanguins et la volémie sont corrigés par l'administration de solutés de réhydratation par voie intraveineuse, tels des solutés isotoniques de chlorure de sodium ou de glucose (20). Ces solutés permettent d'éviter la déshydratation, nuisible à la perfusion de la zone infarctée. L'administration parentérale convient particulièrement aux patients présentant des troubles de la déglutition. Les solutés de glucose hypertoniques ainsi que les solutés de glucose isotoniques en quantité supérieure à quatre litres par jour sont à éviter sauf en présence d'une hypoglycémie. Une attention particulière est portée aux patients présentant des pathologies cardiovasculaires ou un œdème cérébral, quand au volume de soluté prescrit (78).

La formation d'un œdème cérébral est la conséquence de l'AVC ischémique et il est d'autant plus important que l'infarctus est étendu. De plus, il est associé à une hypertension intracrânienne délétère et peut-être létal (79). En prévention, la surélévation de la tête de lit à 20-30 degrés est préconisée. Une évaluation des fonctions nerveuses est recommandée afin de détecter une détérioration signant une hypertension intracrânienne. Les signes cliniques peuvent être des céphalées, vomissements, des troubles de la vigilance ou de la conscience. Un œdème cérébral peut être contrôlé par perfusion intraveineuse de mannitol. Les corticoïdes sont déconseillés. Premièrement, ils ne sont pas efficaces sur les œdèmes vasogéniques. Deuxièmement, ils ne sont pas recommandés à cause d'une augmentation du risque infectieux. Une prise en charge neurochirurgicale avec la pose d'une dérivation ventriculaire externe ou une chirurgie décompressive, telle qu'une craniectomie peut être nécessaire (52).

La saturation en oxygène est évaluée afin de prévenir toute hypoxie, fréquente chez les patients atteints d'AVC ischémique (80). La saturation en oxygène est surveillée et maintenue supérieure à 94 % par un apport en oxygène médical (52).

De même, l'hyperthermie est un marqueur de mauvais pronostic chez les patients présentant un AVC ischémique (81,82). Il a donc été suggéré que réduire la température corporelle peut contrecarrer les effets néfastes de l'hyperthermie (83). Ainsi, un traitement antipyrétique est administré dès les hyperthermies débutantes à 37,5°C (52). Ce traitement est préférentiellement le paracétamol (20).

Rapidement après la gestion de l'urgence qu'est la reperfusion de la zone infarctée, les complications précoces liées à l'atteinte cérébrale sont prises en charge afin de réduire les handicaps physiques et psychiques. Mais avant, indépendamment de l'AVC, l'alitement des patients dans la phase initiale nécessite la prévention du risque thromboembolique, à savoir les thromboses veineuses profondes (TVP) et sa complication qu'est l'embolie pulmonaire. Une fois le risque de transformation hémorragique éloigné, des anticoagulants à dose préventive sont administrés, tels que des héparines de bas poids moléculaires par voie sous-cutanée (84). A *minima*, le port de bas de contention force 3 est recommandé dès le début de l'hospitalisation chez tout patient alité.

Dans 20 à 30 % des cas, des comitialités apparaissent précocement ou tardivement (52). Un électroencéphalogramme est effectué afin de confirmer le diagnostic d'épilepsie séquellaire de l'AVC. Le cas, échéant, un traitement anti-épileptique est débuté rapidement.

Des déficits moteurs persistent souvent immédiatement après l'AVC. Leur évolution est améliorée par une mobilisation rapide et une rééducation par des kinésithérapeutes dès les premiers jours d'hospitalisation. Le « nursing précoce » fait parti des bénéfices apportés par l'hospitalisation en UNV en termes de réduction des invalidités à un an et de la durée d'hospitalisation (44,50).

Lorsque les patients présentent des troubles de la déglutition, une sonde nasogastrique est mise en place afin de lutter contre la dénutrition et d'éviter les pneumopathies d'inhalation (52).

Par ailleurs, la survenue de séquelles motrices et les dommages causés au parenchyme cérébral ont montré la survenue d'état dépressif chez les patients victimes d'un AVC. De manière intéressante, il a été montré que l'administration précoce de fluoxétine, un anti-dépresseur sérotoninergique, améliorerait la récupération motrice post-AVC chez les patients hémiparétiques (85). Vingt trois pourcents des patients du bras fluoxétine ont retrouvé une indépendance à la marche contre sept pourcent dans le groupe *placebo* à trois mois. De plus, Fruehwald *et al.* ont montré une diminution significative de l'état dépressif d'un groupe de patients traités précocement par fluoxétine pendant 18 mois par rapport au groupe *placebo*. Ces études suggèrent la plasticité neuronale du tissu cérébral et l'importance de la sollicitation physique et l'apport pharmacologique de la fluoxétine. Cependant, il a été démontré une augmentation du risque d'AVC chez les patients âgés traités par anti-dépresseurs (86). Aussi, l'administration de fluoxétine précocement pour la récupération motrice n'est plus recommandée à titre systématique. La prescription de fluoxétine est désormais liée à l'indication première en tant qu'anti-dépresseur.



Dans le contexte d'un AVC athéromotique, avec mise en cause d'une plaque au niveau d'une artère carotide, une endartériectomie peut être envisagée (52). L'endartériectomie est une chirurgie vasculaire consistant à réséquer les plaques d'athérome. Le risque de détachement de fragments de plaque est important, notamment si la plaque est jugée instable ou si elle est ulcérée et si la sténose est dite « serrée ». Le risque de provoquer un nouvel AVC est de 9,5% (87) et l'intervention chirurgicale rapide après revascularisation est souhaitable au risque de perdre le bénéfice de la revascularisation. En effet, le risque de récurrence d'AVC à partir d'une plaque d'athérome instable ou de haut grade est maximal dans les deux semaines suivant le premier épisode symptomatique. Cependant, l'endartériectomie de l'artère carotidienne n'est pas recommandée à tous les patients porteurs de sténose carotidienne serrée. Son indication doit être évaluée selon plusieurs critères tels que la taille de l'infarctus, la présence de résidus de plaque instables, l'état neurologique et général du patient (52,88).

I.3. Prévention secondaire des AVC ischémiques

La prévention secondaire repose sur l'étiologie de l'AVC ischémique. Tout d'abord, la lutte contre les facteurs de risques cardiovasculaires est systématique. Les règles hygiéno-diététiques sont énoncées au patient pour une action concertée avec les traitements médicamenteux. Il est rappelé au patient la nécessité de lutter contre les facteurs de risque comportementaux qui sont modifiables. Premièrement, la diminution du poids et du tour de taille, le cas échéant, passent par une alimentation équilibrée en étant vigilant sur les apports en sucre et alcool, en graisses animales et en sel. Les conseils d'un(e) diététicien(ne) peuvent être requis par les patients volontaires et sont souhaitables. Ensuite, l'importance de la pratique d'une activité physique adaptée est soulignée. Une aide au sevrage tabagique peut être proposée avec une orientation vers des substituts nicotiques et un tabacologue.

Les traitements anti-diabétiques et anti-hypertenseurs (28) doivent être réévalués, adaptés et suivis. L'HTA est le plus puissant des facteurs de risque des AVC et il a été démontré que la récurrence décroît avec la baisse du niveau de la pression artérielle (89,90). Les cibles des chiffres tensionnels sont inférieures à 140-90 mm Hg, notamment chez le patient diabétique qui doivent être à 130-80 mm Hg (20). La maîtrise de l'HTA permet d'éviter 30-40% de récurrences d'AVC (20). Un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut être prescrit en première intention.

Concernant les hypocholestérolémiants, l'objectif du cholestérol-LDL est inférieur à la norme pour les patients ayant fait un AVC ou un AIT. En effet, ces personnes sont désormais considérées comme étant à très haut risque cardiovasculaire (19). Les patients traités par statines présentent une diminution du risque de mortalité et de survenue d'événements cardiovasculaires de 10 % et de 15-23% respectivement par rapport à des patients sous *placebo* ou non traités (20). Ainsi, les patients ne présentant pas d'hypercholestérolémie ont également une prescription de statine, car le premier objectif est de réduire le taux sanguin de cholestérol-LDL (Tableau 7).



Tableau 7 : Cibles des traitements et buts de la prévention des maladies cardiovasculaires

Source : Kaur, 2014 (18)

Smoking	No exposure to tobacco in any form.
Diet	Healthy diet low in saturated fat with a focus on whole grain products, vegetables, fruit and fish.
Physical activity	2.5–5 h moderately vigorous physical activity per week or 30–60 min most days.
Body weight	BMI 20–25 kg/m ² , waist circumference <94 cm (men) and <80 cm (women).
Blood pressure	<140/90 mmHg ^a
Lipids LDL-C is the primary target	Very high-risk: LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline ^b is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL).
	High-risk: LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline ^b is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL).
	Low to moderate risk: LDL-C <3.0 mmol/L (115 mg/dL).
	Non-HDL-C secondary targets are <2.6, 3.4 and 3.8 mmol/L (100, 130 and 145 mg/dL) for very high-, high- and moderate-risk subjects, respectively.
	HDL-C: no target, but >1.0 mmol/L (40 mg/dL) in men and >1.2 mmol/L (48 mg/dL) in women indicates lower risk.
	TG: no target but <1.7 mmol/L (150 mg/dL) indicates lower risk and higher levels indicate a need to look for other risk factors.
Diabetes	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol).

- BMI = body mass index; HbA1C = glycated haemoglobin; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; TG = triglycerides.
- ^aThe BP target can be lower in some patients with type 2 diabetes¹²⁷ and in some high-risk patients without diabetes who can tolerate multiple antihypertensive drugs.⁷⁰
- ^bThe term “baseline LDL-C” refers to the level in a subject not taking any lipid lowering medication.

Selon que l'étiologie est la maladie athéromateuse ou la maladie lacunaire, un anti-agrégant plaquettaire est prescrit en monothérapie à vie. Une double anti-agrégation est possible sur une courte période dans certaines indications telles que la présence de sténose intracrânienne serrée ou en grand nombre ou une récurrence d'AVC chez un patient sous un seul anti-agrégant. Cette prescription est ensuite réévaluée par le neurologue. L'acide acétylsalicylique seul ou en association avec le dipyridamole (ASASANTINE®) ou le clopidogrel peuvent être prescrits (91–93).



Si l'étiologie de l'AVC est une thrombophlébite cérébrale ou cardioembolique, un anticoagulant est prescrit. Dans le cas des thrombophlébites cérébrales, le traitement est de durée limitée, alors que dans les premiers cas, le traitement est prescrit au long cours (voir chapitre II). Une double anti-agrégation plaquettaire peut aussi être une alternative chez les patients présentant une FA avec une contre-indication aux anticoagulants du fait d'un trop grand risque hémorragique (94).



II. Les anticoagulants oraux

II.1. Physiopathologie de l'hémostase

II.1.1. Cascade de la coagulation

L'hémostase est un ensemble de mécanismes permettant d'assurer l'intégrité du système vasculaire lors d'une brèche en évitant une hémorragie. Ces mécanismes participent aussi au maintien de la fluidité du système en limitant la formation de thrombus risquant d'occlure un vaisseau. Des facteurs activateurs et des facteurs régulateurs de l'hémostase sont présents dans la circulation dans un état d'équilibre dynamique (95,96). Certains facteurs sont circulants, tels que des molécules ou des cellules, d'autres sont fixes, telles que la paroi endothéliale et des protéines transmembranaires du sous-endothélium. On distingue trois phases qui sont généralement déclenchées simultanément :

- 1- l'hémostase primaire aboutissant à la formation d'un clou plaquettaire,
- 2- la cascade de la coagulation, permettant la consolidation du clou plaquettaire par la formation d'un caillot de fibrine emprisonnant des globules rouges et enfin,
- 3- la fibrinolyse qui régule le thrombus, en le limitant temporairement dans l'espace et en le résorbant.

La cascade de la coagulation est une cascade enzymatique en chaîne dans laquelle, chaque produit réactionnel est l'enzyme ou le cofacteur nécessaire à la réaction suivante. Elle implique les facteurs de la coagulation (Tableau 8) et les régulateurs négatifs (Tableau 9) ainsi que des éléments cellulaires. En effet, ces derniers participent à la concentration des facteurs de la coagulation circulant au niveau d'un site lésé, tel qu'une brèche vasculaire ou une plaque d'athérome instable qui se décolle. Les plaquettes activées sur ce même site subissent une externalisation des phosphatidylsérines, phospholipides membranaires qui sont chargés négativement et servent de surface de contact aux réactions enzymatiques mettant en jeu des facteurs circulants.

In vivo, l'élément déclencheur est l'expression membranaire du facteur tissulaire (FT) par les cellules activées du système vasculaire (les cellules endothéliales et les monocytes) ou du sous-endothélium (les cellules musculaires lisses et les fibroblastes). Le FT est une glycoprotéine transmembranaire exprimé à la surface des cellules en réponse à un stress. Le facteur VII circulant entre alors en contact avec le FT mis à nu avec lequel il a une forte affinité. Le FT catalyse l'activation du facteur VII en facteur VII activé (VIIa). Le complexe FT-VIIa est alors capable d'activer les facteurs IX et X en facteurs activés IXa et Xa.

- 1- Si le FT est en excès, le facteur X est directement activé. C'est la phase d'initiation de la coagulation. Cette voie d'activation est associée au début de la voie extrinsèque de la coagulation explorée *in vitro* par la mesure du temps de Quick (TQ) (97). *In vitro*, le FT est remplacé pour initier la cascade par l'ajout de thromboplastine tissulaire.
- 2- Si le FT est en faible quantité, ou si la protéine inhibitrice du FT (TFPI) est en plus forte concentration, le facteur IX est activé en IXa. Le facteur IXa s'associe à son cofacteur VIII activé (VIIIa) qui est fixé par l'intermédiaire des ions Ca^{++} liés aux surfaces membranaires anioniques, le tout formant le complexe anti-hémophilique. Ce complexe permet l'activation du facteur X en facteur Xa secondairement. Cette



deuxième voie d'activation est corrélée à la voie intrinsèque explorée *in vitro* par la mesure du temps de céphaline activé (TCA).

Tableau 8 : Les facteurs de la coagulation

Facteur	Nom	Particularité	Test <i>vitro</i>	Demi-vie
I	Fibrinogène	Synthétisé par le foie	TP, TCA	4-6 jours
II	Prothrombine	Synthétisé par le foie	TP, TCA	3-4 jours
III	Facteur tissulaire	Vitamine K dépendant Surface des cellules intravasculaires et du sous-endothélium		
IV	Ions Ca ⁺⁺			
V	Proaccélélerine		TP, TCA	12-36 h
VII	Proconvertine	Synthétisé par le foie Vitamine K dépendant	TP	4-6 h
VIII	Anti-hémophile A	Synthétisé par l'endothélium	TCA	10-16 h
IX	Anti-hémophile B	Synthétisé par le foie Vitamine K dépendant	TCA	24 h
X	Stuart	Synthétisé par le foie Vitamine K dépendant	TP, TCA	1-2 jours
XI	Rosenthal		TCA	1-2 jours
XII	Hageman		TCA	2-3 jours
XIII	Protransglutaminase stabilisant fibrine			3-7 jours

TCA : temps de céphaline activé ; TP : taux de prothrombine, le TP est l'expression en pourcentage du temps de quick (TQ) par rapport au TQ d'un groupe témoin (97)

Tableau 9 : Les facteurs régulateurs de la coagulation

Facteur	Nom	Régulation	Particularité
AT	Anti-thrombine	Inhibe : XIIa, XIa, IXa, IIa	Synthétisée par le foie
TFPI	Protéine inhibitrice du facteur tissulaire	Inhibe : FT, VIIa, Va	Synthétisée par les cellules endothéliales
	Thrombomoduline	Récepteur membranaire de PC et IIa permettant la mise en contact de ces 2 facteurs	Surface des cellules endothéliales
complexe PC-PS	Protéine C associée à la protéine S	Inactive : Va, VIIIA, IIa Active fibrinolyse	Vitamine K dépendant Activé par IIa

A partir de la formation du facteur Xa, les deux voies se rejoignent en une voie commune. Le facteur Xa s'associe à son cofacteur Va par l'intermédiaire des ions Ca⁺⁺ sur les surfaces anioniques des plaquettes en cours d'agrégation, formant le complexe activateur de la thrombine. Cette prothrombinase active alors la prothrombine en thrombine ou facteur II



activé (IIa). Enfin, la thrombine catalyse le fibrinogène en fibrine soluble ou facteur Ia qui polymérise. La thrombine active également la protransglutaminase ou facteur XIII en facteur XIIIa qui établit des liens covalents entre les molécules de fibrine qui ont polymérisé, stabilisant ainsi le thrombus.

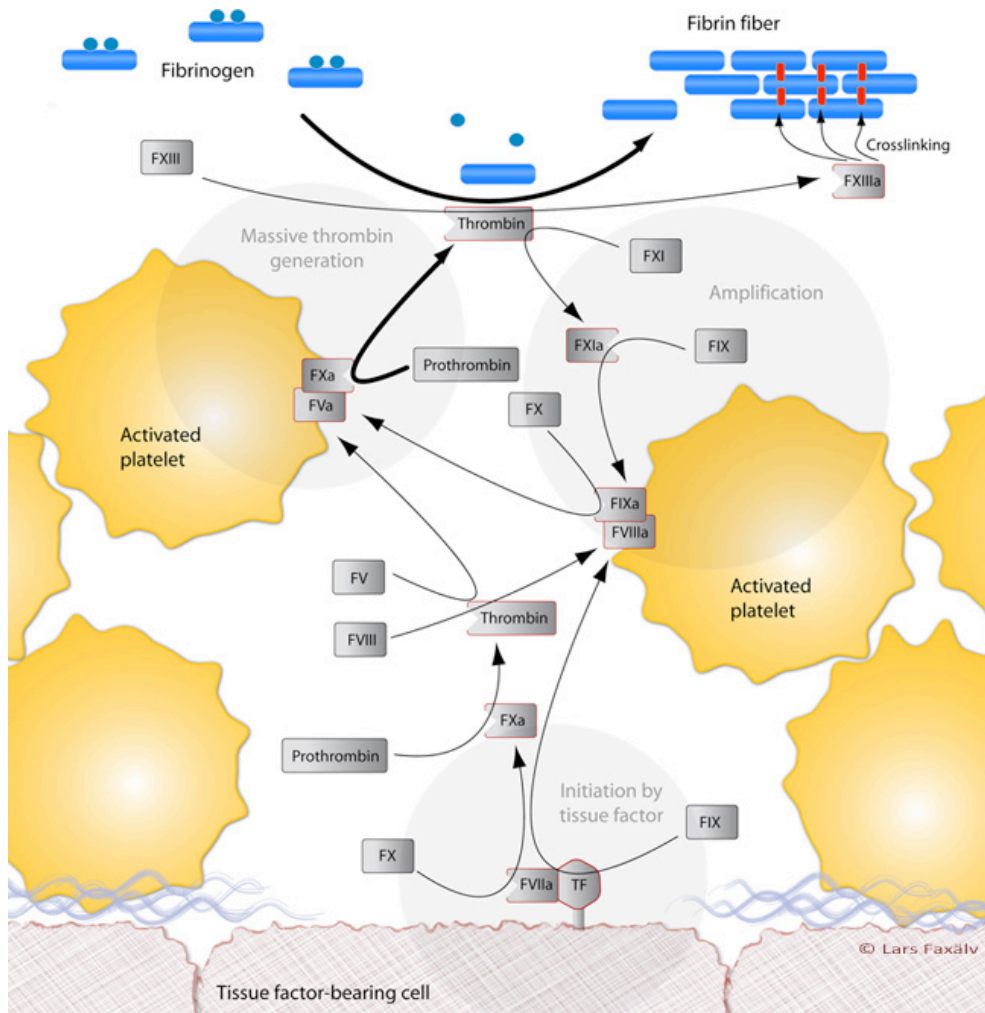


Figure 12 : Cascade de la coagulation *in vivo*

Source : (98)

Une fois la cascade initiée, des boucles de rétroactivation sont mises en place, notamment par la thrombine elle-même, qui catalyse l'activation de facteurs (V, VIII et XI) situés en amont de sa génération (Figure 12). C'est la phase d'amplification.

Par ailleurs, la thrombine une fois activée, catalyse également l'activation des facteurs régulateurs de la coagulation, afin de contenir le phénomène (Tableau 9 et Figure 13). Il existe également deux autres systèmes de régulation de la coagulation que sont l'anti-thrombine (AT) et la voie du TFP1 (Tableau 9).

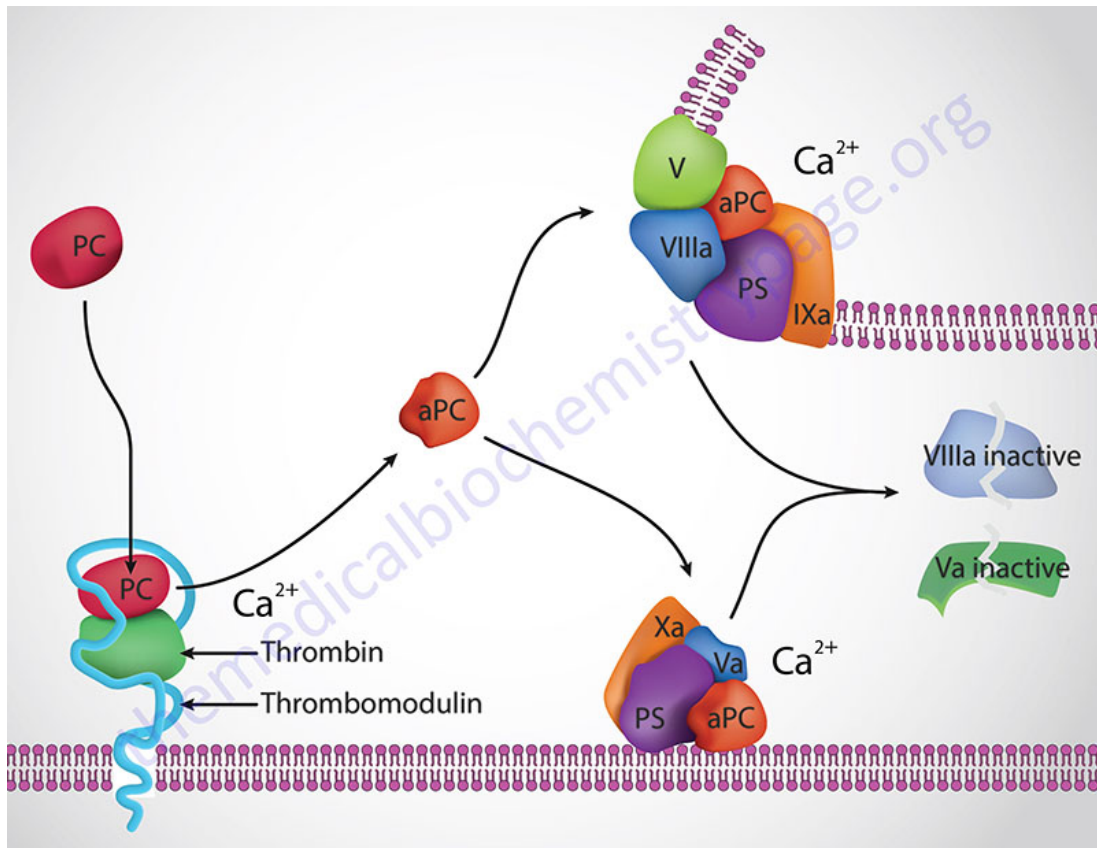


Figure 13 : Rétrocontrôle négatif de la coagulation par la thrombine *via* la protéine C

La thrombomoduline, localisée à la surface des cellules endothéliales, agit comme un récepteur de la protéine C et de la thrombine, se retrouvant alors en contact. La thrombine active la protéine C (PC) en protéine C activée (aPC). Cette dernière s'associe avec son cofacteur, la protéine S (PS), afin d'inactiver deux complexes majeurs dans l'amplification et la propagation de la coagulation respectivement : 1, le complexe anti-hémophilique (VIIIa-IXa-Ca²⁺), dont le rôle est majeur dans l'amplification de la coagulation, aboutissant à l'inactivation du facteur VIII et II, le complexe prothrombinase, dont le rôle est majeur dans la production massive de thrombine, aboutissant à l'inactivation du facteur V. Source : (99)

II.1.2. Pathologies thrombotiques de la coagulation et traitements

Les pathologies de la coagulation peuvent entraîner des événements thrombotiques et des troubles hémorragiques. Ces derniers seront seulement évoqués. Un déficit en facteur de la coagulation entraîne un risque hémorragique (100). Des déficits constitutifs de certains facteurs ou cofacteurs de la coagulation entraînent des maladies congénitales, telles que les hémophilies. Des déficits peuvent aussi être acquis au cours de certaines pathologies chroniques, telle que l'insuffisance hépatocellulaire, ou aigüe, telle que la coagulation intravasculaire disséminée.

- **Pathologies thrombotiques de la coagulation**

A l'inverse, un déficit en facteurs régulateurs de la coagulation ou une quantité excessive de facteur de la coagulation augmente le risque thrombotique (100). Des déficits congénitaux ou acquis majorent ce risque et leur existence est recherchée devant tout événement

thrombotique à répétition. Des facteurs de risques cliniques peuvent déclencher des événements thromboemboliques en rapport avec trois causes principales, décrites par la triade de Virchow (Rudolf Virchow, 1821-1902) :

- 1- Perturbation de la paroi vasculaire : brèche vasculaire et processus inflammatoire : intervention chirurgicale, traumatismes, brûlures, *post-partum*.
- 2- Perturbations hémodynamiques avec mise en contact anormale des facteurs de la coagulation par stase vasculaire ou hyperviscosité sanguine : immobilisation (alitement, plâtre, trajet en avion), tumeurs malignes, insuffisance veineuse chronique (varices), parésies et paralysies des extrémités inférieures, grossesse, insuffisance cardiaque, prothèse valvulaire, obésité, diabète.
- 3- Hypercoagulabilité : contraception hormonale (101) et traitement hormonal de la ménopause (estrogènes, diminution de l'AT), antécédents de thrombo-embolies.

Des perturbations globales impliquant les trois facteurs précédemment décrits sont également source d'événements thromboemboliques, tels que le syndrome néphrotique, ou l'âge (102). D'autres pathologies prédisposent aux thromboses, telles que la bêta-thalassémie, le syndrome des antiphospholipides retrouvé dans des pathologies auto-immunes, comme le lupus érythémateux disséminé. Une augmentation des éléments figurés du sang, dans les thrombocytoses, les transfusions itératives de culots globulaires augmente le risque de thrombose.

Les complications thrombotiques aux niveaux veineux comme artériel peuvent mettre en jeu le pronostic vital, d'où l'importance de contrôler le risque. La formation d'embol au niveau veineux peut mener à des thromboses veineuses profondes (TVP) ou de thrombophlébite cérébrale. Les TVP peuvent être localisés dans les membres inférieurs, lors d'immobilisation, dans un membre supérieur suite à la pose d'un dispositif d'administration intraveineux. De plus, un embol formé dans la circulation veineuse peut migrer vers le cœur droit et ensuite être éjecté vers la circulation pulmonaire où un vaisseau peut être occlus aboutissant à une embolie pulmonaire (EP).

Les embols artériels peuvent être liés à une forte pression artérielle responsable du détachement de plaques d'athérome et mettent en jeu les mécanismes de l'hémostase primaire. Cependant, au niveau cardiaque, le débit est assimilé à la pression retrouvée au niveau veineux et les mécanismes cardio-emboliques mettent en œuvre les mécanismes de la coagulation. Le plus souvent, une cardiopathie est à l'origine d'un embol, par stase due à une malformation (foramen ovale perforé) ou une altération de la fonction d'éjection ventriculaire gauche (insuffisance cardiaque), ou un trouble du rythme tel que la FA. Un embol formé dans le cœur, peut ensuite être éjecté vers une artère coronaire aboutissant à un syndrome coronarien aiguë ou vers une artère carotidienne provoquant un AVC.

- **Traitements des événements thrombotiques**

Les médicaments anticoagulants ciblent des facteurs de la coagulation et ont deux indications principales :

- 1- En situation préventive : prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETV) post-chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou et en prévention primaire ou secondaire d'un AVC ou AIT chez les patients présentant une FA.

2- En traitement d'un ETV tel qu'une TVP ou une EP.

La molécule choisie, la posologie et la durée de traitement sont variables selon le contexte. Ce sont des médicaments à risque hémorragique lié à leur activité. Les médicaments anticoagulants peuvent être répartis en deux classes en fonction de leur mode d'administration : injectables ou par voie orale.

a. *Les anticoagulants injectables*

Les anticoagulants injectables sont plus adaptés à des situations aiguës du fait de leur mode d'administration parentéral, inconfortable pour une utilisation à long terme pour le patient. De plus, ils nécessitent un personnel formé à l'administration. Les indications des anticoagulants injectables sont la prévention des événements thromboemboliques lors de situations chirurgicales à risque thrombotique en per-opératoire et / ou post-opératoire, mais aussi dans le traitement curatif de manifestations thromboemboliques, telles que les thromboses veineuses superficielles ou profondes ou les EP.

Parmi les anticoagulants injectables, le groupe des héparines est le plus prescrit (Tableau 10). Les héparines sont des mucopolysaccharides d'origine naturelle. Les héparines non fractionnées (HNF) ont été les premières à être commercialisées. Elles ont un poids moléculaire qui varie de 4 à 30 kDa, avec un pic entre 12 et 15 kDa. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont issues des héparines par différents traitements dépolymérisants et ont un poids moléculaire plus faible et plus homogène que les HNF autour de 5 kDa (2 à 10 kDa). L'activité des héparines réside dans un enchaînement pentasaccharidique, qui lie l'AT et les facteurs Xa et IIa, augmentant d'un facteur mille l'activité régulatrice de l'AT.

L'activité des héparines est dépendante de leur concentration, de la quantité d'AT et de la numération plaquettaire. Aussi, ces médicaments ont une posologie en fonction du poids corporel du patient. La posologie des HNF est ensuite adaptée à la mesure du facteur Xa (Tableau 10) selon le niveau requis d'anticoagulation en fonction de l'indication. La mesure du facteur Xa n'est effectuée qu'en cas de signe de surdosage pour les HBPM. Les héparines commercialisées sont :

- HNF : héparine sodique et calciparine,
- HBPM : nadroparine calcique (FRAXIPARINE®), daltéparine sodique (FRAGMINE®), enoxaparine (LOVENOX®) et tinzaparine (INNOHEP®).

En première intention, lorsque les héparines et les HBPM ont l'indication requise, une HBPM est préférée. Une HNF est prescrite dans le cas d'une insuffisance rénale sévère ou modérée selon le cas. En effet, les HNF sont éliminées au niveau vasculaire, par des protéines sanguines et les cellules du système réticulo-endothélial, alors que les HBPM sont éliminées par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, les HBPM présentent un risque hémorragique par accumulation dans l'organisme.

Le groupe des « autres anticoagulants injectables » est prescrit dans des cas plus particuliers, expliquant une prescription dix fois moins importante en 2013 que les héparines (7). Leurs cibles sont parfois différentes des héparines. Ils sont prescrits, pour le danaparoiide et l'argatroban, dans le cas d'une thrombopénie induite à l'héparine documentée. Ces autres anticoagulants injectables regroupent :

- Un inhibiteur du facteur Xa, le fondaparinux (ARIXTRA®)
- Le danaparaoïde (ORGARAN®) : mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire extraits de la muqueuse intestinale de porc, présentant une activité anti-Xa vingt fois supérieure à l'activité anti-IIa
- Des inhibiteurs directs de thrombine : la bivalirudine (ANGIOX®) et l'argatroban (ARGANOVA®)
- Des médicaments dérivés du sang : l'AT humaine, la protéine C (PROTEXEL®) et le défibrotide (DEFITELIO®).

L'avantage des anticoagulants injectables est leur rapidité d'action. Du fait d'une administration parentérale, ils atteignent rapidement leurs cibles, avec une absorption rapide ou instantanée.

b. Les anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont plus adaptés à une prescription à long terme, du fait de la facilité d'administration que la plupart des patients peuvent gérer seuls. Ainsi, ils sont indiqués d'une part, dans le traitement des TVP et thrombophlébites cérébrales, durant 3 à 6 mois et d'autre part, dans la prévention secondaire au long cours. On distingue deux classes d'anticoagulant oraux que nous verrons plus en détail dans le chapitre suivant II.2 : la classe la plus ancienne des antivitamines K (AVK) et la classe des anticoagulants oraux directs (AOD).



Tableau 10 : Principales caractéristiques des héparines disponibles en France

Source : (7)

		HNF	HBPM
Paramètres PK	Absorption	Voie IV (HNF sodique) ou SC (HNF calcique) Rapide par voie IV Diffusion lente par voie SC	Voie SC (en dehors de l'hémodialyse) Rapide – proche 100 %
	Variabilité Intra/interindividuelle	Importante	Faible
	Distribution Liaison protéines plasmatiques	Importante	Faible
	Passage placenta	Non	Non
	Passage lait maternel	Non	
	Métabolisme	Cellulaire	Hépatique
	Métabolites	Inactifs	Actifs – Inactifs
	Élimination	Cellulaire et Rénale Sous forme neutralisée	Rénale Sous forme peu ou pas métabolisée
	$t_{1/2\text{ vie}}$	60-120 min par voie IV 4h par voie SC	3-4 heures
Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition		Sujets âgés Insuffisance rénale	
Paramètres PD	Activité anticoagulante	Anti-Xa/Anti-IIa	Anti-Xa > Anti-IIa
	Délai d'action	Immédiat par voie IV 30-60 min par voie SC	Rapide
	Délai d'action maximale	120-150 min par voie SC	3-4h si 2 injections/j 4-6h si 1 injection/j
	Durée d'action	Courte par voie IV 8-14 h par voie SC	12-20 h
	Surveillance biologique	TCA Activité anti-Xa (héparinémie)	Activité anti-Xa
	Posologie	En fonction du poids Adaptation en fonction TCA/Activité anti-Xa	En fonction du poids (sauf traitements préventifs)



II.2. Les antivitamines K

Les AVK sont des médicaments inhibiteurs spécifiques des facteurs de la coagulation qui sont vitamine K-dépendants : le facteur II ou Prothrombine, le facteur VII ou Proconvertine, le facteur X ou Stuart et le facteur IX ou anti-hémophilique B (Tableau 8). Ces quatre facteurs sont aussi appelés les PPSB. Les protéines C et S sont également vitamine K-dépendantes et sont inhibées par ces médicaments, mais l'effet sur les facteurs de la coagulation prédomine à l'effet sur ces régulateurs de la coagulation.

Trois molécules sont actuellement commercialisées en France groupées selon leur structure chimique (103–105) :

- 1- Les dérivés coumariniques : la warfarine (Coumadine®) et l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®) et
- 2- Les dérivés de l'indane-dione : la fluindione (Préviscan®).

II.2.1. Pharmacodynamie des antivitamines K

Au cours de leur biosynthèse hépatique, les facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants ou PPSB, subissent une gamma-carboxylation nécessaire à leur activité, au niveau d'un résidu glutamate N-terminal. Suite à leur activation protéolytique pendant la cascade de la coagulation, ce résidu carboxylé permet aux facteurs PPSB, un changement conformationnel activateur Ca^{++} -dépendant. Cette carboxylation est réalisée par une enzyme dont le cofacteur est la vitamine K réduite. Les AVK inhibent la vitamine K epoxide-réductase qui génère le produit nécessaire à l'action de la glutamate gamma-carboxylase. Le cycle de la vitamine K est ainsi interrompu (Figure 14). Les facteurs de la coagulation n'ayant pas ce résidu carboxylé sont par conséquent inactifs.

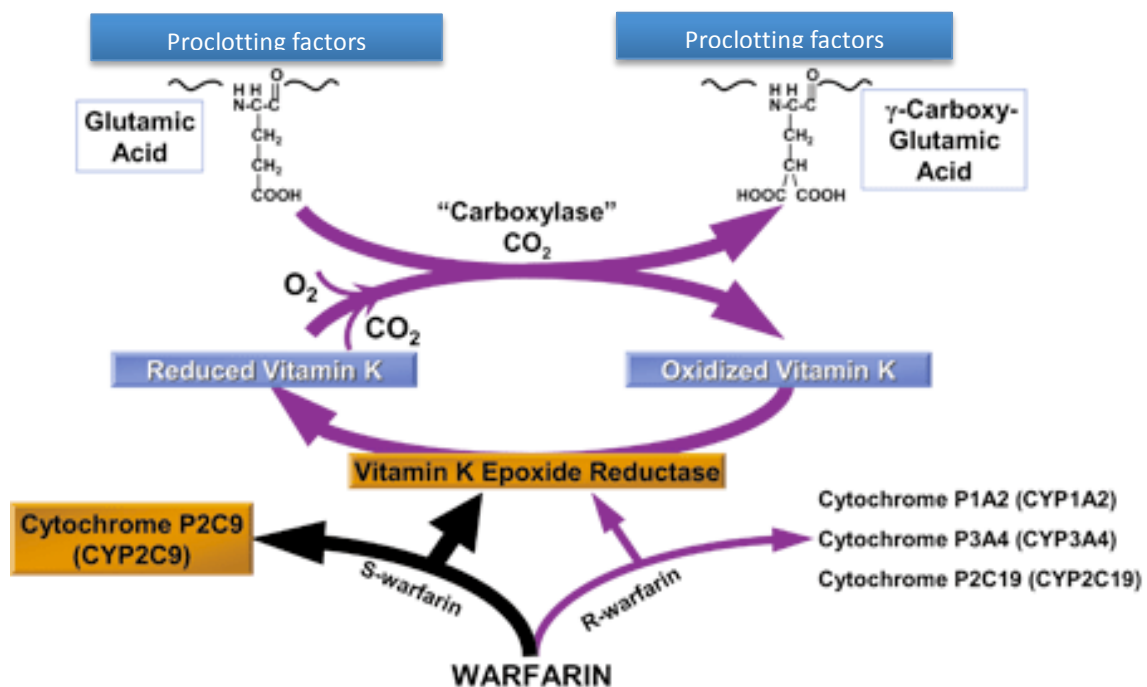


Figure 14 : Mécanisme d'action des antivitamines K (warfarine)
Source : (106).

Les AVK présentent donc un délai d'action lié à la biosynthèse hépatique de leur cible. En effet, ils ne sont pas actifs sur les facteurs PPSB déjà synthétisés porteurs du résidu gamma carboxylé N-terminal. Leur effet anticoagulant se met en place progressivement avec le renouvellement des facteurs de la coagulation, dépendant de leur demi-vie. Une coprescription avec les anticoagulants injectables à action immédiate est donc nécessaire lors d'une initiation ou d'une reprise d'un traitement par AVK. Du fait d'un effet anticoagulant rémanent des AVK, dû à la demi-vie des PPSB, les AVK sont arrêtés quelques jours avant toute intervention programmée. Lors d'une chirurgie l'effet anticoagulant doit être levé pour éviter l'hémorragie et doit être retrouvé rapidement en post-opératoire, une fois le risque hémorragique maîtrisé ou résolu. Ceci peut être assuré par les anticoagulants injectables. avec la mise en place d'un relais par les anticoagulants injectables d'action immédiate (107).

De part, leur action au niveau du cycle de la vitamine K, les AVK présentent des interactions potentielles avec l'alimentation, notamment les aliments riches en vitamine K. En effet, la dose d'AVK nécessaire à l'obtention d'une balance entre vitamine K réduite et oxydée en faveur d'une anticoagulation efficace est variable selon l'apport extérieur en vitamine K.

L'effet anticoagulant dépendant de la biosynthèse hépatique des PPSB, une insuffisance hépatique est source de variabilité intra-individuelle en cas d'insuffisance hépatique aiguë et interindividuelle, notamment chez les patients insuffisants hépatiques chroniques.

De plus, la balance vitamine K oxydée et réduite, dépend de l'enzyme vitamine K epoxyde réductase, cible pharmacologique des AVK. Or, cette enzyme est soumise à un polymorphisme génétique. Plusieurs mutations ont été identifiées rendant les individus porteur de cette mutation hypersensibles aux AVK, proportionnellement au nombre d'allèle muté (108). Ainsi, les individus ne sont pas tous sensibles de la même manière à l'action des AVK, rendant la dose anticoagulante efficace variable d'un individu à l'autre.

II.2.2. Pharmacocinétique des antivitamines K

Les AVK sont pris par voie orale et sont absorbés au niveau digestif avec une biodisponibilité proche de 100%. Ils sont métabolisés par les cytochromes hépatiques P450 3A4, mais aussi 1A2, 2C9, 2C19. Leurs demi-vies d'élimination varient de 8 à 45 heures selon la molécule (Tableau 11).

La métabolisation hépatique des AVK est source de nombreuses interactions potentielles avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. D'une part, les associations avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques peuvent faire varier l'exposition aux AVK en la diminuant ou en l'augmentant, respectivement. Plus particulièrement, leur association avec le miconazole qui est un puissant inhibiteur enzymatique, pris par voie générale ou même appliqué en topique, est contre-indiquée. D'autre part, des interactions alimentaires sont prévisibles et ont été démontrées. Aussi, la prise concomitante de pamplemousse, inhibiteur enzymatique est à éviter. Alors que l'association avec le millepertuis qui est un inducteur enzymatique, est contre-indiquée (103–105).

Par ailleurs, le cytochrome 2C9 présente un polymorphisme génétique qui génère une variabilité interindividuelle de sensibilité aux AVK (108).



Tableau 11 : Principales caractéristiques des AVK disponibles en France

Source : (7)

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



II.2.3. Suivi thérapeutique des antivitamines K

Les AVK sont des médicaments à index thérapeutique étroit. En effet, la dose minimale efficace et la dose maximale tolérée par l'organisme sont proches. Les doses efficaces sont variables d'un individu à l'autre et la bonne dose, convenable à un patient, est recherchée individuellement à l'instauration d'un traitement par AVK (103–105,109,110). Les doses pourront être adaptées pour un même individu s'il présente des pathologies intercurrentes par exemple. La dose efficace initiale est ensuite suivie pour adaptation si nécessaire grâce à la mesure d'un paramètre biologique : le ratio international normalisé ou *International Normalised Ratio* (INR) (111,112).

L'INR est un ratio du TQ du patient sur un TQ d'un groupe témoin, corrigé par un exposant d'un indice de sensibilisation (ISI), permettant de standardiser les mesures d'un laboratoire d'analyse biomédicale à l'autre à travers le monde. Ce paramètre permet à tout patient traité par AVK de mesurer son INR même en déplacement, en s'affranchissant des disparités de réactifs utilisés dans les différents laboratoires (111). Le TQ mesure essentiellement la voie extrinsèque de la coagulation dans laquelle trois des facteurs PPSB sont impliqués (Tableau 8). Ainsi, le TQ est allongé lors d'un traitement par AVK.

L'INR d'un individu sain non traité par AVK, se situe entre 0,8 et 1. Selon l'indication du traitement par AVK, la cible de l'INR varie entre 2,5 et 4 (112). Pour la plupart des indications, telles que le traitement des TVP, thrombophlébites cérébrales et EP, ou les cardiopathies emboliques non appareillées, l'INR cible est de 2,5. Les valeurs de l'INR admises varient de +/- 0,5, soit une fenêtre entre 2 et 3 pour une cible à 2,5. Les valeurs cibles d'INR sont supérieures dans le cas des porteurs de valves cardiaques mécaniques en fonction de la prothèse et des facteurs de risque individuels (Tableau 12).

Tableau 12 : INR cibles dans la prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec les prothèses valvulaires mécaniques.

Source : (112)

Risque thrombogénique intrinsèque de la prothèse :	Facteurs de risque liés au patient [*]	
	Aucun	≥ 1
- Faible : prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée	2,5	3
- Elevé : prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille	3,5	4
- Moyen : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente	3	3,5

^{*}Facteurs de risque liés au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thrombo-emboliques ; grosse OG > 50 mm ; sténose mitrale quelque soit le degré ; FE < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale

Les INR doivent être contrôlés fréquemment à l'initiation d'un traitement par AVK, afin de trouver la dose initiale (109,110,112). Un traitement par AVK bien équilibré nécessite une surveillance régulière mensuelle. Des dosages plus fréquents de l'INR sont requis dans des situations pathologiques susceptibles de déstabiliser l'exposition à l'AVK, tels que les pathologies cancéreuses ou l'association de traitements médicamenteux (112).

II.2.4. Antidotes des antivitamines K

Les accidents hémorragiques liés à la prise d'AVK sont au premier rang des accidents iatrogènes en France (5,6). Un INR trop élevé reflète un surdosage en AVK. Le risque hémorragique dû à un surdosage est présent dès un INR de 4. Qu'il soit symptomatique ou pas, la conduite à tenir devant une hémorragie sous AVK ou un INR élevé asymptomatique dépend de la valeur de l'INR (Tableau 13), des symptômes et /ou des situations nécessitant une chirurgie ou pas en urgence (107). Aussi, l'antidote en cas de surdosage en AVK est la Vitamine K1, qui a cependant un certain délai d'action (113). La dose utilisée par voie orale ou par voie injectable est définie en fonction de l'INR selon les recommandations du groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (107,114,115).

Tableau 13 : Mesures correctrices recommandées lors d'un surdosage en AVK asymptomatique
Source : (107)

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

Dans le cas d'une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital nécessitant de contrecarrer l'effet anticoagulant rapidement, les facteurs PPSB peuvent être administrés par voie intraveineuse en plus de la vitamine K (27) :

- 1- Soit de manière directe par l'administration de médicaments dérivés du sang comportant les facteurs PPSB purifiés appelés concentré de complexe prothrombinique (CCP) : Octaplex®, Confidex® et Kanokad® (116–118) ou de CCP activé Feiba® (119) ;
- 2- Soit de manière indirecte par transfusion de plasma frais congelé, un produit sanguin labile, uniquement en l'absence de CCP disponible (120).

II.3. Les anticoagulants oraux directs

Une nouvelle classe d'anticoagulants oraux est commercialisée depuis 2008. A ce jour, quatre molécules ont fait l'objet d'une AMM centralisée européenne : dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et l'édoxaban (Lixiana®) (121–124). Ce sont des inhibiteurs directs, sélectifs et réversibles de facteurs de la coagulation activés, d'où leur appellation d'anticoagulants oraux directs (AOD). Cette classe diffère en plusieurs points de la classe des AVK :

- délai d'action raccourci (absorption rapide et action directe sur les facteurs de la coagulation),
- pas d'action rémanente après élimination,
- pas de surveillance biologique de leur activité en routine,
- expérience clinique plus faible due à leur récente mise sur le marché.

II.3.1. Pharmacodynamie des anticoagulants oraux directs

Les AOD sont subdivisés en deux groupes en fonction de leur cible pharmacologique (Figure 15) :

- le facteur IIa ou thrombine est inhibé par le dabigatran ;
- le facteur Xa ou Stuart est ciblé par le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban.

Etant donné que la cible est le facteur de la coagulation activé, l'action de l'anticoagulant est directe après absorption, effet de premier passage hépatique et distribution au niveau sanguin. La durée de l'effet pharmacodynamique n'est liée qu'à la pharmacocinétique des anticoagulants : absorption, liaison aux protéines plasmatiques et demi-vie d'élimination, notamment.

Ces molécules exercent leur action inhibitrice directe sur les facteurs de la coagulation activés libres ou liés au fibrinogène pour la thrombine ou au sein du complexe activateur de la prothrombine pour le facteur Xa.

Leur action anticoagulante se répercute sur les tests de la coagulation. Un allongement des temps de thrombine (TT), du TQ et du TCA sont observés à dose thérapeutique. Plus les temps s'allongent et plus l'effet anticoagulant est présent avec le risque hémorragique sous-jacent. Cependant, ces tests ne permettent pas de quantifier précisément l'action anticoagulante de ces AOD car ils ne sont pas assez spécifiques et ne sont donc pas utilisés pour le suivi thérapeutique. Ils ne sont utiles que lors de surdosage potentiel pour une évaluation du risque hémorragique. Une mesure du TT ou de l'activité anti-Xa est alors possible et doit être interprété par un hémostasien.

L'association AOD avec les anticoagulants parentéraux est contre-indiquée à cause de la majoration du risque hémorragique. Les traitements concomitants avec les antiagrégants plaquettaires, tels que l'aspirine, le ticagrélor, le prasugrel, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne sont pas généralement recommandés. Les relais des AOD vers les AVK et inversement se font avec une association des anticoagulants oraux sur quelques jours en fonction des valeurs d'INR, selon les recommandations de chaque AOD (121–124).



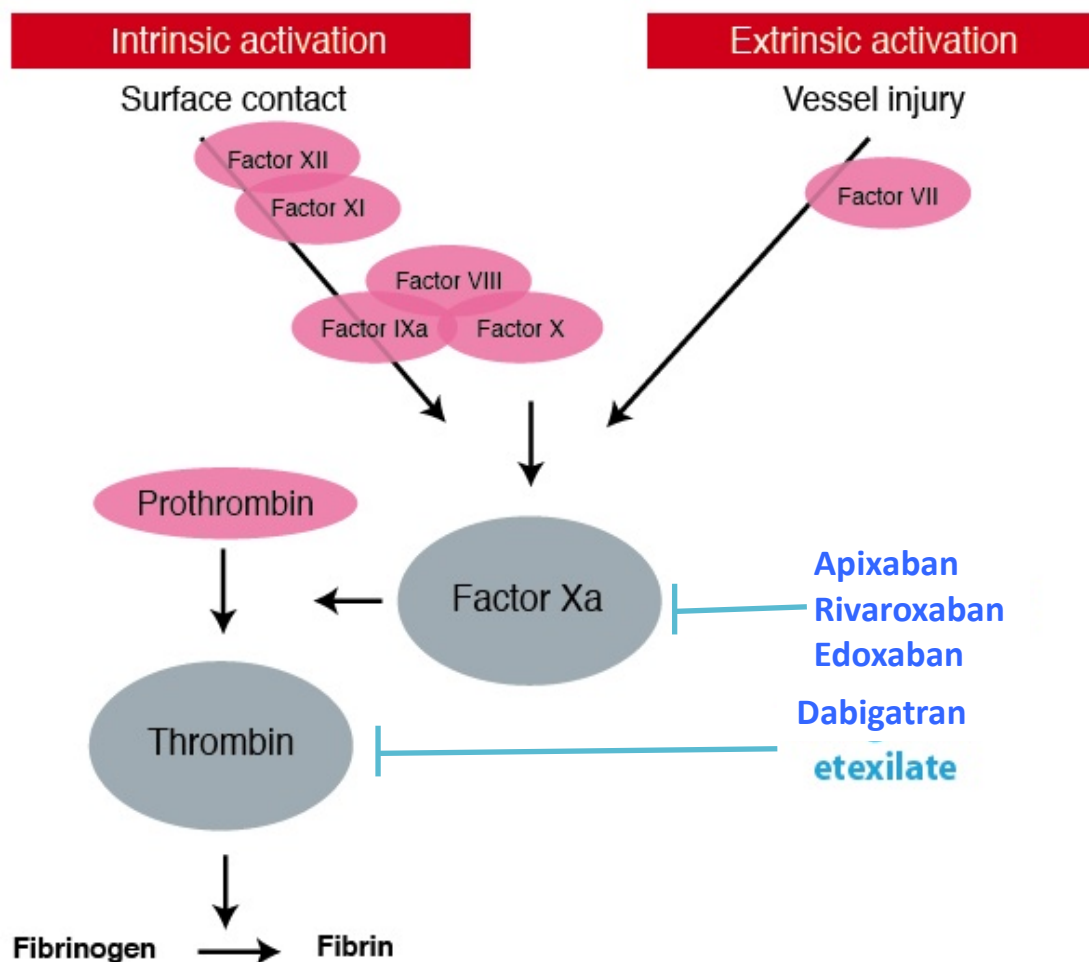


Figure 15 : Cibles des anticoagulants oraux directs

Source : Adapté de Brighton *et al.*, 2010 (125)

II.3.2. Pharmacocinétique des anticoagulants oraux directs

Les AOD sont administrés par voie orale. Le dabigatran etexilate est un promédicament transformé en dabigatran actif suite à une hydrolyse au niveau hépatique (Figure 16). Ils peuvent être avalés de façon indépendante par rapport à la prise alimentaire, à l'exception du rivaroxaban. Ce dernier doit être pris au cours du repas. Les gélules de dabigatran etexilate ne doivent pas être ouvertes, en raison d'une augmentation de leur biodisponibilité.

L'absorption gastrique des AOD est pH-dépendante pour le dabigatran et l'edoxaban. Toutefois, l'association des inhibiteurs de la pompe à protons n'a pas montré de retentissement sur l'effet anticoagulant. Il est à noter que le rivaroxaban et l'apixaban peuvent être pris écrasés, autorisant ainsi une administration par sonde nasogastrique.

La biodisponibilité des AOD varie entre 3 et 80 % selon la molécule et selon la prise de nourriture pour le rivaroxaban. Leurs demi-vies d'élimination se situent aux alentours de 12 heures, expliquant la prise quotidienne ou biquotidienne, selon l'indication des AOD.

Il est à noter que le dabigatran est majoritairement éliminé par voie rénale, expliquant la contre-indication chez les insuffisants rénaux sévères ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min⁻¹. Les anti-Xa ont une part non négligeable d'élimination rénale (de 3

à 50 %). Ainsi, l'exposition aux AOD est corrélée au degré d'insuffisance rénale et les doses doivent être adaptées à la clairance de la créatinine. Ce dernier paramètre fait parti de la surveillance d'un traitement par AOD. La clairance rénale doit être évaluée à raison d'une fois par an ou par semestre pour certains spécialistes ou plus souvent en cas de situation clinique à risque d'insuffisance rénale (126).

Tous les AOD sont substrats de la P-glycoprotéine (P-gP), une protéine d'efflux. Pour le dabigatran, seul la forme promédicament est substrat. Aussi, des interactions médicamenteuses et alimentaires sont attendues avec les substrats et les inducteurs de la P-gP :

- 1- Les médicaments substrats et/ou inhibiteurs de la P-gP, tels que la ciclosporine, la dronédarone, l'érythromycine et le kétoconazole, augmentent l'exposition aux AOD. La posologie du dabigatran etexilate et de l'edoxaban en association avec un de ces traitements doit être adaptée à la baisse. De même, il est déconseillé de boire trop de jus de pamplemousse.
- 2- Les médicaments inducteurs des P-gP, tels que la rifampicine diminuent l'exposition à l'AOD et la prudence s'impose lors d'association avec ces traitements. La consommation du millepertuis en grande quantité est déconseillée.

Les AOD subissent un métabolisme par les cytochromes hépatiques P450 sauf le dabigatran. Des interactions médicamenteuses et alimentaires sont également attendues avec les médicaments inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes P450. L'association avec ces médicaments a montré des augmentations et diminutions respectivement, des expositions aux AOD. Aussi certaines associations sont déconseillées ou à surveiller (121–124).

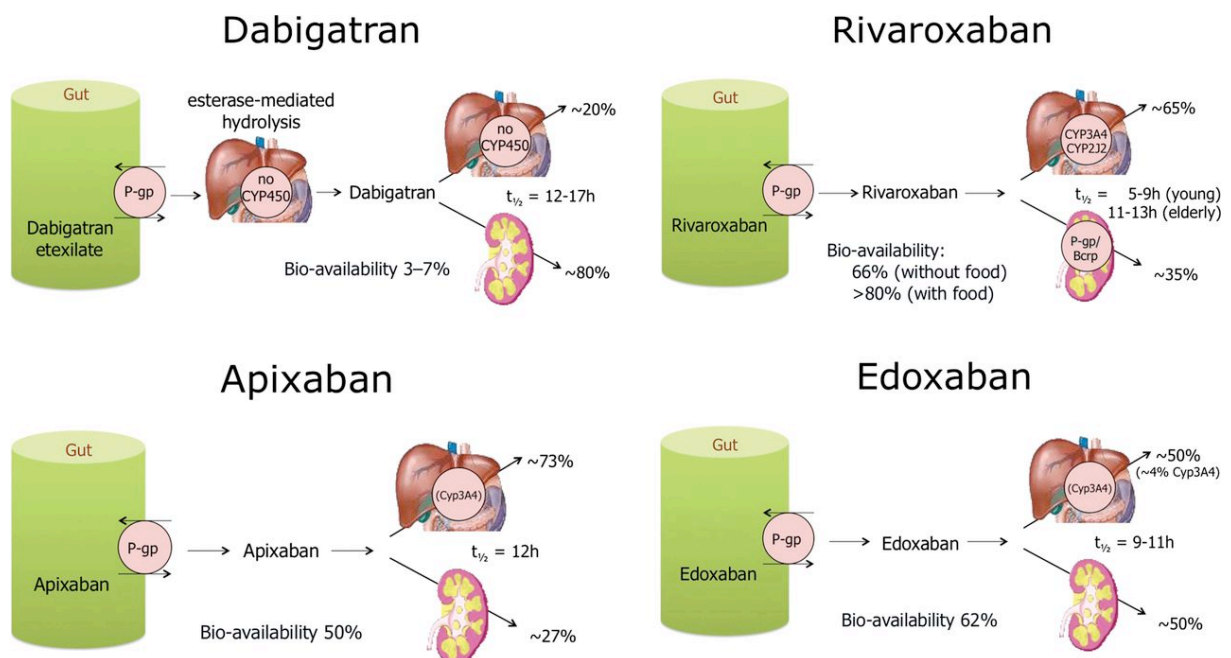


Figure 16 : Pharmacocinétique des anticoagulants oraux directs

Source : (126)

La demi-vie relativement courte des AOD impacte sur deux aspects de leur prise en charge :

- 1- L'effet anticoagulant est très sensible à un oubli de prise, car ils ne présentent pas d'effet rémanent.
- 2- Lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée, des temps d'arrêt peropératoire de prise des AOD ont été définis en fonction du risque hémorragique faible ou fort de la chirurgie par le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) (127) (Annexe 4).

II.3.3. Antidotes des anticoagulants oraux directs

Les AOD ont présenté lors des essais cliniques, des profils de tolérance comparables, voire meilleurs que la warfarine, particulièrement au niveau des hémorragies majeures (Chapitre II.3.5). Toutefois, le risque hémorragique n'est pas exclu et il convient de définir une conduite à tenir en cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou en cas de nécessité de réaliser une intervention chirurgicale en urgence chez un patient sous AOD.

Le GIHP et l'*American Heart Association* ont émis des recommandations nationales et internationales respectivement, sur la prise en charge des patients sous AOD dans les situations d'urgence hémorragique ou chirurgicale (128–131). Au contraire des AVK, aucun suivi thérapeutique n'est envisagé au moyen de tests biologiques. Toutefois, un dosage plasmatique des molécules est réalisable, afin d'évaluer la concentration sanguine des AOD. Ces dosages permettent d'orienter la conduite à tenir pour contrecarrer l'effet anticoagulant et sont à effectuer en première intention. En l'absence de ces dosages, les TT, du TQ et du TCA sont mesurés et reflètent les activités antagonistes de la thrombine pour le dabigatran et du facteur Stuart activé pour les anti-Xa, respectivement.

Le besoin d'antagoniser l'effet anticoagulant par les médicaments prothrombotiques est évalué en fonction du dosage des molécules, et du risque hémorragique, ou du type de saignement en cours. Un antidote spécifique du dabigatran, l'idarucizumab (Praxbind®), a récemment obtenu l'AMM (132,133). Des antagonistes des anti-Xa sont en cours d'évaluation (131). L'antidote spécifique de l'AOD est administré le cas échéant. A défaut, les médicaments procoagulants utilisables en dehors de l'indication de l'AMM sont les CCP activés (Feiba®) ou non (Kanokad®, Octaplex®, Confidex®). Le facteur VII recombinant activé (NovoSeven®) faisait partie de l'arsenal hémostatique recommandé initialement. Néanmoins, en l'absence de données d'un rapport bénéfice –risque favorable, il est utilisé en dernier recours (126). Si la réversion de l'anticoagulation a été prouvée dans des études, l'effet rebond prothrombotique n'a pas été évalué (131). Par ailleurs, le dabigatran est le seul AOD qui n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques. Il est donc potentiellement dialysable. Si cette technique a pu être évoquée pour venir à bout d'un surdosage, elle n'est désormais plus d'actualité avec l'arrivée de l'antidote et du risque hémorragique supplémentaire entraîné par la technique d'hémodialyse.

II.3.4. Indications des anticoagulants oraux directs

Les AOD sont indiqués dans trois situations (Annexe 3) :

- 1- La prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'AIT; âge \geq 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ; diabète ; HTA.
- 2- Le traitement des ETV, tels que les TVP et EP et la prévention de leur récurrence.
- 3- La prévention primaire des événements thromboemboliques lors de chirurgie orthopédique (prothèse totale de hanche et de genou) pour le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

II.3.5. Données des études cliniques des anticoagulants oraux directs

Le critère d'évaluation principal des études cliniques internationales et multicentriques de phase III des AOD était la non-infériorité de la prévention des AVC et embolies systémiques par rapport au chef de file des AVK, la warfarine (134–137). Les quatre molécules ont montré une efficacité et un profil de tolérance comparables à la warfarine. De manière intéressante, la survenue d'hémorragie majeure, particulièrement au niveau intracérébral, était significativement inférieure pour les AOD (Tableau 14).

Tableau 14 : Survenue d'accidents thrombotiques et d'hémorragies intracrâniennes au cours des études de phases III des AOD vs la warfarine

AOD	Accident thrombotique (AVC et accidents systémiques)	Saignement intracrânien	Référence
Dabigatran 110 mg/j	RR : 0,91 ***	RR : 0,80 **	RE-LY (134)
Dabigatran 150 mg/j	RR : 0,66 ***	RR : 0,93 NS	
Rivaroxaban	per-protocol HR : 0,79 *** intention-to treat population HR : 0,88 ***	HR : 0,67 *	ROCKET (135)
Apixaban	AVC HR : 0,79 ** AVCH HR : 0,51 ***	HR : 0,42 ***	ARISTOTLE (136)
Edoxaban 60 mg /j	intention-to treat population HR : 0,79 *** AVCH HR : 0,54 ***	Tout : HR 0,47 *** Fatal : HR 0,58 *	ENGAGE (137)
Edoxaban 30 mg/j	intention-to treat population HR : 1,07 ** AVCH HR : 0,33 ***	Tout HR : 0,30 *** Fatal HR : 0,28 ***	

HR : Hazard ratio ; RR : Relative risk ; AVC(H) : accident vasculaire cérébral (hémorragique) ; NS : non significatif ; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$

II.4. Recommandations sur les anticoagulants oraux dans la prévention des AVC

La FA est une pathologie du rythme cardiaque fréquente touchant 1% de la population générale (138). La prévalence croît avec l'âge atteignant 15% des plus de 85 ans. Près de 70% des patients atteints de FA ont plus de 75 ans. Ce trouble du rythme entraîne une stase sanguine avec un risque de formation de thrombus dans l'oreillette gauche. La complication est l'embolie systémique à l'éjection ventriculaire du thrombus dans la circulation générale, dont la plus grave est l'AVC si le thrombus prend la bifurcation du tronc brachiocéphalique et arrive dans la circulation cérébrale. L'évaluation du score CHA2DS2-VASc est un bon critère pour définir le niveau de risque d'AVC et le besoin d'anticoagulation pharmacologique afin de prévenir ce risque (Tableau 15). En effet, le risque de développer un AVC augmente proportionnellement avec le score. Il a été montré qu'une anticoagulation à partir d'un score de 1 diminue ce risque, alors qu'un antiagrégant plaquettaire n'est pas efficace, mais augmente tout autant le risque hémorragique (139). Parallèlement, ce risque hémorragique est évalué à l'aide du score HAS BLED pour aider à la décision thérapeutique (Tableau 16) (140,141).

Tableau 15 : Valeur prédictive du score CHA2DS2-VASc
Source : (142)

Facteurs de risque	Poids	Score	RR (%/an)
C Ins. cardiaque/dysfonctionVG	1	0	0
H HTA	1	1	1,3
A Âge > 75 ans	2	2	2,2
D Diabète	1	3	3,2
S AVC/AIT/Evt embolique	2	4	4
V Pathologie vasculaire	1	5	6,7
A Âge 65-74 ans	1	6	9,8
Sc Sexe féminin (<i>sex category</i>)	1	7	9,6
		8-9	15,2

CHA2DS2-VASc : Congestive heart failure, Hypertension, Age > ou = 75 years (doubled), Diabetis, prior Stroke or transient ischemic attack or thromboembolism (doubled), Vascular disease, Age 65 to 74 years , Sex category ; Poids : point, le score varie de 0 à 9 et le risque d'AVC (% /an) augmente avec le score (RR : risque relatif)

Tableau 16 : Valeur prédictive du score HAS-BLED
Source : (138)

Score HAS-BLED		
Lettre	Signe clinique	Points attribués
H	HTA (PAS > 160 mmHg)	1
A	Insuffisance rénale (créatininémie > 200 µmol/L) ou hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1 ou 2
S	Antécédent d'AVC	1
B	Saignement (antécédent de saignement ou prédisposition au saignement)	1
L	INR instable (< 60 % dans la zone thérapeutique)	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments (antiagrégants, AINS) ou alcool <i>1 point par item</i>	1 ou 2

AINS, anti-inflammatoire non stéroïdien ; AVC, accident vasculaire cérébral ; HTA, hypertension ; INR, International normalised ratio; N, Norme ; PAS, pression artérielle systolique

Les AVK bénéficient d'une expérience de plus de 40 ans alors que les AOD sont plus récents. Certaines questions subsistaient lors de leur mise sur le marché : sécurité d'utilisation en l'absence de suivi des concentrations thérapeutiques, observance et efficacité

et la conduite à tenir en cas d'hémorragies mettant en jeu le pronostic vital. Par ailleurs, leur utilisation présentait des avantages sur celle des AVK, notamment, l'absence de suivi thérapeutique, une marge thérapeutique moins étroite, des interactions médicamenteuses et alimentaires moins contraignantes.

Les indications des AVK sont plus larges et les AOD ne supplantent pas la classe des AVK. Notamment, les AOD ne sont pas indiqués dans les FA valvulaires (138). Concernant les indications communes entre AVK et AOD, les cliniciens ont désormais le choix entre les deux classes. La prévention des AVC et embolies systémiques liés à une FANV avec facteur(s) de risque associé(s) est un enjeu plus important dans ce choix de classe car il s'agit d'un traitement au long cours. *A contrario*, le traitement de la TVP et EP et la prévention des ETV en chirurgie orthopédique sont des traitements transitoires.

Néanmoins, les instances scientifiques françaises et européennes ont élaboré des recommandations différentes dans le choix de la classe d'anticoagulant oral à l'instauration du traitement.

II.4.1. Recommandations nationales

Pour la HAS, de part l'expérience dans le maniement des AVK, ces derniers sont le choix de première intention et les AOD ne représentent qu'une alternative aux AVK (138,143). En aucun cas, le remplacement d'un traitement AVK bien conduit et bien toléré par un AOD n'est justifié. Les seuls cas justifiant la prescription d'un AOD plutôt qu'un AVK sont :

- 1- La difficulté à équilibrer un INR, malgré une observance correcte et
- 2- Une mauvaise tolérance aux AVK ou une difficulté du patient à accepter la surveillance de l'INR pour son traitement par AVK.

En effet, aucune amélioration du service médical rendu n'a été attribuée à ce jour aux AOD par rapport à la classe préexistante des AVK. Le service médical rendu pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban a été jugé important, et modéré pour le dabigatran malgré la présence d'un antidote (143,144). La dose élevée (150 mg biquotidienne) de dabigatran est associée à un risque relatif (RR) supérieur à 1 de syndrome coronarien aiguë (1,38 p = 0,048) et d'hémorragies digestives (1,5 p<0,001) par rapport à la warfarine (134). Cependant, le rivaroxaban, l'édoxaban et l'apixaban ainsi que le dabigatran ont montré une meilleure efficacité et une diminution des hémorragies cérébrales par rapport à la warfarine (134–137). Les résultats de ces essais cliniques menés à grande échelle ont été confirmés par les registres des AOD utilisés en vie réelle (145–147). Aussi, il est à noter que les recommandations de l'HAS sont actuellement en cours de révision concernant la place des AOD et des AVK dans la prise en charge de la FANV.

II.4.2. Recommandations européennes

Dès 2012, la société européenne de cardiologie (*European Society of Cardiology* : ESC) recommandait les AOD en première intention sur les AVK dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FANV avec un facteur de risque (148). L'ESC se basait sur les données de tolérance des études pivots des AOD, montrant notamment une moindre survenue des hémorragies intracrâniennes (Tableau 14). De plus, à partir d'un registre de patients danois, il a été montré que le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban présentaient

un bénéfice clinique net supérieur à celui de la warfarine lorsque le score CHA2DS2-VASc était supérieur ou égal à 1 (149). Depuis l'arrivée sur le marché de l'edoxaban et de l'idarucizumab, l'ESC a réitéré ces recommandations en 2016 (150). Dès un score CHA2DS2-VASc de 1, un AOD doit être considéré, sans que sa prescription soit obligatoire (Figure 17). Par contre, dès que le score CHA2DS2-VASc est égal ou supérieur à 2, un AOD est préconisé. Un AVK n'est recommandé que dans les indications de l'AMM, notamment lorsque le patient présente une valve mécanique. En effet, dans ce cas, les AOD ne sont pas recommandés.

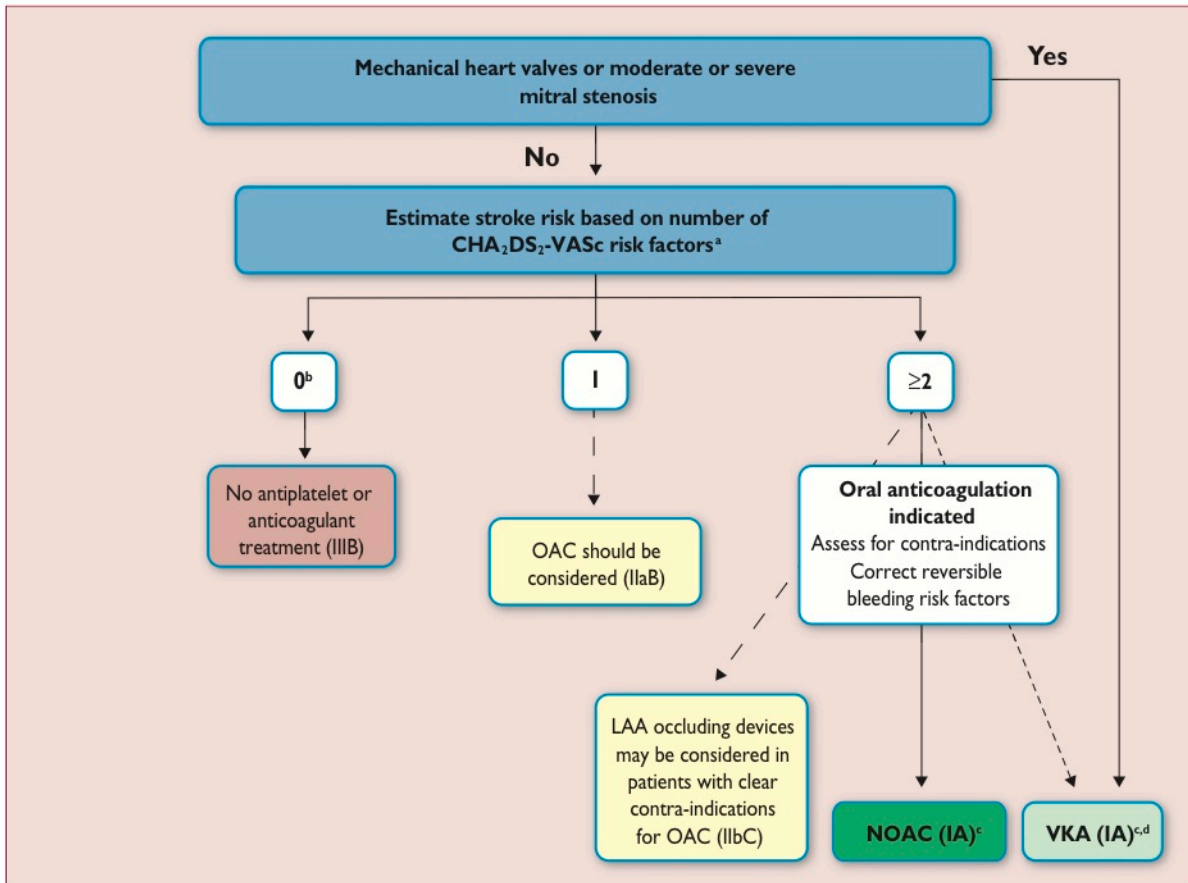
L'institut national pour la santé et l'excellence de Grande-Bretagne, présentait dans ses recommandations de 2014, les trois AOD, apixaban, rivaroxaban et dabigatran, et les AVK au même niveau de prise en charge des patients atteints de FANV avec un score CHA2D2-VASc de 1 pour les hommes ou 2 pour les femmes (151). Le choix d'une molécule ou d'une autre doit se faire en fonction des résumés des caractéristiques des produits et après discussion avec le patient.

II.4.3. Recommandations américaines

Les sociétés savantes américaines de cardiologie en 2013 préconisaient également le dabigatran comme une alternative à la warfarine dans la prévention des AVC chez les patients présentant une FANV avec un facteur de risque associé (94). Les patients chez qui le dabigatran pouvait être envisagé ne devaient pas être insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine $<15 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) ou insuffisant hépatique.

D'autre part, la société canadienne de cardiovasculaire privilégiait en 2014 l'utilisation des AOD de préférence à la warfarine dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA en l'absence de prothèse valvulaire (152). L'adaptation de posologie des AOD doit être réalisée en évaluant le débit de filtration glomérulaire par le calcul de Cockcroft et Gault.





AF = atrial fibrillation; LAA = left atrial appendage; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; VKA = vitamin K antagonist.
^aCongestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years (2 points), Diabetes, prior Stroke/TIA/embolus (2 points), Vascular disease, age 65–74 years, female Sex.
^bIncludes women without other stroke risk factors.
^cIIaB for women with only one additional stroke risk factor.
^dIB for patients with mechanical heart valves or mitral stenosis.

Figure 17 : Prévention des AVC chez les patients atteints de FA

Source : (150)



III. Entretien pharmaceutique

III.1. Contexte

La relation soignant-soigné a longtemps été une relation paternaliste, comme décrit en 1950 par le professeur Portes, président du Conseil National de l'Ordre des médecins (153). C'est ainsi que de part leur savoir, les soignants se devaient d'imposer au malade les décisions thérapeutiques découlant de leur diagnostic. Au fil du temps, le droit, la santé publique, les médias, les associations et internet sont entrés en jeu. Tous ces nouveaux acteurs ont fait évoluer la relation soignant-soigné vers une prise en considération des ressentis et croyances des patients (154).

En conséquence, il a été reconnu un droit des patients à l'information sur leur prise en charge ainsi qu'un droit à la liberté de choix dans la charte européenne des droits du patient (155). De plus, la loi Kouchner n° 2002-303 du 4/03/2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ancre l'autonomie et la liberté du patient dans ses choix après information éclairée (156). Le dossier médical devient accessible au patient et ce dernier a le droit de refuser un traitement.

Le devoir d'information du patient a été intégré en 1995 aux codes de déontologie médicale (R. 4127-35 du Code de la Santé Publique) et pharmaceutique lors de la délivrance du médicament (R4235-48 du Code de la Santé Publique, décret n° 95-284 du 14 mars 1995). L'acte de dispensation du médicament est défini de façon commune aux pharmaciens exerçant en officines et dans les pharmacies à usage intérieur :

"Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- *L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe;*
- *La préparation éventuelle des doses à administrer;*
- *La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.*

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient."

Les enjeux aujourd'hui des relations soignants-soignés font partie des moyens d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Le patient ambulatoire bénéficiant d'un traitement chronique est susceptible de ne pas prendre son traitement ou bien de mal le prendre par manque d'information. Dans un cas, il y a un risque de ne pas atteindre l'objectif thérapeutique et dans l'autre cas, il y a un risque de nuisance ou iatrogénie médicamenteuse. Des cas de jurisprudence ont confirmé cette obligation de conseil pharmaceutique et devoir d'information (157).

III.1.1. Le patient et son traitement

La relation du patient avec son traitement et surtout le rôle du patient dans sa prise en charge ont évolué à la fin du siècle dernier d'un état passif vers un état proactif et décisionnaire. Cette problématique concerne la prise de médicaments autant que les règles

hygiénodététiques à adopter dans le cas des risques cardiovasculaires notamment. Pour les patients atteints de maladies chroniques et autonomes dans l'administration des médicaments, plusieurs notions et termes désignant le comportement du patient vis-à-vis de son traitement se sont succédés (158).

En 1970, la relation patient-traitement était désignée par « *la compliance* » du patient. Ce terme anglo-saxon repris dans la langue française désigne la capacité à se plier aux contraintes subies. Il représente le comportement passif du patient qui se soumet à la prescription médicale.

Dans les années 80, le terme français « *d'observance* » apparaît (Tableau 17). Ce terme désigne la dynamique de cette relation. Le comportement du patient vis-à-vis de son traitement est très variable allant de la compliance ou observance parfaite à la non-observance (Tableau 18).

Enfin, dans les années 90, le terme « *d'adhésion thérapeutique* » indique l'attitude décisionnaire du patient observant (Tableau 17). Cette attitude est désormais l'objectif à atteindre pour les soignants en s'appuyant sur les facteurs influençant l'observance thérapeutique.

Tableau 17 : Définitions de l'observance et de l'adhésion thérapeutique
Source : (158)

Terme utilisé	Définitions
Observance thérapeutique	Il s'agit de l'ensemble des comportements de santé qui sont observés par le patient. Utiliser ce terme renvoie à une prise de conscience du caractère dynamique de ce comportement.
Adhésion thérapeutique	C'est la dimension attitudinale de l'observance thérapeutique. Elle renvoie aux facteurs pouvant intervenir sur le comportement d'observance.

Tableau 18 : Les différentes formes de non-observance
Source : (159)

Gradation de la non-observance	Caractéristiques
Les arrêts définitifs	Forme de non-observance la plus aiguë Comportements non observants les plus visibles : « perdus de vue »
Les arrêts « momentanés »	Comportements décidés par les patients (par exemple pendant quelques semaines) Plus difficile à mesurer pour le médecin
Les « oublis »	Comportements les plus fréquents et difficilement visibles pour le médecin La quasi-totalité des patients avoue oublier fréquemment ou occasionnellement leurs médicaments
Les « prises groupées »	Comportements moins fréquents Prise de la totalité des médicaments en une ou deux prises par jour au lieu de trois

En 2003, une étude de l'OMS centrée sur les maladies chroniques a montré une observance globale de 50% dans les pays développés et encore plus faible dans les pays en voie de développement (160). Cette étude souligne deux points majeurs qui ont été à nouveau



décrits récemment par le conseil de l'académie nationale de pharmacie (161). Cette observance moyenne souligne le fait que les patients ne bénéficient pas d'un traitement optimal. D'une part, leur chance de guérison à l'échelle individuelle diminue. De plus, les comportements non observants exposent la collectivité au risque de transmission de pathologies infectieuses notamment. La non-observance est source d'inefficacité et augmente le coût de la prise en charge des maladies chroniques : de part le gaspillage des médicaments non pris et les coûts engendrés par la pathologie non soignée. En effet, des examens complémentaires peuvent être nécessaires. D'autre part, des complications liées à la maladie non traitée peuvent apparaître, comme l'AVC pour les hypertendus non équilibrés ou l'AVC suite à l'oubli de prise d'acide acétylsalicylique.

Face à ce constat d'inefficacité, il a été proposé qu'accompagner les patients pouvait être un levier à la mauvaise observance. Pour cela, le système de soin doit être réorganisé en conséquence et les soignants formés à aider les patients dans ce sens. Cet accompagnement doit passer par une approche individualisée, multidisciplinaire et s'inscrire dans la durée avec un suivi du patient.

Parmi toutes les études relatives à l'observance, plus de 250 déterminants de l'observance ont été identifiés (159,160,162). Ces déterminants peuvent être regroupés en cinq domaines, décrits brièvement ci-dessous :

- 1- Les facteurs socio-démographiques et économiques : le degré d'information et d'implication dans les décisions thérapeutiques influencent l'observance. Le niveau cognitif et les comportements varient avec l'âge. Les patients âgés sont plus soumis aux oublis de prises par exemple. Il a été démontré que les niveaux socio-économiques faibles influencent négativement l'observance.
- 2- Le patient et son entourage : les croyances du patient et de son entourage peuvent être bloquants ou pas, en fonction du degré de confiance envers le personnel soignant. Les capacités de changer ses habitudes, d'adopter de nouveaux comportements et d'aller vers l'inconnu font partis de l'équation de l'observance.
- 3- Le système de soins : la qualité de la relation malade-soignant est une composante importante de l'observance, où la confiance est le facteur principal. La coordination entre les acteurs de soins est également un point critique.
- 4- La maladie : les patients sont plus ou moins enclins à se soumettre au traitement selon le degré de gravité de la maladie, la progression, le ressenti des symptômes, la chronicité.
- 5- Le traitement : la complexité du plan de prise, du régime associé, la forme galénique, la tolérance et les traitements antérieurs qui ont éventuellement échoué influent sur l'observance.

L'adhésion du patient à son traitement médicamenteux est au centre de la relation patient-médecin. D'une part, le médecin ne peut obliger le patient à prendre son traitement et d'autre part, le patient peut être tenté de ne pas confier au médecin ses difficultés d'observance. En premier lieu, questionner l'observance des patients permet au patient de sentir l'intérêt éprouvé par le soignant et ensuite de trouver des solutions ensemble pour améliorer l'observance. Les différents acteurs susceptibles d'agir en vue d'améliorer l'observance sont multiples (160,162). Aussi, les associations de patients, le médecin généraliste, les

professionnels paramédicaux, tels que les diététiciens et les ergothérapeutes, les infirmiers, les pharmaciens et les psychologues peuvent participer à cette tâche.

La loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) de 2009 visait à moderniser notre système de soins et a pris en considération les évolutions du comportement du patient vis-à-vis de sa prise en charge (163). Ainsi, la nécessité d'éduquer les patients à leur maladie et à leur prise en charge dans un souci d'autonomiser le patient et d'augmenter l'efficacité a été reconnue utile en prévention et santé publique.

III.1.2. Actes pharmaceutiques

Le pharmacien a été identifié comme un acteur de choix, étant donné sa connaissance dans les médicaments et sa proximité du patient (160). En plus, de l'obligation de délivrer les conseils inhérents aux thérapeutiques dispensées (157), les missions des pharmaciens se sont récemment étendues dans une discipline en plein essor qu'est la pharmacie clinique. Cette discipline concerne aussi bien les pharmaciens d'officine, qui sont des professionnels de santé de proximité, que les pharmaciens hospitaliers (164).

En effet, les transitions ville-hôpital dans le parcours de soins des patients ont été identifiées comme étant des points critiques de l'observance mais aussi de la sécurité de la prise en charge du patient (161,165). Aussi, les pharmaciens cliniciens hospitaliers sont à même de faire le lien dans ces parcours de soins complexes en vue d'améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse, et plus particulièrement la sécurité et le bon usage du médicament (166,167).

Les points de transition à risque d'erreurs dans la prise en charge médicamenteuse et impactant l'observance ont été identifiés (161):

- 1- A l'entrée du patient pour un motif précis : les traitements habituels sont à risque d'être oubliés dans les prescriptions hospitalières, le patient peut venir avec son traitement personnel qu'il continuera de prendre complètement ou partiellement.
- 2- Pendant l'hospitalisation, les médicaments habituels ne sont pas forcément disponibles en fonction du livret thérapeutique de l'établissement dépendant des marchés en cours. Des substitutions médicamenteuses ont lieu. De plus, des traitements ponctuels sont prescrits pour gérer la phase aiguë de la maladie.
- 3- A la sortie de l'hôpital, les prescriptions peuvent avoir changé en fonction de la pathologie traitée : de nouveaux médicaments sont prescrits et le traitement habituel est repris ou modifié pour les autres pathologies. Il existe un risque de confusion pour le patient si les traitements initiaux ne sont pas repris ou sont modifiés avec des prises doublées de même principe actif ou arrêt total des traitements antérieurs si non prescrits dans l'ordonnance de sortie.

Le pharmacien clinicien intervient à ces moments clés, par la réalisation des conciliations médicamenteuses d'entrée et de sortie (168), l'analyse pharmaceutique des prescriptions hospitalières et de sortie, mais aussi par le conseil, et l'information au patient, voire l'éducation thérapeutique (165,166). Ses actions œuvrent pour une optimisation pharmaco-économique de la prise en charge en luttant contre la iatrogénie et diminuant parfois le coût de la prise en charge.

En effet, plusieurs niveaux d'informations délivrées par le pharmacien au patient sont possibles, concourant au bon usage des médicaments et prenant en considération le

ressenti du patient. Ces différents actes pharmaceutiques s'inscrivent dans les missions des pharmaciens cliniciens tant à l'officine qu'en pratique hospitalière.

- **Le conseil pharmaceutique**

Le conseil pharmaceutique est le minimum effectué par les pharmaciens hospitaliers et officinaux en se conformant au code de déontologie (R4235-48 du Code de la Santé Publique). La société française de pharmacie clinique propose la mise en œuvre de l'information pharmaceutique dans les établissements hospitaliers selon un procédé établi (Tableau 19). Ceci est réalisé fréquemment pour les médicaments rétrocedés, mais doit être élargis aux médicaments les plus critiques et / ou aux patients qui en ont le plus en besoin.

Tableau 19 : Information pharmaceutique recommandée en pharmacie clinique hospitalière

Source : Référentiel de pharmacie hospitalière version 2010, Chapitre V : Pharmacie clinique et prise en charge thérapeutique du patient (166)

Niveau	Élément d'appréciation	Justification	Cotation auto évaluation
E1 : Prévoir	Une formation des pharmaciens pratiquant le conseil au patient (praticien, assistant, attaché, interne, étudiant) est formalisée Le contenu et le déroulement type du conseil au patient existent Les patients devant bénéficier de conseils en priorité sont identifiés en concertation avec les professionnels concernés L'organisation de l'activité de conseil au patient est planifiée	Procédure de formation Document type, schéma de déroulement, procédure CR de réunion Critères de choix Document type Projet pharmaceutique, planning organisationnel	
E2 : Mettre en œuvre	L'ensemble des pharmaciens pratiquant l'activité est formé à la communication interprofessionnelle et à la communication avec le patient Le pharmacien sait adapter sa communication aux patients présentant un déficit de compréhension Le document type du contenu et du déroulement du conseil au patient est disponible et connu des professionnels concernés Les données et outils nécessaires à l'activité (dont les documents remis au patient) sont mis à jour et utilisés Les patients identifiés comme devant bénéficier de conseils en concertation avec les professionnels concernés le reçoivent Les documents d'information et de bon usage des médicaments, validés en concertation avec les professionnels concernés, sont remis lors du conseil au patient La traçabilité du conseil au patient est assurée, et conservée dans le dossier patient	Plan de formation Archivage du document type dans les secteurs concernés Données et outils datés Méthode, procédure	
E3 : Évaluer et améliorer	L'activité de conseil au patient est évaluée régulièrement et mentionnée dans le bilan d'activité de la PUI	Taux de patients ayant bénéficié de conseils pharmaceutiques, nombre et typologie des conseils fournis, enquête de satisfaction, indicateurs d'observance Rapport d'audit des dossiers patients	

- **L'éducation thérapeutique**

La loi HPST a proposé la mise en place de programme d'éducation thérapeutique dans les établissements de santé, dont le pharmacien clinicien peut être acteur (163,166). Ces programmes sont codifiés et pluridisciplinaires. Ils sont réalisés par des professionnels de santé qualifiés, ayant acquis les compétences au cours d'une formation spécifique en éducation thérapeutique du patient. Un tel programme fait partie intégrante des parcours de soins des malades chroniques et il se déroule en 4 étapes (Figure 18). L'éducation thérapeutique doit être renouvelée dans le but de maintenir les compétences nécessaires à l'autosoin et à l'adaptation du patient aux situations nouvelles.

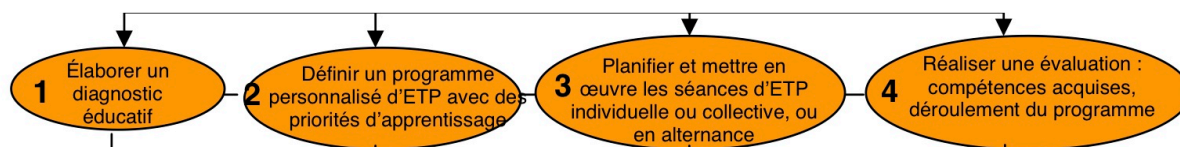


Figure 18 : Mise en œuvre d'un programme d'éducation thérapeutique du patient avec son accord ETP : éducation thérapeutique du patient. Source : (169)

Un guide méthodologique a été publié par la HAS en 2007 et les compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique et les aspects pratiques et de mise en place de programme d'éducation thérapeutique ont été légiférés en 2010 (170–173). Les programmes d'éducation sont ainsi réservés au cadre hospitalier auquel les pharmaciens cliniciens se joignent, voire mettent en place.

De plus, le développement de ces programmes hospitaliers a trouvé appuis dans l'allocation de financement selon des critères de qualité par les missions d'intérêt général (174).

En effet, l'éducation thérapeutique a prouvé son efficacité chez les patients traités par AVK en terme de diminution de la iatrogénie et donc du coût de la prise en charge. Des études de patients sous AVK ayant suivi ou non un programme d'éducation thérapeutique ont été réalisées (175–178). D'une part, les patients éduqués présentaient une diminution des hémorragies, de la durée d'hospitalisation et du nombre de réhospitalisation dans les deux mois suivant la sortie d'hôpital avec prescription d'AVK. D'autre part, une augmentation de la durée dans l'INR cible a été observée chez les patients éduqués.

Néanmoins, les programmes d'éducation thérapeutique sont des dispositifs spécialisés, demandant du temps et une expertise multiprofessionnelle. De plus, ne sont pris en charge que certains patients désireux d'entrer dans ces programmes et ayant du temps à y consacrer ainsi que les moyens de se déplacer à l'hôpital pour assister aux séances. Aussi, les consultations pharmaceutiques sont une approche intermédiaire permettant de toucher plus de patients :

- 1- A l'officine : accompagnement pharmaceutique par un pharmacien de proximité et
- 2- A l'hôpital : à l'instauration du traitement permettant de donner une première information avec les points clé avant le retour du patient à domicile.

- **L'accompagnement pharmaceutique**

L'accompagnement pharmaceutique des patients présentant des maladies chroniques a vu le jour en France en 2013. Cette approche découle de la loi HPST et a été formalisée dans la convention nationale pharmaceutique entre les syndicats des pharmacies d'officine et l'assurance maladie (179). L'acte pharmaceutique est valorisé par une rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) équivalente à 30 à 40 euros par patient suivi et par an.

Le premier avenant de cette convention a rendu officiel l'entretien pharmaceutique à l'officine avec les patients sous AVK en 2013 (180). L'avenant numéro 4 a suivi en 2014 et concernait l'accompagnement des patients asthmatiques (181). En 2016, l'avenant numéro 8 de cette convention étend la prise en charge dans ce dispositif des patients sous AOD et intègre un suivi de l'observance des patients (182).

Les modalités de l'accompagnement pharmaceutique comprennent dans un premier temps, un entretien pharmaceutique et dans un second temps, un suivi de l'observance (183) :

"L'entretien pharmaceutique

L'entretien pharmaceutique constitue l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient (article 10-2 de la convention nationale).

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 l'aider à s'approprier son traitement,
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement.

Le suivi de l'observance

Le suivi de l'observance est la nouveauté introduite par l'avenant n° 8 pour les accompagnements s'inscrivant dans la durée au-delà de l'année d'adhésion au dispositif. "

Les principes de l'intégration d'un patient dans le processus de suivi pharmaceutique sont les suivants (183) :

" Les partenaires conventionnels sont partis du principe que « le bon usage du médicament est favorisé par la précision et la pertinence des informations et des recommandations qui sont dispensées aux malades » (article 10.3).

La convention définit la finalité de l'accompagnement du patient par le pharmacien comme étant « de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement ».

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 »."

Les patients adhèrent de leur plein grès au dispositif et signent avec le pharmacien un bulletin d'adhésion. La ROSP est accordée si le pharmacien atteste de deux entretiens patients la première année de l'initiation du traitement. Ensuite, le suivi est assuré par deux entretiens annuels ou un entretien annuel et deux suivis d'observance.

Pour aider les pharmaciens officinaux dans ce nouveau dispositif, l'assurance maladie a mis à leur disposition des documents (183):

- un guide d'accompagnement patient à destination du pharmacien,
- un mémo d'interaction médicamenteuse,
- une fiche de suivi patient à tenir à la disposition de l'assurance maladie,
- un document d'information de l'accompagnement pharmaceutique à destination du patient,
- un questionnaire d'évaluation de l'observance de Morisky (Annexe 5).

Un premier bilan de l'accompagnement pharmaceutique des patients sous AVK au long cours a été établi par la caisse nationale d'assurance maladie (184). Cette étude a montré

une mise en place du dispositif dans 63 % des officines et une satisfaction des deux protagonistes : 74% des pharmaciens officinaux pensent que le dispositif permet aux patients d'améliorer leur connaissance du traitement et 74% des patients disent mieux comprendre leur traitement par AVK. De manière intéressante, le nombre de patients effectuant leur INR moins d'une fois par mois a diminué dans le groupe des patients ayant adhéré au dispositif. Ces résultats ont donc encouragé la poursuite de ce dispositif.

- **Les entretiens pharmaceutiques**

Au niveau hospitalier, les entretiens pharmaceutiques font désormais partie des actes de pharmacie clinique recommandés par la Société Française de Pharmacie Clinique. Ils ne sont pas codifiés et donc non tarifés en tant qu'acte médical et ne donnent pas encore lieu à une rémunération en tant que mission d'intérêt général comme l'éducation thérapeutique. Néanmoins, ils peuvent être valorisés dans les services pharmaceutiques désireux d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients toujours dans le but de prévenir la iatrogénie médicamenteuse (185). Un programme de développement professionnel continu (DPC) sur l'entretien pharmaceutique en milieu hospitalier a été validé par l'Organisme Gestionnaire de Développement Professionnel Continu (OGDPC) en 2016 (186).

Un entretien pharmaceutique a pour objectif de donner des informations relatives à une nouvelle thérapeutique afin d'améliorer l'observance et de réduire la iatrogénie. Aussi, l'entretien est centré sur le patient. Il dure 20 à 60 minutes dans la chambre du patient ou dans un bureau dédié et se déroule en trois temps:

1- Le patient s'exprime en premier à la demande du pharmacien qui est dans une position d'écoute active. Le pharmacien recueille ainsi les informations concernant le niveau de compréhension du patient sur sa pathologie, son traitement et l'attitude du patient vis-à-vis du traitement.

2- Le pharmacien communique ensuite les informations importantes au patient et les adapte en fonction de ce qu'il sait déjà, de son degré de compréhension et d'envie de savoir. Le contenu des informations à donner sont les suivantes : indication, posologie, mode d'administration, effets indésirables, interactions médicamenteuses, automédication, suivi de traitement.

3- Enfin, la troisième partie de l'entretien est consacrée aux aspects pratiques de la vie du patient avec son traitement. Le but est d'autonomiser le patient dans sa prise en charge. Les freins à la bonne prise du médicament sont identifiés et des issues peuvent être cherchées ensemble. Les solutions trouvées par le patient sont plus efficaces que celles qu'on peut lui apporter toutes prêtes.



III.2. Objectifs et ciblage de l'entretien pharmaceutique

L'entretien pharmaceutique vise à autonomiser le patient dans la prise en charge de son traitement afin de favoriser l'adhésion du patient au traitement pour un effet optimal et de réduire les accidents iatrogènes.

- **Les patients ciblés**

Les patients à cibler sont les patients retournant à domicile et responsables de l'administration de leur traitement. Une meilleure compréhension des bénéfices du traitement ou des risques encourus en l'absence de celui-ci favorise l'observance et diminue les coûts des pathologies chroniques (160). C'est pourquoi les informations importantes à communiquer doivent tenir compte avant tout du patient, de ses croyances et de ses savoirs. L'entretien est tourné vers le patient qui doit être en mesure de s'exprimer et d'être écouté, voire de se sentir compris (187).

Les patients peuvent être choisis selon d'autres critères, tels que :

- La chronicité de la pathologie : implique une prise au long cours de leur traitement avec une diminution de l'observance par lassitude, par manque de ressenti de la sévérité de la maladie, telle que l'HTA, la FA ou le diabète (160).
- Le délai d'action du traitement sur la pathologie : si celui-ci est long, comme pour les anti-dépresseurs, les patients doivent être au courant pour éviter le découragement et l'arrêt prématuré du traitement ;
- Leur âge (188) avec des programmes spécifiques pour les aidants qui commencent à voir le jour.
- La communication avec les patients doit être possible, selon la langue parlée, par exemple, pour une information compréhensible et efficace.

- **Les médicaments ciblés**

Les médicaments, dont l'effet iatrogénique lié à une mauvaise utilisation est plus grave, sont ciblés en priorité. En 2007, les centres régionaux de pharmacovigilance ont enregistré les AVK au premier rang des accidents iatrogènes graves liés au médicaments et ayant nécessité une hospitalisation représentant 12,3 % (5,6). De plus, le quart de ces événements indésirables a été reconnu comme évitable (5,6). Les enquêtes nationales sur les événements indésirables graves associés au soin (ENEIS) de 2004 et de 2009 ont identifiés que la majorité des événements indésirables graves entraînant une hospitalisation est liée à des produits de santé (189,190). Les AVK sont les premiers responsables d'hospitalisation liées au médicament sans amélioration significative entre 2004 et 2009. Les deux tiers de ces événements étaient considérés comme évitables, remettant en cause la prise en charge ambulatoire des patients sous anticoagulants.

Du fait de leur première place au rang des médicaments entraînant le plus d'hospitalisation liés à des événements indésirables graves et évitables, les AVK sont les premiers médicaments ciblés par l'accompagnement pharmaceutique à l'officine (180). Ils ont logiquement été suivis par les AOD (183). Dans la prise en charge hospitalière, les anticoagulants oraux, font partie de la liste des événements qui ne devraient jamais arriver.



Cette liste est calquée sur le principe anglais des "*never events*" (191). Il est ainsi rappelé d'utiliser toutes les recommandations de bon usage et moyens relatifs à la prise en charge par ces médicaments.

Aussi, les anticoagulants oraux, sont une cible de choix pour effectuer de l'information pharmaceutique au patient sortant d'hospitalisation vers le domicile avec une primoprescription. En effet, il est attendu que les AOD présentent les mêmes risques graves que les AVK de part leur activité pharmacodynamique. Par ailleurs, les AOD ne bénéficient pas d'une expérience d'utilisation similaire aux AVK et un seul antidote pour les quatre nouvelles molécules est disponible depuis très récemment. Aussi, la mise sur le marché de ces AOD s'accompagne d'une surveillance particulière et d'un plan de gestion de risque (121–124). C'est pourquoi l'utilisation, le bon usage et les conduites à tenir en cas de surdosage en anticoagulants sont suivis par les autorités sanitaires nationales, telles que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (7) et la Haute Autorité de Santé (HAS) (143).

Par ailleurs, l'institut canadien pour des pratiques médicales sécurisées a édité une liste de médicaments à risque en pratique de ville (196). L'institut suggère la mise en place de dispositifs spécifiques pour éviter les accidents, comprenant notamment une meilleure information au patient. Cette liste a été publiée suite à des études sur les accidents liés aux soins et la warfarine en fait partie. Parmi les autres médicaments ou classes de médicaments présentant des risques graves en cas de mauvaise utilisation, on trouve :

- Les anti-cancéreux oraux : certains disposent de schémas posologiques discontinus, tels que le Revlimid® (21 jours sur 28). Une utilisation continue peut entraîner une toxicité hématologique ;
- Le méthotrexate dans son utilisation non oncologique, dans la polyarthrite rhumatoïde où le schéma posologique est d'une prise par semaine. Une utilisation quotidienne expose à un surdosage avec un risque de cytopénie.

Enfin, les choix des médicaments ciblés dans les entretiens pharmaceutiques peuvent être réalisés en fonction de l'analyse des risques préalables propres à chaque activité (167). Pour exemple, un établissement de soins psychiatriques ciblera préférentiellement le bon usage du lithium ou de la clozapine. Alors qu'une unité de transplantation d'organe choisira de cibler les informations patients sur les médicaments immunosuppresseurs.

III.3. Moyens et outils de l'entretien pharmaceutique

En établissement de santé, les entretiens se déroulent généralement dans les chambres des patients hospitalisés ou dans un bureau dédié pour les patients ambulatoires et durent d'une vingtaine de minutes à une heure. L'intervention pharmaceutique est réalisée après diagnostic et prescription médicale. En conséquence, le patient aura déjà bénéficié d'une explication par le médecin sur sa pathologie et son traitement. Les entretiens peuvent être soit sollicités par l'équipe médicale, soit à l'initiative de l'équipe pharmaceutique qui se présente après analyse pharmaceutique de la prescription.

- **Moyens**

En l'absence de rémunération spécifique pour les entretiens pharmaceutiques en établissement de santé, les pratiques professionnelles doivent s'adapter et la mise en place de ce dispositif passe par la formation des intervenants (185). Les pharmaciens peuvent désormais se tourner vers les DPC spécifiques de l'entretien pharmaceutique (186) ou certains ont déjà reçu la formation à l'éducation thérapeutique (170–173). Ainsi, les bases de la relation patient-soignant ont déjà été vues et peuvent être transposées à l'entretien pharmaceutique. Il est à noter que les entretiens pharmaceutiques sont plus concis que les programmes d'éducation thérapeutique, et que se déroulant de manière unique, ils n'ont pas d'objectif de suivi dans le temps. Les étudiants, externes et internes en pharmacie sont formés par leur encadrant qui leur donne les bases théoriques.

Quelques notions de base peuvent être évoquées ici. L'attitude à adopter est une écoute active, sans culpabiliser les patients qui ont du mal à être observants. En effet, il a été démontré que la compliance n'est pas la norme. Et il a été suggéré qu'autonomiser le patient en allant dans son sens pouvait être plus bénéfique pour l'observance. L'idée est de chercher des solutions avec lui, de le laisser récapituler et de faire passer les messages clés qu'on pense être les plus pertinents pour le patient. Chaque entretien est unique et totalement dépendant de la personnalité du patient. Poser des questions neutres est une façon de ne pas juger le patient : « Avez-vous déjà éprouvé des difficultés pour prendre votre traitement ? ». Le modèle du questionnaire sur l'observance peut être utilisé (Annexe 5) (197). Récemment, des unités d'enseignement sur l'éducation thérapeutique ont été intégrées à la formation commune de base des études pharmaceutiques de certaines facultés de pharmacie françaises.

- **Outils**

Outre les moyens humains et les compétences interrelationnelles à acquérir, l'entretien pharmaceutique repose sur différents supports pédagogiques.

Une grille d'entretien pharmaceutique avec les points à aborder peut aider l'intervenant à mener son entretien pour ne rien oublier et ne pas perdre trop de temps. Elle peut permettre de standardiser les entretiens entre intervenants d'une même équipe.

Les conciliations médicamenteuses d'entrée et de sortie servent de support de discussion des modifications médicamenteuses.

Des boîtes de médicaments sont utiles pour s'assurer de la connaissance des traitements par le patient.



Une grille d'évaluation des acquis peut être utilisée et laissée dans le dossier pour preuve de la bonne compréhension de l'importance de l'INR par exemple.

Un dépliant d'information sur le traitement reprend les messages clés à faire passer pendant l'entretien. Conservé par le patient, il pourra le revoir à son retour à domicile. Un dépliant d'information sur les AVK est disponible sur le site de l'ANSM (198). Il sert également de carnet de suivi de l'INR et comporte une carte patient détachable.

Une carte patient à porter sur soi, à montrer à tout professionnel de santé pour avertir du traitement en cours ou en cas d'accident. Les soignants sont ainsi avertis de la prise de traitement. La société européenne de cardiologie met à disposition dans différentes langues, ce type de carte pour les anticoagulants (199).

Une copie de l'ordonnance de sortie, annotée peut être utile pour expliquer l'intérêt de chaque médicament prescrit.

Un plan de traitement personnalisé quotidien reprenant tous les médicaments du patient avec un rappel sur l'indication, la posologie, le mode d'administration et les précautions particulières de chaque molécule. Ce tableau est préférentiellement rempli avec le patient et lui est remis à la fin de l'entretien.

Les coordonnées de la clinique des anticoagulants (CAC) ou des services qui ont des programmes d'éducation thérapeutique adaptés peuvent être transmises aux patients désireux d'aller plus loin dans leur prise en charge, dans le futur proche ou lointain.



IV. Objectifs du travail et méthodologie

IV.1. Rappel du contexte

Nous venons de voir que les AVC sont des pathologies aiguës pouvant être létales ou handicapantes. La prise en charge rapide et spécialisée de la phase aiguë est primordiale. La prévention de la récurrence repose ensuite sur des traitements chroniques. La problématique de l'observance est un enjeu majeur de santé individuelle et publique. D'autant plus que si l'étiologie est cardioembolique, des anticoagulants oraux, qui sont des médicaments à risque, sont prescrits. Ainsi, les pharmaciens cliniciens sont reconnus comme des professionnels pouvant améliorer le processus de soin.

IV.2. Objectifs du travail

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe de pharmaciens cliniciens en Neurosciences du centre hospitalier universitaire de Toulouse. L'objectif principal était la mise en place d'entretien pharmaceutique avec les patients sortant de l'UNV sous anticoagulant oral.

En 2013, les AOD étaient récemment mis sur le marché et deux molécules étaient référencées au sein de notre hôpital. Aussi, notre travail visait à évaluer les pratiques de prescriptions des anticoagulants oraux au sein d'une UNV. D'autre part, nous avons souhaité suivre ces patients par la mise en place d'un registre local en accord les recommandations nationales et internationales de surveillance accrue des patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux (126,200–202). Un tel recueil lors des consultations médicales 1 à 6 mois post-AVC, permettait d'obtenir des données d'utilisation en pratique courante post-AMM.

IV.3. Patients et outils

IV.3.1. Equipe pharmaceutique

L'équipe pharmaceutique du pôle clinique de Neurosciences était composée de deux pharmaciens, deux internes en pharmacie et trois externes en pharmacie. Les services de soins rattachés à ce pôle sont des consultations et hospitalisations de jour et des hospitalisations complètes en neurochirurgie, soins intensifs, neurovasculaire et neuroinflammatoire.

IV.3.2. Patients

Les patients ciblés pour bénéficier d'un entretien pharmaceutique retournaient à domicile avec une prescription d'anticoagulant oral et étaient responsables de l'administration de leur traitement ou si l'administration était assurée par un aidant, la présence de ce dernier était fortement souhaitée lors de l'entretien.

IV.3.3. Recueil de données

Un masque de saisi *via* le logiciel Excel® a été réalisé. Il comportait les informations suivantes :

- 1- Caractéristiques du patient : nom, prénom, date de naissance, poids, clairance de la créatinine calculée avec la formule de Cockcroft et Gault, et dose prescrite ;
- 2- Les détails de l'anticoagulant prescrit : molécule, posologie, indication et motif d'hospitalisation ;
- 3- Date de la consultation de suivi un à six mois après la sortie d'hôpital, présence ou absence de déclaration de pharmacovigilance.

IV.3.4. Documents d'information

Les documents d'information sur les anticoagulants utilisés pour l'entretien et laissés au patient étaient d'une part, le carnet d'information et de suivi pour les AVK disponible sur le site de l'ANSM (198). Ces carnets ont été commandés sur le site du Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESPHARM) par le pharmacien du service en utilisant son code du répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS) (203). D'autre part, les documents d'information des AOD en rapport avec l'indication de prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FANV avec facteurs de risque ont été élaborés par notre service (204). Deux brochures ont été réalisées pour le dabigatran (Figure 19) et le rivaroxaban. Les brochures ont été imprimées sur format A4 et pliées en Z. Une place est prévue sur la première page pour apposer le nom du patient. Tous les points à aborder avec le patient figurent dans ce document et permettaient de standardiser les informations à fournir à chaque patient.

Des cartes de surveillance ont également été données au patient. Ces cartes sont éditées dans des formats de carte bleue, facilement portables par le patient. Il est recommandé que le patient la porte en permanence sur lui selon un plan européen de minimisation du risque (200,201). Elles représentent un résumé du traitement en cours avec au minimum : le nom de la molécule, la posologie, l'indication, les recommandations d'administration et les effets indésirables. Elles peuvent contenir un espace pour écrire les coordonnées des professionnels de santé du patient : médecin traitant, médecin hospitalier, pharmacien. La carte des AVK est comprise dans le carnet AVK. Il suffit d'apposer le nom de l'AVK prescrit sur la carte détachable du carnet d'information et de suivi d'INR des AVK. Les cartes des AOD sont disponibles sur demandes aux laboratoires détenteurs de l'AMM (205).

IV.3.5. Plan de prise

Enfin, un plan d'administration quotidien regroupant tous les traitements du patient était élaboré par le pharmacien et remis au patient lors de l'entretien. Il comportait le nom de la molécule et le nom princeps, la posologie, le moment des prises et le mode d'administration, les précautions d'emploi éventuelles et l'indication.



Principal risque du traitement :

> **Les saignements**

Ce traitement peut être à l'origine de saignements minimes (dents, gencives...), non graves et résolutifs, le plus souvent spontanément.

Parfois des saignements modérés à graves (sang dans les urines, saignements digestifs...) peuvent être observés.

Types de saignements pouvant être observés

Saignements visibles

- Saignement des gencives
- Saignement du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale)
- Apparition de « bleus »
- Présence de sang dans les urines
- Règles anormalement abondantes
- Présence de sang rouge dans les selles ou selles noires
- Vomissements ou crachats sanglants

Saignements internes non visibles

- Fatigue inhabituelle
- Essoufflement anormal
- Pâleur inattendue
- Mal de tête ne cédant pas au traitement
- Malaise

Si vous observez un saignement ne cédant pas, appelez votre médecin et ne prenez pas la prochaine prise.



Conduite à tenir en cas d'urgence :

La survenue d'un saignement extériorisé dans un territoire inhabituel, un saignement ne cédant pas spontanément ou l'apparition d'un signe évocateur d'un saignement interne, doit vous faire conduire à consulter votre médecin traitant rapidement, dans un délai de 12 heures, ou d'appeler le SAMU en composant le 15.

NUMÉROS UTILES

Pour tout renseignement ou doute, contacter le :
Service de neurovasculaire de Purpan
Tél. 05 61 77 23 50

Conception : Unité de neurologie vasculaire, Pôle Neurosciences
Site d'éducation thérapeutique de médecine vasculaire et cardiologie,
Pôle Cardiovasculaire et Métabolique
Pôle Cardiovasculaire de Purpan, Pôle Pharmacie
Équipes pharmaceutiques de Purpan, Pôle Pharmacie
Création graphique : Direction de la Communication
Hôpitaux - Centre de Neurologie de Purpan de Toulouse
© 2013, CHU Toulouse - A. rue Viguerie - TSA 80033 - 31053 Toulouse Cedex 9.

Hôpitaux de Toulouse

Etre soigné, c'est aussi être informé

Le PRADAXA® Dabigatran vous a été prescrit

NOUVEL ANTICOAGULANT par voie orale
dans la prévention secondaire de votre AVC induit par une fibrillation auriculaire.



Nom et prénom du patient :

Code : 403759

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE

Pourquoi vous-a-t-on prescrit ce traitement ?

Vous venez de faire un accident vasculaire cérébral (AVC), qui a été causé par la formation d'un caillot dans votre cœur qui a endommagé votre circulation sanguine.

En fluidifiant votre sang, ce médicament permet d'éviter la formation de nouveaux caillots et vient donc en prévention des accidents vasculaires cérébraux provoqués par l'arythmie cardiaque (fibrillation auriculaire).

Avec ce traitement aucun test biologique de la coagulation n'est nécessaire (et en particulier la surveillance de l'INR est inutile).


Néanmoins, certaines précautions sont à prendre.

Tout oubli de dose diminue l'efficacité du produit.

> **Grossesse et allaitement :**

Ce traitement est incompatible avec la grossesse. Une contraception efficace et adaptée à vos antécédents est indispensable. Si vous pensez être enceinte parlez-en immédiatement à votre médecin. Ce traitement n'est pas autorisé pendant l'allaitement.

On vous a prescrit du PRADAXA® Dabigatran



Posologie et mode d'administration : 2 gélules /j

300 mg par voie orale par jour soit :

- 1 gélule de 150 mg le matin et
- 1 gélule de 150 mg le soir.

Dans certains cas d'insuffisance rénale, votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible : 220 mg par jour soit une gélule de 110 mg, deux fois par jour.

Prendre avec un grand verre d'eau et à heures fixes (8h et 20h par exemple).

Les gélules doivent être avalées entières, vous ne devez en aucun cas les ouvrir.

> **En cas d'oubli**

Jusqu'à 6 heures avant la dose suivante ; prenez la gélule oubliée.

Moins de 6 heures avant la dose suivante ; ne prenez pas la gélule oubliée et conservez l'heure prévue de la prochaine prise.

Ne prenez pas une double dose pour compenser l'oubli.

> **En cas de vomissements**

Immédiat après la prise ; reprenez 1 gélule.

Moins de 2 heures après la prise ; reprenez 1 gélule.

Plus de 2 heures après la prise ; ne reprenez pas de gélule.

Vous pouvez prévenir certains accidents hémorragiques

- De nombreux médicaments interagissent avec les anticoagulants oraux, modifient leur action et peuvent augmenter le risque de saignements. *Vous devez demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament, y compris la phytothérapie (plantes, tisane...).*
- Exemples : Aspirine, anti-inflammatoires, traitements contre les mycoses (ovules, crèmes...).
- Vous pouvez pratiquer une activité physique régulière (marche, natation, course à pied...).
- Évitez les sports violents ou à risque de chutes (sports extrêmes, VTT, équitation...).
- Évitez les injections intramusculaires et les infiltrations.
- Signalez systématiquement aux professionnels de santé la prise de traitement anticoagulant, en montrant la carte qui vous a été remise que vous devez toujours garder sur vous. Elle précise le type d'anticoagulant que vous prenez.

Vous pouvez avoir une alimentation normale.

Figure 19 : Brochure d'information dabigatran

Source : (204)

IV.4. Méthodologie

IV.4.1. Analyse pharmaceutique des ordonnances hospitalières

Les prescriptions hospitalières étaient effectuées avec le logiciel d'aide à la prescription, Orbis®, édité par Agfa Healthcare et certifié par la HAS (206). L'analyse des ordonnances était effectuée depuis la pharmacie ou dans les services de soins, par les internes en pharmacie et/ou les pharmaciens. L'analyse réalisée était de niveau 3 suivant les recommandations de la Société Française de Pharmacie Clinique, publiées en 2012 (Annexe 6) (207,208). Le logiciel Orbis® comporte le dossier patient informatisé (DPI) accessible par l'équipe pharmaceutique ainsi que les résultats de biologie. Ces accès permettaient l'analyse des prescriptions en tenant compte des antécédents et du contexte clinicobiologique. Une analyse de chaque médicament était effectuée : indication, posologie, rythme de prise, suivi clinique et biologique. Ces analyses s'appuyaient sur les résumés des caractéristiques du produit avec le Vidal Hoptimal. Les interactions médicamenteuses potentielles étaient recherchées grâce à différents outils tels que les publications du centre régional de pharmacovigilance, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (209) et les outils d'analyse d'interactions sur le Thériaque et le Vidal en ligne.

Les prescriptions étaient analysées informatiquement et les interventions pharmaceutiques étaient enregistrées dans le logiciel Orbis®. Les questions, remarques et interventions étaient transmises au prescripteur oralement dans le service ou à défaut par téléphone. Les acceptations et refus des interventions pharmaceutiques étaient enregistrées sur Orbis®. Les interventions pharmaceutiques sont codifiées comme décrits dans le modèle de la Société Française de Pharmacie Clinique édité en 2004 (Annexe 7).

IV.4.2. Conciliation médicamenteuse de sortie

La conciliation médicamenteuse de sortie consiste en la revue des traitements en sortie d'hospitalisation. Cette activité pharmaceutique au sein de l'UNV de Toulouse a été décrite plus précisément dans une thèse en 2014 (210). La conciliation de sortie était comparée avec la conciliation d'entrée et elle comportait les éventuelles modifications décidées en cours d'hospitalisation. Plusieurs points de l'ordonnance de sortie étaient contrôlés afin d'intercepter des « problèmes liés aux médicaments » :

- Ecart inexpliqué entre ordonnance d'entrée, d'hospitalisation et de sortie : Si des modifications ont eu lieu en cours d'hospitalisation pour des raisons de disponibilité au livret thérapeutique de l'hôpital et que ces traitements sont inchangés, les médicaments dans la conciliation d'entrée doivent être repris dans l'ordonnance de sortie.
- Reprise des traitements présents à l'entrée suspendus le temps de l'hospitalisation pendant la phase aiguë de la pathologie, mais dont l'indication était toujours justifiée.
- Le retrait des médicaments n'étant plus indiqués après réévaluation pendant l'hospitalisation et/ou remplacés par une autre spécialité.

Lors de l'entretien pharmaceutique, l'ordonnance de sortie pouvait servir de support de discussion avec le patient qui pouvait lui-même observer les différences, les questionner ou les expliquer.

IV.4.3. Entretien pharmaceutique

Les entretiens pharmaceutiques étaient effectués par les internes en pharmacie ou les pharmaciens. La durée des entretiens était comprise entre 20 et 30 minutes. Au début de chaque semestre d'internes, les pharmaciens forment les internes à la conduite de ces entretiens en réalisant plusieurs entretiens en présence de l'interne. Ensuite, un interne effectue des entretiens en présence d'un pharmacien qui apporte son avis et conseils sur le contenu et l'attitude globale. Les internes sont ensuite autonomes.

Le premier temps consistait à écouter le patient qui relatait les événements l'ayant conduit à l'hôpital et expliquait son traitement. Cela permettait de savoir ce que le patient avait déjà compris pour insister sur les points restés flous ensuite.

Le second temps de l'entretien consistait à donner les informations manquantes au patient et répondre aux questions de ce dernier. La fiche d'information servait de fil conducteur à l'entretien pour ne pas omettre d'informations.

Enfin, le troisième temps de l'entretien servait à résumer. En principe, il était demandé au patient de récapituler, ou bien de répondre à des questions ciblées pour qu'il revoie les points essentiels. Ensuite, tous les traitements de sortie étaient passés en revue avec le patient tout en réalisant un plan de prise avec lui si nécessaire. Cela permettait d'aborder la question de l'observance et de discuter des solutions possibles pour surmonter les éventuelles difficultés, telle que :

- Les oublis de prise : pour une personne jeune ou plus âgée mais « connectée » : il était proposé de télécharger une application téléphonique qui rappelle le moment des prises. Pour une personne plus âgée, un pillulier peut faciliter les prises. L'utilisation d'un réveil ou d'une montre qui sonne, ou d'un calendrier sont d'autres solutions qui ont été évoquées.
- Les déplacements : une boîte à médicament(s) peut être emportée avec la ou les dose(s) requise(s).

IV.4.4. Registre de patients sous anticoagulant oral

Les pharmaciens cliniciens ont tenu un registre de patients pour lesquels un traitement par AOD a été instauré (204). Ceci a été mis en place dans le cadre du plan de gestion des risques de ces nouveaux anticoagulants oraux (200,201). Ce registre était destiné à effectuer un suivi des effets indésirables graves ou non, l'efficacité du traitement et à évaluer l'observance (204). Cela permettait un suivi de pharmacovigilance rapproché, afin d'agir vite si un nombre de déclarations anormalement élevé était révélé. Par ailleurs, les effets indésirables qui n'auraient pas été mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit sont ainsi suivis et relevés. Les patients sous AVK ont également été inclus dans le registre à titre comparatif.

Après l'entretien pharmaceutique, ce registre était rempli avec les caractéristiques du patient grâce au DPI. A la sortie du patient, un rendez-vous de consultation de suivi avec le neurologue était planifié si le patient habite la région et s'il souhaitait revenir au CHU. Cette



date était notée dans le registre. Les patients revus en consultation de suivi hors du CHU n'ont pas été suivis.

IV.4.5. Consultation neurologique de suivi

Un à six mois après instauration ou changement d'anticoagulant oral, les patients ont systématiquement une consultation de suivi selon les recommandations des sociétés savantes (126,202). Au cours de cette consultation, les neurologues évaluent plusieurs points du traitement et notamment la tolérance l'efficacité et l'observance (Tableau 20). Un compte rendu était rédigé par le médecin et enregistré dans le DPI. Les pharmaciens cliniciens accédaient à ce compte rendu afin de noter dans le registre les données de compliance, la survenue d'événement thromboembolique et d'effets indésirables non graves et graves ayant requis une déclaration de pharmacovigilance. Dans ce dernier cas, la date de survenue a été notée.

Tableau 20 : Checklist de la consultation de suivi des patients atteints de FA sous anticoagulant oral
Source : (202)

	Interval	Comments
1. Compliance	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> • Instruct patient to bring remaining medication: note and calculate average adherence • Re-educate on importance of strict intake schedule • Inform about compliance aids (special boxes; smartphone applications; ...)
2. Thrombo-embolism	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic circulation (TIA, stroke, peripheral) • Pulmonary circulation
3. Bleeding	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> • 'Nuisance' bleeding: preventive measures possible? (PPI; haemorrhoidectomy; ...). Motivate patient to diligently continue anticoagulation • Bleeding with impact on quality-of-life or with risk: prevention possible? Need for revision of anticoagulation indication or dose?
4. Other side effects	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> • Carefully assess relation with NOAC: decide for continuation (and motivate), temporary cessation (with bridging), or change of anticoagulant drug.
5. Co-medications	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription drugs; over-the-counter drugs (see Section 4) • Careful interval history: also temporary use can be risk!
6. Blood sampling	Yearly 6 monthly 3 monthly On indication	<ul style="list-style-type: none"> • Haemoglobin, renal and liver function • Renal function if CrCl 30–60 ml/min, or if on dabigatran and >75 years or fragile • If CrCl 15–30 ml/min • If intercurring condition that may impact renal or hepatic function

TIA, transient ischaemic attack; PPI, proton pump inhibitor; CrCl, creatinine clearance (preferably measured by the Cockcroft method).

V. Résultats

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans une revue internationale, *International Journal of Current Research*.

Title :

Knowledge from a registry of oral anticoagulant prescriptions kept by clinical pharmacists in a neurovascular care unit: Neurologist practices and the way pharmacists can secure prescriptions

Authors :

Sonia Caroline Sorli, Pauline Calvet, Philippe Cestac, Jean-Francois Albucher, François Chollet and Charlotte Rouzaud-Laborde

Abstract:

Two classes of oral anticoagulant (OAC) are available to reduce the risk of ischemic stroke: vitamin K antagonists (VKA) and direct oral anticoagulants (DOA). Our goals were to evaluate current prescription practices in a neurovascular care unit (NCU), to inform discharged patients on their drug and to follow them up. A registry of 124 patients with an OAC prescription, was kept by our clinical pharmacist team. Indications were analysed and patients got a pharmaceutical interview whenever possible. Several months later, pharmacists recorded benefice, adverse event and patient observance from the patient follow up consultation with a neurologist. Stroke upon atrial fibrillation mainly occurred (69%) and DOA were mainly prescribed (79%). Most of the patients (73%) were informed on their treatment before leaving. The registry allowed to follow 72% patients and showed an overall compliance (98%) and few thrombotic relapses (3%) or adverse effects (10%). Our registry showed that DOA prescription is significantly chosen over VKA for patients with stroke upon atrial fibrillation. Moreover, accompanying prescription of risky drugs, such as OAC, by clinical pharmacists, with personalised information prior to discharge, is feasible, likely contributing to increase patient adherence and safety of their treatment.

Available on : <http://www.journalcra.com/sites/default/files/11128.pdf>





ISSN: 0975-833X

RESEARCH ARTICLE

KNOWLEDGE FROM A REGISTRY OF ORAL ANTICOAGULANT PRESCRIPTIONS KEPT BY CLINICAL PHARMACISTS IN A NEUROVASCULAR CARE UNIT: NEUROLOGIST PRACTICES AND THE WAY PHARMACISTS CAN SECURE PRESCRIPTIONS

*¹Sonia Caroline Sorli, ¹Pauline Calvet, ^{1,2,3}Philippe Cestac, ⁴Jean-Francois Albucher, ^{4,5,6}François Chollet and ^{1,3,7}Charlotte Rouzaud-Laborde

¹Pharmacy Department, University Health Center of Toulouse, France

²INSERM UMR 1027, Epidemiologic and Public Health Analyses, Toulouse, France

³Faculty of Pharmacy, Paul Sabatier University of Toulouse, France

⁴Neurovascular Department, University Health Centre of Toulouse, France

⁵Institute of Neurosciences, Toulouse, France

⁶Faculty of Medicine, Paul Sabatier University of Toulouse, France

⁷INSERM, Metabolic and Cardiovascular Disease Institute, Toulouse, France

ARTICLE INFO

Article History:

Received 14th October, 2015

Received in revised form

20th November, 2015

Accepted 25th December, 2015

Published online 31st January, 2016

Key words:

Atrial fibrillation,
Stroke,
Oral anti-coagulant,
Patient education,
Clinical pharmacist.

ABSTRACT

Two classes of oral anti-coagulant (OAC) are available to reduce the risk of ischemic stroke: vitamin K antagonists (VKA) and direct oral anti-coagulants (DOA). Our goals were to evaluate current prescription practices in a neurovascular care unit (NCU), to inform discharged patients on their drug and to follow them up. A registry of 124 patients with an OAC prescription, was kept by our clinical pharmacist team. Indications were analysed and patients got a pharmaceutical interview whenever possible. Several months later, pharmacists recorded benefice, adverse event and patient observance from the patient follow up consultation with a neurologist. Stroke upon atrial fibrillation mainly occurred (69%) and DOA were mainly prescribed (79%). Most of the patients (73%) were informed on their treatment before leaving. The registry allowed to follow 72% patients and showed an overall compliance (98%) and few thrombotic relapses (3%) or adverse effects (10%). Our registry showed that DOA prescription is significantly chosen over VKA for patients with stroke upon atrial fibrillation. Moreover, accompanying prescription of risky drugs, such as OAC, by clinical pharmacists, with personalised information prior to discharge, is feasible, likely contributing to increase patient adherence and safety of their treatment.

Copyright © 2016 Sonia Caroline Sorli et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Sonia Caroline Sorli, Pauline Calvet, Philippe Cestac, Jean-Francois Albucher, François Chollet and Charlotte Rouzaud-Laborde, 2016. "Knowledge from a registry of oral anticoagulant prescriptions kept by clinical pharmacists in a neurovascular care unit: Neurologist practices and the way pharmacists can secure prescriptions", *International Journal of Current Research*, 8, (01), 25339-25345.

INTRODUCTION

Neurovascular care units (NCU) are known to improve patient recovery from stroke (Drake et al., 1973; Rudd et al., 2005). Stroke management includes complication prevention and diagnosis to define the best treatment. Essentially, strokes have an ischemic or a haemorrhagic aetiology, occurring at a ratio of 9 to 1, respectively. The aetiological diagnosis leads to a specific medication to prevent recurrence. Arterial thromboembolic events are prevented by the use of oral anticoagulants (OAC).

*Corresponding author: Sonia Caroline Sorli,
Pharmacy Department, University Health Center of Toulouse, France.

Atrial fibrillation (AF) is a very common heart dysrhythmia and highly generator of embolic event leading to severe blood clot events such as stroke. After a first stroke and the aetiology of AF established, anticoagulants are promptly introduced. Reference oral molecules used to be vitamin K antagonists (VKA): acenocoumarol, warfarine and fluidione. Recently, a new family of direct oral anti-coagulants (DOA) have emerged, including dabigatran, rivaroxaban and apixaban (Connolly et al., 2009; Patel et al., 2011; Granger et al., 2011). Oral anticoagulant molecules have demonstrated effectiveness in the prevention of thromboembolic events (Cove et Hylek, 2013). However, it is commonly accepted that patients have to collaborate with medics and paramedics in order to prevent severe side effects, especially haemorrhage, from his therapy



(Christensen et Lundh 2013; Heidebuchel et al., 2015). This new family of DOA obtained market authorisation five years ago in France and have been progressively all referenced in our hospital. Because of apparent advantages of the new DOA family compared to VKA, regarding food and drug interaction, therapeutic index and, more particularly, a lower risk of brain haemorrhage, physicians adopted rapidly these new molecules. This was suggested by the massive increasing sale of DOA from 1 million in 2009 to 117 million in 2013 of defined daily dose in France (ANSM, 2015). However, the bleeding risk remains present and little has been reported about the medical prescription practices. Moreover, no specific antidote is yet available. As previously reported, caution regarding the prescription should be taken and a follow up of the benefic and adverse effects is needed (Heidebuchel et al. 2015). We also believe that the pharmaceutical team can participate to these objectives.

In this study, current OAC prescription practices in a NCU were evaluated by keeping a registry of indication, patient age, renal function and whether prior treatment by OAC was taken or not. We also intended to tackle discharged patients with an OAC prescription to give them specific information by clinical pharmacists in order to increase patient compliance and therapeutic security. Then, we followed adverse effects, thrombotic relapses and patient compliance.

MATERIALS AND METHODS

Population sample

The present prospective study was conducted through an 18 months period of time, from January 2nd, 2013 until July 18th, 2014 in a 26 beds-NCU. A hundred and twenty four patients had an OAC prescription during this study. This work has been approved by our institutional review board.

OAC available in the drug reference list of our hospital

All VKA molecules available on the market are referenced in our hospital since at least 2010. However, acenocoumarol, which is the least used in France, was absent from the prescriptions of the NCU in this study. Among the DOA molecules, only dabigatran and rivaroxaban were present in the drug references list of our hospital at the time of our study. Therefore, apixaban, which was referenced in our hospital in June 2014, was missing from this study.

Prescription analysis

The pharmaceutical team is in charge of the analysis of hospital prescriptions. The information system used in our hospital is Orbis® (Agfa Healthcare). Orbis software contains many interfaces among which, the pharmaceutical validation of prescriptions and the electronic patient records (EPR), including medical letters and biological results. The Table 1 synthesises the required posology of OAC depending on patient age and renal function. The creatinine clearance was estimated using the equation of Cockcroft and Gault (Cockcroft et Gault 1976).

Patient counselling

At discharge, patients with OAC treatment were given an interview with a clinical pharmacist of approximately thirty minutes reviewing their medication: indication, proper use and awareness of the bleeding risk and how to prevent and identify a potential bleeding and advices on self-medication because of drug interaction. Educational materials used were (i) a patient information leaflet and (ii) a patient alert card specific of the prescribed OAC. The VKA notebook given can be viewed in a report from the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) (ANSM, 2015). Specific rivaroxaban and dabigatran leaflets in the secondary prevention of stroke in patients with non-valvular AF were made by pharmaceutical and medical teams and were previously described (Cyrus et al. 2015).

Patient follow-up

We kept records of OAC prescriptions in a patient registry. We recorded (i) the indication, (ii) whether it was a first or an on-going prescription of OAC, (iii) whether a switch of molecule took place during hospitalisation and (iv) whether they benefited a medication review with a pharmacist. Generally, a routine medical consultation with a neurologist was planned 1 to 6 months afterwards. The physician ensured tolerance and efficiency of the OAC treatment, as well as patient compliance and then, he decided to pursue or not the prescription. We used the Orbis® software and looked into the medical report of this consultation to fill in our follow up registry with four items: (i) serious adverse effect, (ii) non-serious adverse effect, (iii) thrombotic relapse and (iv) compliance. Serious side effects and thrombotic relapses were known from hospitalisation or medical files. Patients themselves reported non-serious side effects and compliance, which could only be objectively verified if VKA was taken using their INR results.

Statistical analyses

Means were calculated \pm standard error of the mean (sem) using the GraphPad Prism® software. Proportions were compared using the Chi-2 squared test as appropriate (effective population size >5) or using the Fisher's Exact Test (effective population sample <5) using Biostatistical on line R software approved by INSERM accessed on Biostat TGV. Results were considered significantly different if $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), or $p < 0.001$ (***).

RESULTS

Population characterisation

The studied population sample consisted in 124 patients (Table 2). We registered the leading cause of hospital admissions and the corresponding indication of OAC prescription (Table 3). As expected in a NCU, most patients were treated for cardioembolic stroke prevention (78%), while 22% patients were treated for a thrombotic event whether the consequence was a stroke or not. AF was the first cardiac cause of stroke (68%). Cardiac genetic defect (atrial septum abnormalities, interauricular communication and ventricular aneurysm) was

the second cause of stroke representing 5% of all indications. Of note, four patients were on OAC for a stroke upon AF, but were hospitalised for another reason: epileptic crisis (x 2), risperidone intolerance and anxiety. Three of them were on DOA and were not switched to another OAC. However, the fourth patient who came for lack of compliance regarding his anti-epileptic treatment was switched from VKA to DOA in order to increase patient observance (not shown).

Prescription analysis

In order to analyse neurologist practices in our NCU, distribution of the OAC class prescription was analysed. DOA were significantly more prescribed than VKA and accounted for 64% of the total OAC prescriptions (Fig. 1A). Dabigatran and rivaroxaban were the two molecules the most prescribed (32% each) (Fig. 1B). A quarter of the prescriptions was in favour of fluindione (25%) and warfarine represented 10% of prescriptions. The only indication of dabigatran was the prevention of stroke in non-valvular AF patients. Rivaroxaban was also used in the treatment of deep vein thrombosis (DVT) for 6 out of 9 patients. Within the VKA family, fluindione was 2.5 times more prescribed than warfarine (Fig. 1B).

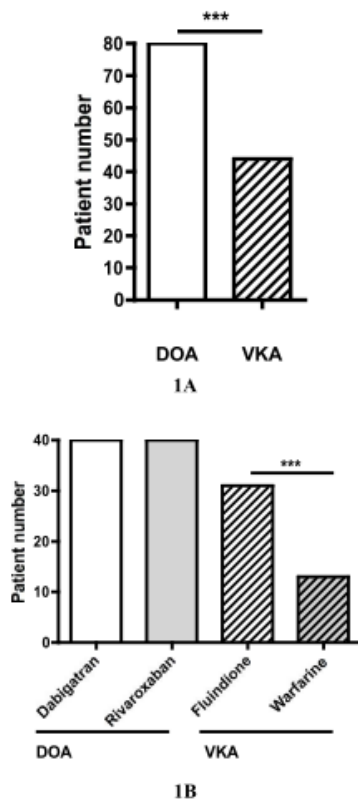


Figure 1. Distribution of oral anti-coagulant prescriptions in the neurovascular care unit. 1A. Distribution of oral anti-coagulant classes prescriptions: direct oral anti-coagulant (DOA) and vitamin K antagonists (VKA). **1B.** Distribution of the four oral anticoagulants prescribed in the neurovascular care unit among the population sample.

VKA were prescribed essentially when the stroke aetiology was different from a stroke in non-valvular AF patient, such as other than AF cardioembolic cause, occlusion following artery dissection and cerebral thrombophlebitis (not shown). Eighty percent of patients underwent a primo-prescription of OAC, whereas 20% of patients (n=26) had a thrombotic event while on OAC or anti-platelet medication (Table 4). No switch was made in seven cases where treatment was appropriate and no alternative could be suggested even with a low INR. These patients were reminded the importance of following their treatment by physicians but also by our pharmaceutical team. For one patient, aspirin was added to dabigatran. When previous treatment was considered to be inefficient a switch was made (n=19). In one case, aspirin was co-prescribed with a VKA. Strikingly, the major switch observed was from VKA to DOA for people with stroke upon AF, whether the INR was in the correct window or not (11 out of 21). Of note, in some cases, a VKA was preferred for a specific reason, such as patient refusal to be on DOA, absence of antidote or necessity to follow efficiency (not shown).

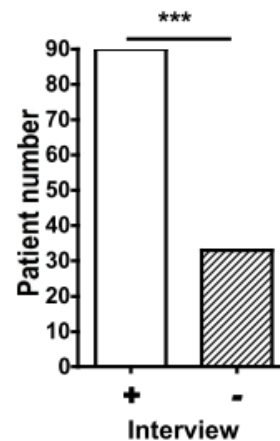


Figure 2. Patients informed or not on the oral anti-coagulant treatment before leaving hospital. Patients had an interview with a pharmacist (+: n = 90) or not (-: n = 34). Distribution of the 34 patients who were not informed before leaving was as followed: 17 patients were out of the care unit, 16 patients were cognitively impaired and one patient refused to discuss with a pharmacist.

While VKA dosage depends on INR, DOA dosage needs to be adapted to patient age and renal function. Hence, our clinical pharmaceutical team validated that DOA posology was in agreement with recommendations summarised in Table 1 (not shown). In few cases, patients received a lower or a higher dose than the recommended dose. Neurologists prescribed a lower posology when they estimated that patient was at higher risk of side effects such as bleeding transformation of stroke leading to a cerebral haemorrhage. On the other side, when physicians gave a higher posology, they also gave a prescription of blood creatinine measurement to ensure that their renal function would promptly recover. In both cases, posology adaptation took place one month later. At last, in agreement with a contraindication of DOA in case of severe renal insufficiency, VKA were prescribed to patients with creatinine clearance below 30 mL.min⁻¹.

Table 1. Posology recommendations for two direct oral anti-coagulant molecules and vitamin K antagonists according to patient age and renal function

Characteristic	DOA		VKA
	Dabigatran	Rivaroxaban	
Age			
< 75 years	150 mg bid	20mg qd	Authorised
> 75 years	110-150 mg bid	20mg qd	Caution
> 80 years	110 mg bid	20mg qd	Caution
Creatinine clearance			
> 50 mL.min ⁻¹	150 mg bid	20 mg qd	Authorised
30- 49 mL.min ⁻¹	110 mg bid	15 mg qd	Authorised
15- 29 mL.min ⁻¹	Contraindicated	15 mg qd	Authorised
< 15 mL.min ⁻¹	Contraindicated	Not recommended	Caution

DOA, direct oral anti-coagulant; VKA, vitamin K antagonists.

Table 2. Population sample characterisation

Population characteristics n = 124	
Male, n (%)	66 (53)
Mean ± sem. age, yr	73 ± 7.8
Mean ± sem. creatinine clearance, mL.min ⁻¹	77 ± 25

sem, standard error of the mean.

Table 3. Indication for the prescribed oral anti-coagulants in the neurovascular care unit

Indication	No. (%) Patients
Stroke upon atrial fibrillation	85 (68)
First prescription	59
Recurrent stroke while on OAC	19
Stroke while on aspirin	2
Other hospitalisation reason	4
Primary prevention of stroke	1
Other cardioemboligen-caused stroke	12 (10)
PFO-ASA	4
Interauricular communication (PFO)	1
Ventricular aneurysm	1
Cardiac insufficiency	5
Undetermined	1
Venous thromboembolism	15 (12)
Cerebral thrombophlebitis	6
Deep vein thrombosis	9
Artery dissection-caused stroke	7 (6)
Carotid artery dissection	4
Cervical artery dissection	2
Aortic artery dissection	1
Other cause of stroke	5 (4)
Hypertensive thrombotic microangiopathies	1
Dissecting aneurysm of basilar artery	1
Thrombosis on an intracerebral aneurysm-embolised coil	1
Atherothrombosis plaque with mobile intra-aortic debris	1
Uncertain aetiology	1

OAC, oral anti-coagulant; PFO-ASA, patent foramen ovale (PFO) and atrial septal aneurysm (ASA).

Table 4. Therapeutic decision made for patient with cerebral stroke while on oral anti-coagulant or anti-platelet treatment

Primary indication	Prescription change	Observations	No. Patients	
Stroke upon AF (n=21)	No switch of OAC (n=5)	Rivaroxaban	2	
		Dabigatran: baby aspirin added	1	
		Fluindione: INR was below the target window (one had a prosthetic valve)	2	
		Rivaroxaban /Dabigatran: rivaroxaban was not efficient	1	
		INR within the target value: VKA was not efficient	6	
	Switch VKA /DOA (n=11)	Switch DOA /VKA (n=2)	Low INR (n=4) or compliance problem (n=1) to increase the therapeutic index	5
			Stroke upon AF: DOA was not efficient	1
		Switch aspirin / DOA (n=2)	Stroke upon AF: DOA was not efficient + atheroma context	1
			Patient did not tolerate VKA and was only on aspirin	1
			Recurrent stroke	1
Other cause of stroke (n=4)	No switch of VKA (n=1)	Fluindione: hypertensive thrombotic microangiopathies: INR was low	1	
		Dissecting aneurysm of basilar artery	1	
	Aspirin / VKA switch (n=2)	Uncertain aetiology	1	
		Thrombosis on an intracerebral aneurysm-embolised coil	1	
VTE (n=1)	No switch of VKA (n=1)	Fluindione: cancer aetiology	1	

AF, atrial fibrillation; DOA, direct oral anti-coagulant; INR, international normalised ratio; OAC, oral anti-coagulant; VKA, vitamin K antagonists; VTE, Venous thromboembolism.

Table 5. Patient on oral anti-coagulant follow-up

Follow up	No. (%) patients		VKA vs. DOA P Value	No. (%) total Patients (n=89)
	VKA (n = 34)	DOA (n = 55)		
Serious adverse effect ^a	0 (0)	2 (3.64)	0.522	2 (2)
Non serious adverse effect ^b	0 (0)	9 (16.36)	0.012	9 (10)
Thrombotic relapse	2 (5.88)	1 (1.81)	0.555	3 (3)
Compliance	33 (97.06)	54 (98.18)	1	87 (98)

DOA, direct oral anti-coagulant; VKA, vitamin K antagonist.

^aSerious adverse effects were: subarachnoid haemorrhage and menorrhagia.

^bNon serious adverse effects were: five minor bleeding, two gastrointestinal symptoms, one bad tolerance and one diminution of the prothrombin time.

Pharmaceutical interview and OAC registry

In order to ensure patient adherence and safety of their medical treatment, our clinical pharmaceutical team seeks to inform outgoing patients on the changes in their medication. As shown in Figure 2, we managed to inform 73% of patients leaving the NCU with an AOC prescription. Therefore, we investigated why more than a quarter of outgoing patients (27%) could not have an educational interview. Among the 34 patients not seen, (i) 17 patients (50%) were missed because of time schedule problems, e.g. they had already gone home or were undergoing an exam, representing 14% of total patients; (ii) 16 patients (48%) would not understand us for cognitive or language reasons and (iii) one person (2%) refused the interview (not shown). Outgoing patients had a systematic follow up appointment with a neurologist 1 to 6 months after hospitalisation. This consultation was important especially when it was a first prescription of OAC or if a switch among the OAC classes was made. Eighty-nine patients came back to the hospital for this appointment or were hospitalised again. We looked into the medical letter in their EPR to note tolerance, efficiency and global observance (Table 5). Firstly, a serious bleeding occurred for 2 patients under DOA and none was observed for patients under VKA. For the first patient who presented a subarachnoid haemorrhage, it appeared that it was due to a haemorrhagic conversion of ischemic stroke and a DOA introduction done too early. The DOA was stopped, and reintroduced a few days later, when safer. For the second patient, menorrhagia with a drop of haemoglobin concentration occurred. A uterus fibroma was diagnosed and surgically removed, after which the patient was prescribed the same DOA medication. Secondly, non-serious adverse effects were reported in the DOA group only and accounted for 16% within the DOA group. Among these side effects, 5 out of 9 were minor bleeding, which did not lead to discontinuation of therapy. Other side effects were: digestive troubles (n=2), bad tolerance and a diminution of the prothrombin time. A switch to VKA was made in the last 2 cases.

Treatment inefficiency, illustrated by a thrombotic relapse, was monitored in 3 patients: 2 under VKA and 1 under DOA. One patient under VKA had regular thrombotic recurrence because of a vertebrobasilar dolichoectasia. An uncontrolled INR was found to be the cause for stroke recurrence for the other patient. He was then switched from fluindione to warfarine, which has a longer half-life time. The third patient had another stroke, because its DOA had been stopped for a prostate surgery and had never been restarted afterwards. At last, overall compliance was reported, with only two patients stating difficulties to be compliant (regardless the type of OAC).

DISCUSSION

The two classes of OAC share indications, which are (i) primary or secondary stroke prevention in patient with risk factors such as non valvular AF and (ii) treatment of VTE. Although there is no recommendation to choose DOA over VKA, our study shows that DOA were preferred by neurologists in both indications. These medical practices are supported by previous findings showing that DOA and VKA have the same bleeding profile side effects in patient with AF, but DOA appear to be easier to use for a lifespan treatment (O'Dell, Igawa, et Hsin 2012). Similarly, DOA seemed to be more convenient with a safer bleeding risk for the treatment of DVT (Wu *et al.*, 2014; van Es *et al.*, 2014). Patients who had cardioembolic stroke, but a prosthetic valve or no AF, were not eligible for DOA and received a VKA prescription. Indeed, these latter conditions have not been tested in DOA clinical trials, probably because they are less frequent. However, it has been established that patients with heart prothesis valve should not be given a DOA over a VKA (Eikelboom *et al.*, 2013).

Despite the cost of an INR follow up with VKA, DOA tend to be more cost-effective than VKA because of the renal function monitoring, but most importantly of their price itself (Freeman *et al.*, 2011). However, considering the fewer major bleeding risks with DOA, these two classes of OAC have to be evaluated during an extra several years in order to get a better idea of their pharmaco-economic impact. Dabigatran and rivaroxaban were equally prescribed over the studied time period, suggesting that neurologists favoured none of them. However, only rivaroxaban was prescribed to treat DVT because it is reimbursed by the French social security, whereas dabigatran is not yet reimbursed (Haute Autorité de Santé, 2015; EINSTEIN Investigators *et al.*, 2010). Of note, apixaban is referenced in our hospital since June 2014. This molecule is now prescribed in the NCU at first or second intention for older people or with low weight or with atherosclerosis plaques (data not shown). These prescriptions are in agreement with Harenberg and colleagues who reported *via* a meta-analysis that apixaban and dabigatran may offer the best benefit-risk balance for stroke prevention in non-valvular AF patients (Harenberg *et al.*, 2012). Between VKA molecules, fluindione was more prescribed than warfarine, even if warfarine could be easier to equilibrate because of its longer half-life time: 35 to 45 hours *versus* 31 hours for fluindione. These proportions correlates with general French practices, since fluindione was 6 times more prescribed than warfarine in 2013 (ANSM, 2015).

Among 20% of recorded patients who had a stroke while on anti-coagulant or anti-platelet therapy, different switches were

adopted. The observed therapeutic options matched to those previously described (Touzé and Ciocanu 2014). When a non-valvular AF caused the stroke, a majority of switch from VKA and from aspirin to DOA was observed (13 patients out of 18 e.g. 72%). Actually, a meta-analysis demonstrated that the overall major bleeding was slightly reduced with DOA, compared to VKA, and most importantly, DOA exposed to a significantly lower risk of intracranial haemorrhage (Connolly et al., 2009; Patel et al., 2011; Ruff et al., 2014). Moreover, a French registry, including 17410 patients on VKA who were switched or not to a DOA molecule, reported no increase in major bleeding or in ischemic stroke in patients switched to a DOA compared to patients maintained on VKA during the 10-months period of follow up (Bouillon et al., 2015). These results support the safety and efficacy of a DOA switch in real-world conditions. At present, no recommendation on the therapeutic attitude has been published, since the molecule choice depends on the clinical context. Importantly, it has been pointed out that patient education in case of weak observance could be the key for continuation more successfully (Christensen et al. 2013; Heidbuchel et al., 2015). Moreover, the ageing population found in the NCU means that patients could have various pathologies with corresponding multi drug treatments. Therefore, clinical pharmacists in NCU help verify drug dosage adaptation and potential drug interaction. Moreover, patients welcomed our team to explain their medications, helping to increase compliance and drug safety and efficiency.

Two major bleeding occurred in the DOA population during the time period of follow up and none in the VKA group. However, our sample of 89 followed up patients is too small to make any meaningful comparison and we have to look into specific patient cases. For two patients, their OAC treatment was pursued after the bleeding aetiology being under control (haemorrhagic conversion of ischemic stroke and uterus fibroma). Actually, no difference in major bleeding occurrence between patients on VKA or DOA has been reported in the literature in real-world conditions. Indeed, a recent and comprehensive pharmacovigilance study followed severe haemorrhage incidence in patients taking rivaroxaban (Tamayo et al., 2015). Consistently with the ROCKET essay (Patel et al. 2011), Tamayo and colleagues showed, that older patients or with comorbidity, were more likely to develop a major bleeding. Moreover, in a German registry of 1776 patients with AF on rivaroxaban, major bleeding occurred in proportion that was not higher than that reported with VKA (Beyer-Westendorf et al., 2014). From our study, it appeared that patients in the DOA group reported more minor side effects than the VKA group. Two side effects led to a switch of therapy, reminding the importance of having a large drug panel convenient for all particular patients. Yet, no difference in (Patel et al., 2011) or less (Connolly et al., 2009) major and minor bleedings were reported with rivaroxaban and dabigatran, respectively, compared to warfarin. These discrepancies with the RE-LY and ROCKET investigations are probably due to our small population sample and shorter studied time period. Also, fluindione was the most prescribed VKA in the NCU studied. As reported in the literature (Connolly et al. 2009), we found that patients under dabigatran were more exposed to gastrointestinal symptoms.

Three thrombotic relapses occurred between the 89 followed-up patients under anti-coagulant treatment. One patient had a highly pro-thrombotic pathology, vertebrobasilar dolichoectasia, while another patient had an INR below the therapeutic window. In the third case, DOA was actually not taken because its prescription had not been restarted after prostate surgery. A better efficiency was previously reported when using dabigatran (Connolly et al., 2009) or rivaroxaban (Patel et al., 2011), compared to warfarin. Although the difference was not significant and fluindione was more used than warfarine in the VKA group, our findings tend to confirm these results. This difference between the two classes may be due to difficulties in equilibrating INR for certain patients.

Our study highlights some known problems: (i) regarding VKA: the difficulty to get the INR in the therapeutic window and (ii) regarding the DOA: the minor side effects seemed to be more important than for VKA and (iii) the problem of coordinating properly patient care, such as for old patients being treated for several pathologies and the resulting omission of one treatment. Moreover, our study revealed neurologist practices in a NCU, regarding the use of the new OAC class, DOA. Although patient education of these critical drugs remains essential and pharmacists contribute to it, they are not present enough in care units, leaving too many patients not informed. Our work is in line with national and European recommendations to keep a close watch on major bleeding risk in patients receiving a new prescription of OAC. Though our registry was limited in time and case numbers, it still lights up real-world conditions of clinical practices, and show how clinical pharmacists can help securing OAC prescriptions.

REFERENCES

- ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2015. « Les anticoagulants en France : Etudes et surveillance ». http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril-2014.pdf. Accessed on 2015 September 16.
- Beyer-Westendorf, J., Förster, K., Pannach, S., Ebertz, F., Gelbricht, V., Thieme, C., Michalski, F., et al. 2014. « Rates, Management, and Outcome of Rivaroxaban Bleeding in Daily Care: Results from the Dresden NOAC Registry ». *Blood* 124 (6): 955–62.
- Bouillon, K., Bertrand, M., Maura, G., Blotière, P.-O., Ricordeau, P., and Zureik, M. 2015. « Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolism in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Either Maintained on a Vitamin K Antagonist or Switched to a Non-Vitamin K-Antagonist Oral Anticoagulant: A Retrospective, Matched-Cohort Study ». *The Lancet Haematology* 2 (4): e150-59.
- Christensen, M. and Lundh, A. 2013. « Medication Review in Hospitalised Patients to Reduce Morbidity and Mortality ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD008986.
- Cockcroft, D. W., and M. H. Gault. 1976. « Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine ». *Nephron* 16 (1): 31-41.
- Connolly, S.J., Ezekowitz, MD., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., et al. 2009. « Dabigatran

- versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation ». *The New England Journal of Medicine* 361 (12): 1139-51.
- Cove, CL. and Hylek, EM. 2013 EM. « An Updated Review of Target-Specific Oral Anticoagulants Used in Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, Venous Thromboembolic Disease, and Acute Coronary Syndromes ». *Journal of the American Heart Association* 2 (5): e000136.
- Cyrus, A., Calvet, P., Chollet, F., Sallerin, B., Cestac, P., Vié, M., Albuchet, J.F., and Rouzaud-Laborde, C. 2015. « Dabigatran et rivaroxaban dans la prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral dans la fibrillation atriale : les outils ». *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 50 (2): 201-9.
- Drake, W. E., Hamilton, M. J., Carlsson, M. and Blumenkrantz, J. 1973. « Acute Stroke Management and Patient Outcome: The Value of Neurovascular Care Units (NCU) ». *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 4 (6): 933-45.
- Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Brueckmann, M., Granger, C. B., Kappetein, A. P., Mack, M. J., Blatchford, J., et al. 2013. « Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves ». *The New England Journal of Medicine* 369 (13): 1206-14.
- EINSTEIN Investigators, Bauersachs, R., Berkowitz, S. D., Brenner, B., Buller, H. R., Decousus, H., Gallus, A. S. et al. 2010. « Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism ». *The New England Journal of Medicine* 363 (26): 2499-2510.
- Freeman, J. V., Zhu, R. P., Owens, D. K., Garber, A. M., Hutton, D. W., Go, A. S., Wang, P. J. and Turakhia, M. P. 2011. « Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation ». *Annals of Internal Medicine* 154 (1): 1-11.
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R. et al. 2011. « Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation ». *The New England Journal of Medicine* 365 (11): 981-92.
- Harenberg, J., S. Marx, H.-C. Diener, G. Y. H. Lip, V. J. Marder, M. Wehling, and C. Weiss. 2012. « Comparison of Efficacy and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation Using Network Meta-Analysis ». *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology* 31 (4): 330-39.
- Haute Autorité de Santé. 2015. « - Fibrillation auriculaire non valvulaire - Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) - Fiche BUM ». http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/bum_naco_def.pdf. Accessed on 2015 September 16.
- Heidbuchel, H. Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H.-C., Hacke, W., Oldgren, J. et al. 2015. « Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation ». *Europace*: 17(10):1467-507.
- O'Dell, K. M., Igawa, D. and Hsin, J. 2012. « New Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: A Review of Clinical Trials ». *Clinical Therapeutics* 34 (4): 894-901.
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W. Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G. et al. 2011. « Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation ». *The New England Journal of Medicine* 365 (10): 883-91.
- Rudd, A. G., Hoffman, A., Irwin, P., Lowe, D. and Pearson, M. G. 2005. « Stroke Unit Care and Outcome: Results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales, and Northern Ireland) ». *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 36 (1): 103-6.
- Ruff, C. T., Giugliano, R.P., Braunwald, E., Hoffman, E.B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J. et al. 2014. « Comparison of the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomised Trials ». *Lancet (London, England)* 383 (9921): 955-62.
- Tamayo, S. W. Peacock, F., Patel, M., Sicignano, N., Hopf, K. P., Fields, L. E., Sarich, T., Wu, S., Yannicelli, D. and Yuan, Z. 2015. « Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban ». *Clinical Cardiology* 38 (2): 63-68.
- Touzé, E. and Ciocanu, D. 2014. « [Stroke in atrial fibrillation patients already on oral anticoagulant: What more can be done?] ». *Presse Médicale (Paris, France: 1983)* 43 (7-8): 784-88.
- van Es, N., Coppens, M., Schulman, S., Middeldorp, S. and Büller, H. R. 2014. « Direct Oral Anticoagulants Compared with Vitamin K Antagonists for Acute Venous Thromboembolism: Evidence from Phase 3 Trials ». *Blood* 124 (12): 1968-75.
- Wu, C., Alotaibi, G. S., Alsaleh, K. and McMurtry, M. S. 2014. « Case Fatality of Bleeding and Recurrent Venous Thromboembolism During, Initial Therapy with Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review ». *Thrombosis Research* 134 (3): 627-32.

VI. Discussion et perspectives

Notre travail s'inscrit dans un contexte de mise sur le marché récente de nouveaux médicaments à risque : les AOD (200,201). Les activités entreprises au cours de cette étude sont en accord avec les recommandations de pratiques professionnelles pour minimiser les risques (126,150) :

- 1- Par l'analyse pharmaceutique des prescriptions des anticoagulants oraux ;
- 2- Par la réalisation d'un suivi rapproché des prescriptions, de leur efficacité et de la tolérance des traitements pour réagir rapidement si le rapport bénéfice/risque était défavorable en effectuant des déclarations de pharmacovigilance ;
- 3- Par l'intervention de pharmaciens cliniciens favorisant l'observance en apportant des informations essentielles au patient en plus de la consultation médicale.

Notre étude a permis d'observer le recours aux prescriptions d'AOD aux débuts de leur mise sur le marché et d'obtenir des données d'utilisation post-AMM. L'analyse des pratiques de prescriptions réalisées en 2013 et 2014 au sein de l'UNV a montré que les AOD étaient plus prescrits que les AVK. Pourtant en 2013, la HAS recommandait dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA en première intention les AVK. En effet, les AOD devaient être seulement utilisés en alternative (211). Les neurologues ont privilégié les recommandations européennes de l'ESC (148). Ces dernières s'appuyaient surtout sur les essais cliniques des AOD ayant conduits aux AMM, montrant une moindre survenue d'hémorragies cérébrales avec les AOD comparé à la warfarine (Tableau 14).

Les prescriptions des AOD ont rapidement progressé depuis leur mise sur le marché en France (7). Les pratiques de prescription dans notre établissement pourraient refléter les pratiques nationales expliquant cette croissance des prescriptions d'AOD. Aussi, un registre sur les Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associées (NACORA) a été menée par la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés en collaboration avec l'ANSM. D'une part, les nouvelles prescriptions de dabigatran et de rivaroxaban, ont été étudiées, montrant qu'ils n'entraînaient pas plus d'hémorragies majeures que les AVK à court terme (90 jours) (145,212). Le dabigatran entraînait significativement moins d'hémorragies majeures que les AVK chez les patients avec un risque hémorragique plus faible (score HAS-BLED <3). De plus, aucune différence entre les deux classes concernant la survenue d'événements thrombotiques n'a été observée. D'autre part, les bascules de prescription des AVK vers les AOD ont été suivies pendant 4 mois. Ces changements n'ont pas montré de risque hémorragique majoré, ni d'augmentation des événements thromboemboliques (212).

Depuis 2013, de nouvelles études en « vie réelle » ont été publiées. Un registre national allemand, Dresden, a suivi l'efficacité et la sécurité des AOD une fois mis sur le marché. Un taux plus faible d'hémorragie majeure a été mis en évidence parmi les 1776 patients sous rivaroxaban inclus dans le registre (213). De plus, un traitement plus efficace de ces événements indésirables graves avec une survie à 90 jours plus importante a été trouvée en comparaison aux patients sous AVK. L'efficacité et la sûreté du dabigatran ont également été confirmées en pratique courante par le registre Dresden ayant inclus 341 patients (214). L'essai XANTUS, prospectif non interventionnel et international, a été mené sur 6784 patients recevant du rivaroxaban confirmant un faible taux de survenue d'hémorragie (146). De même, un suivi américain de 134414 patients sous dabigatran ou warfarine a confirmé en vie réelle, des taux plus faibles d'événements ischémiques (AVC et syndrome coronarien aiguë), d'hémorragies cérébrales et de la mortalité en comparaison des patients sous

dabigatran (147). En revanche, une plus grande survenue d'hémorragies digestives a été observée, confirmant la méta analyse des essais cliniques des quatre AOD (134,215). Toutefois, cet effet indésirable d'hémorragie gastrointestinale est controversé et sa significativité a été remise en cause lorsqu'il était ajusté en fonction des covariables (216,217).

Malgré les études robustes pré-AMM, qui comportaient de nombreux patients, et les registres épidémiologiques de grande taille également, qui ont confirmé en vie réelle les résultats favorables des études cliniques, la France reste la seule à recommander en première intention les AVK sur les AOD, dans l'indication commune de prévention des AVC chez les patients atteints de FANV. On peut penser que les autorités de tutelle tardent à mettre à jour leurs recommandations de peur d'une prescription massive des AOD. Ceci entraînerait une augmentation du coût de la prise en charge des patients. Ce coût, en France, serait directement supporté par le service de sécurité sociale, car les prix des AOD sont plus élevés que ceux des AVK. Par ailleurs, les autorités françaises ont peut être craint la survenue de nombreux événements indésirables graves en l'absence d'antidotes pour ces nouveaux médicaments à risque. L'idarucizumab a depuis obtenu l'AMM en 2015 et d'autres antidotes sont en cours de développement (131,133). Aussi, nous attendons les nouvelles recommandations de la HAS concernant l'utilisation des anticoagulants oraux dans la FA. La fiche de non usage est actuellement en cours de réévaluation (143).

Les AOD ont bénéficié d'un suivi national de pharmacovigilance depuis leur mise sur le marché. Ce suivi a permis de mettre en évidence l'importance de l'adaptation posologique en fonction de l'âge et du poids du patient (218). Sept bilans de suivi national pour le dabigatran et le rivaroxaban ont été nécessaires pour que le comité technique de pharmacovigilance conclu à l'exhaustivité du renseignement des effets indésirables, disponible dans les RCP (219). En 2016, Le comité technique a donc préconisé l'arrêt de ce suivi.

Concernant les AVK, il est intéressant de noter que la fluindione n'a l'AMM qu'en France et au Luxembourg en Europe. Cependant, tous les essais cliniques des nouveaux anticoagulants oraux ont comparé un AOD avec la warfarine. A ce titre et malgré une utilisation des AVK depuis 40 ans, l'ANSM a souhaité réévaluer le rapport bénéfice-risque de la fluindione. En raison d'effets indésirables graves spécifiques à la fluindione à type d'hypersensibilité rénale et cutané, l'ANSM recommande désormais d'initier la warfarine au profit de la fluindione en première intention dans le cas d'une indication d'AVK ou si un switch de classe vers les AVK est indiqué (220). L'ANSM et la HAS préconisent cependant de ne pas changer un traitement par AVK, notamment par fluindione, s'il est bien équilibré (143,220).

Les entretiens pharmaceutiques sont des nouvelles missions des pharmaciens hospitaliers cliniciens qui se rajoutent aux missions déjà existantes. Aussi, les difficultés rencontrées pour mener à bien ce dispositif sont le manque de temps et le manque de formation. Les pratiques ne sont pas homogènes pour cet acte pharmaceutique entre les services de soins ou entre les Centres Hospitaliers. Par ailleurs, les pharmaciens cliniciens sont de plus en plus spécialisés, ce qui peut freiner la diversification de l'offre. Ces entretiens sont restreints à certains services et à certains patients, rendant l'offre hétérogène entre les patients. L'organisation adoptée par notre équipe pharmaceutique est un exemple de pratique au sein d'une unité de soins en Centre Hospitalier Universitaire. Les contraintes de temps et



d'organisation que nous avons rencontrées ont aussi été rapportées en France dans d'autres établissements (221). Par ailleurs, cette activité pharmaceutique et le temps passé avec les patients ne sont pas valorisés en l'absence de système de cotation (222). La mesure de l'impact de l'entretien pharmaceutique est difficile. Il est cependant bien établi que si l'éducation thérapeutique à l'hôpital et l'accompagnement pharmaceutique en officine se mettent en place, l'information au patient est un axe essentiel de la sécurisation et de l'amélioration de la qualité de la prise en charge (160,163,180). Associées aux conciliations médicamenteuses, les entretiens pharmaceutiques chez les patients hospitalisés permettent une diminution des événements indésirables médicamenteux et du nombre de réadmission (221,223,224).

De plus, les patients sont demandeurs d'informations sur les changements de leur traitements habituels, sur les indications des médicaments prescrits, mais aussi sur les effets indésirables et la conduite à tenir en cas de survenue (210,225). Les patients réclament également, en plus de l'information orale, des documents écrits qu'il peuvent garder (226,227). Aussi, notre démarche comporte tous les éléments requis à la bonne prise en charge des patients sous anticoagulant oraux, médicaments à haut niveau de risque, contribuant aussi à l'augmentation de l'adhésion (126,150). Ce travail s'inscrit dans une perspective d'amélioration du parcours de soin des patients. Nous intervenons au niveau d'un point critique de la prise en charge du patient qu'est la transition hôpital-ville (168). Aussi, après notre intervention unique auprès du patient, le développement du transfert d'informations vers les professionnels de ville est le garant du suivi du patient. Dans l'avenir, les entretiens pharmaceutiques des patients sortants pourront s'accompagner d'une coordination ville-hôpital renforcée. La rédaction de compte rendu de consultation pharmaceutique reprenant le bilan de médicaments à l'attention du pharmacien officinal est envisagée. La communication peut se faire *via* l'utilisation de messagerie sécurisée, telle que Medimail.

Enfin, la mise sur le marché des AOD, aux vues de leur efficacité et de leur sûreté d'utilisation par rapport à la classe des AVK, pourrait résoudre en partie la mauvaise observance ainsi que la sous-utilisation des AVK (228). En effet, il a été montré qu'au début des années 2000, les patients sous AVK présentaient un équilibre thérapeutique médiocre. Le temps passé en dehors de l'INR cible était de 36 à 39% (229,230). Comme attendu, un INR en dehors de la fenêtre thérapeutique était associé à plus d'événements thromboemboliques ou hémorragiques (230). Par ailleurs, malgré un risque moyen à fort d'AVC, le registre international observationnel GARFIELD a montré que seulement 60 % des patients diagnostiqués avec une FANV et éligibles à une anticoagulation sont effectivement sous anticoagulant (231). Trente pourcents des patients étaient sous anti-agrégants ou les autres n'avaient aucun anti-thrombotique. Il est ainsi apparu qu'en pratique clinique, les recommandations des sociétés savantes peuvent ne pas être suivies. Dans près de la moitié des cas, la réticence médicale venait de la peur des hémorragies, des chutes ou peur d'une mauvaise observance, ou d'une perception du risque ischémique faible. De plus, des registres d'AVK ont confirmé que les patients arrêtent prématurément leur traitement par lassitude, non perception du risque ou par difficulté à se conformer au suivi thérapeutique de l'INR (232). Aussi, par rapport aux AVK, les AOD ont pour avantage un moindre suivi thérapeutique, un traitement des hémorragies plus simple malgré l'absence d'antidote spécifique pour chacun d'eux et des interactions médicamenteuses et alimentaires moins contraignantes (233). Tous ces arguments pourraient convaincre un peu plus de

prescripteurs et de patients de débiter, suivre et poursuivre un traitement anticoagulant par AOD. Les accompagnements pharmaceutiques à l'initiation du traitement par des entretiens pharmaceutiques et le suivi pharmaceutique en ville devraient également contribuer à augmenter l'observance et à diminuer le coût des complications des FA. Lorsque les patients sont informés de l'importance de l'observance en post-AVC ou post-AIT, la perception des enjeux par les patients et les soignants est maximale. Toutefois, la problématique de l'observance peut être plus compliquée en instauration de traitement uniquement sur la base d'un score CHA2DS2-VASc en prévention primaire.



Conclusion générale

La prévention des AVC chez les patients atteints de FA par la prescription d'anticoagulant est une stratégie établie depuis longtemps qui a largement prouvé son efficacité dans la réduction du risque. La seule classe qui existait depuis 50 ans était la classe des AVK. Cette classe de médicaments s'accompagne d'un suivi thérapeutique contraignant de dosage de l'INR une fois par mois. De plus, en cas d'accident ou de nécessité de procéder à un acte chirurgical en urgence, l'effet anticoagulant est rémanent. Malgré ces contraintes, leur maniement en pratique clinique est bien établi. Cependant, il a été montré une prescription trop faible des AVK, un temps dans l'INR cible non optimal et des arrêts de traitements. Par ailleurs, ces médicaments sont les premiers pourvoyeurs d'événements indésirables associés aux soins et d'hospitalisation pour effets indésirables de type hémorragie. Une nouvelle classe d'anticoagulants oraux a été mise sur le marché, présentant des avantages par rapport à l'ancienne classe : pas de suivi biologique mensuel et pas de rémanence de l'effet anticoagulant. Cependant, les AOD sont plus sensibles à un oubli de prise et ils sont aussi associés à un risque hémorragique.

Notre étude de suivi a mis en évidence des pratiques de prescription en accord avec les recommandations européennes et internationales, basées sur de l'« *evidence-based Medicine* », mais décalées des recommandations françaises. Nous avons mis en place un registre patient de suivi de l'efficacité et de la sécurité des anticoagulants en pratique courante sur les patients de notre hôpital devant l'engouement pour cette nouvelle classe. D'un accord multidisciplinaire, nous avons également mis en place les entretiens pharmaceutiques. Ils permettent aux patients rentrants à leur domicile de prendre mieux connaissance de leur traitement et de ses enjeux. De plus, il pourront désormais être orientés vers leur pharmaciens d'officine pour un suivi de proximité dans le temps. Il a été développé le lien avec le pharmacien de ville choisi par le patient pour l'informer de l'initiation du traitement anticoagulant oral pour qu'il puisse ensuite lui proposer l'accompagnement pharmaceutique. Les entretiens pharmaceutiques pour les médicaments à risque combinés aux conciliations médicamenteuses d'entrée et de sortie, avec les plans de prises et la coordination ville-hôpital sont autant d'actions permettant de palier aux points de faiblesse identifiés dans le parcours de soin du patient, parfois complexe.

Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la santé. Maladies cardiovasculaires [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 25]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
2. Ameli. L'accident vasculaire cérébral (AVC) - ameli-santé [Internet]. 2015 [cited 2016 Nov 22]. Available from: <http://www.ameli-sante.fr/accident-vasculaire-cerebral-avc/definition-avc.html>
3. Haute Autorité de Santé. Guide - Affection de longue durée: Accident vasculaire cérébral. 2007.
4. Collège des Enseignants de Neurologie. Accidents vasculaires cérébraux [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 19]. Available from: <https://www.cen-neurologie.fr>
5. Castanot A, Haramburu F, Kreft-Jaïs C. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments: résultats d'une étude nationale; Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K - EMIR. Matinées Avec Presse Rendez-Vous Presse Afssaps. 2008 Sep 25;25 sept 2008.
6. Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). EMIR: Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007. 2007.
7. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2014: états des lieux, synthèse et surveillance. 2014 Apr.
8. World Health Organization. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol. 1988;41(2):105–14.
9. Institut national de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc). Interrogation des données détaillées sur les causes de décès de 1979 à 2003 [Internet]. 2013 [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://www.cepidc.inserm.fr/site4/>
10. INVS. Personnes hospitalisées pour accident vasculaire cérébral en France: tendances 2002-2008. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 6 mars 2012 n° 10-11. 2012.
11. Barker-Collo SL, Bennett DA, Krishnamurthi R, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and DALYs: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. Neuroepidemiology. 2015;45(3):203–14.
12. Jaillard A, Besson G, Hommel M. [Prevention of cerebral ischemic vascular accidents]. Rev Prat. 1998 Jan 15;48(2):165–70.
13. Zerna C, Hegedus J, Hill MD. Evolving Treatments for Acute Ischemic Stroke. Circ Res. 2016 Apr 29;118(9):1425–42.
14. Ameli. Qu'est-ce qu'une affection de longue durée? [Internet]. 2012 [cited 2016 Jun 16]. Available from: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/qu-est-ce-qu-une-affection-de-longue-duree/les-ald-exonerantes.php>
15. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré. 2011-77 Jan 19, 2011.
16. Organisation mondiale de la santé. Profil des pays pour les maladies non transmissibles (MNT): France [Internet]. 2014 [cited 2016 Nov 16]. Available from:

http://www.who.int/nmh/countries/fra_fr.pdf?ua=1

17. Zimet P, Alberti G, Shaw J. Nouvelle définition globale du syndrome métabolique: raisonnement et résultats. *Diabetes Voice*. 2005;50(3):31–3.
18. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014 Mar 11;2014.
19. Catapano AL, Graham I, Backer GD, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999–3058.
20. Collectif sous la direction du Pr Charles Caulin. VIDAL Recos 2016, 6ème édition. 6ème. Vidal éditions; 2015.
21. Tsai S-S, Lin Y-S, Hwang J-S, Chu P-H. Vital roles of age and metabolic syndrome-associated risk factors in sex-specific arterial stiffness across nearly lifelong ages: Possible implication of menopause and andropause. *Atherosclerosis*. 2017 Jan 20;258:26–33.
22. Gupta HV, Farrell AM, Mittal MK. Transient ischemic attacks: predictability of future ischemic stroke or transient ischemic attack events. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:27.
23. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)- service des recommandations professionnelles. Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte. *Sang Thromb Vaiss*. 2004;16(10):547–52.
24. Société Française Neuro-Vasculaire. Accident Vasculaire Cérébral ou AVC, en urgence appelez vite le 15 [Internet]. [cited 2016 Nov 29]. Available from: <http://www.avcvite15.com/index.php>
25. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
26. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11–20.
27. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–2060.
28. Contegal F, Osseby G-V, Menassa M, Rouaud O, Benatru I, Giroud M, et al. La relation entre hypertension artérielle et accidents vasculaires cérébraux : une équation modifiable - The relationship between blood hypertension and stroke. A modifiable equation. *La lettre du Cardiologue*. 381st ed. 2005 Jan;26–9.
29. American Heart Association. Hemorrhagic Strokes (Bleeds) [Internet]. 2013 [cited 2016 Nov 22]. Available from: <http://www.strokeassociation.org>
30. Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2005;4(10):662–672.
31. Collège national des enseignants - Société française de neurochirurgie. Malformations vasculaires intracrâniennes [Internet]. [cited 2017 Feb 19]. Available from: <http://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie>
32. Zhang C, Kasner S. Diagnosis, prognosis, and management of cryptogenic stroke. *F1000Research*. 2016 Feb 12;5(168):1–6.
33. World Health Organization. Classification of atherosclerosis lesions. Geneva; 1958. Report No.: 143.
34. Jeunemaitre X. Dossier d'information : Athérosclérose [Internet]. 2014 [cited 2016 Nov 22]. Available from: <http://www.inserm.fr>

35. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: From improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol.* 2013 Oct;168(6):5126–34.
36. Firmann M, Medlin F, Hayoz D. Infarctus lacunaire et microangiopathie cérébrale: plaidoyer pour une reconnaissance. *Rev Med Suisse.* 2014;10:782–787.
37. Vijayan M, Reddy PH. Stroke, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: Molecular Links. *J Alzheimers Dis.* 2016 Sep 6;54(2):427–43.
38. Camden M-C, Verreault S. L'AVC cardioembolique : La sémiologie et l'investigation étiologique. *Le clinicien.* 2008 May;61–6.
39. O'carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. *Contin Minneap Minn.* 2017 Feb 1;23(1, Cerebrovascular Disease):111–32.
40. Llombart V, García-Berrocoso T, Bustamante A, Fernández-Cadenas I, Montaner J. Cardioembolic stroke diagnosis using blood biomarkers. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(4):340–352.
41. Haute Autorité de Santé. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière, indications de la thrombolyse). Recommandations de bonnes pratiques mai 2009.
42. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire DHOS/OS n°2007-108 du 22 mars 2007 relative à la place des unités neurovasculaires dans la prise en charge des patients présentant un accident vasculaire cérébral.
43. Haute Autorité de Santé. Fiche descriptive du 26/05/2015 : Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral.
44. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 11;(9):CD000197.
45. Mouthon-Reignier C, Bonnaud I, Gaudron M, Vannier-Bernard S, Bodin J-F, Cottier J-P, et al. Impact of a direct-admission stroke pathway on delays of admission, care, and rates of intravenous thrombolysis. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Dec;172(12):756–60.
46. Drake WE, Hamilton MJ, Carlsson M, Blumenkrantz J. Acute stroke management and patient outcome: the value of Neurovascular Care Units (NCU). *Stroke J Cereb Circ.* 1973 Dec;4(6):933–45.
47. Direction générale de la santé, Direction générale de l'offre de soins. Journée mondiale de l'AVC : prévenir, traiter tôt, informer - Communiqués de presse du 28/10/2016 - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cited 2016 Nov 29]. Available from: <http://social-sante.gouv.fr>
48. Ministère de la santé et des sports. Plan d'actions national 'accidents vasculaires cérébraux 2010-2014". 2010 Apr.
49. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals From Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test. *Stroke.* 2003 Jan 1;34(1):71–6.
50. Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, Lowe D, Pearson MG. Stroke Unit Care and Outcome: Results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales, and Northern Ireland). *Stroke.* 2005 Jan 1;36(1):103–6.
51. Les unités neuro vasculaire (UNV) mise à jour du 28/10/2016- Accident Vasculaire Cérébral (AVC) - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cited 2016 Dec 4]. Available from: <http://social-sante.gouv.fr>
52. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Demaerschalk BM, Khatri P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870–947.



53. Actilyse - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) [Internet]. [cited 2016 Dec 13]. Available from: <https://www.medicines.org.uk>
54. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2007 Mar 1;38(3):967–73.
55. The national Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581–8.
56. Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013 Jul;12(7):689–705.
57. Chatard S, Termoz A, Derex L, Nighoghossian N, Trouillas P, Petit P, et al. Incidence des différentes trajectoires des patients victimes d'AVC sur le taux de thrombolyse. *J Eur Urgences*. 2009 Jun 2;22(S2):A22.
58. Haute Autorité de Santé. Indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral (AVC) Résultats nationaux de la campagne 2015-Données 2014. 2015 Nov.
59. Mazighi M, Serfaty J-M, Labreuche J, Laissy J-P, Meseguer E, Lavallée PC, et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous–endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009;8(9):802–809.
60. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease. *Stroke*. 2009 Aug 1;40(8):2761–8.
61. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):904–13.
62. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2296–306.
63. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285–95.
64. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009–18.
65. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019–30.
66. Lavine SD, Cockroft K, Hoh B, Bambakidis N, Khalessi AA, Woo H, et al. Training guidelines for endovascular stroke intervention: an international multi-society consensus document. *Neuroradiology*. 2016 Jun;58(6):537–41.
67. Haute Autorité de santé. Rapport d'évaluation technologique : Thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire. 2016 Nov.
68. Barbier E, Gagaille M, Ikka L, Bouton V, Pons-Kerjean N. Dispositifs médicaux de thrombectomie en neuroradiologie interventionnelle. Journées EuroPharmat; 2011 12,13/10; Lyon.
69. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé du 4 octobre 2016 : TREVO PROVUE. 2016 Oct.
70. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs

- médicaux et des technologies de santé du 4 octobre 2016 : TREVO XP PROVUE. 2016 Oct.
71. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé du 4 octobre 2016 : SOLITAIRE 2. 2016 Oct.
 72. Smith WS. Intra-arterial thrombolytic therapy for acute basilar occlusion: pro. *Stroke*. 2007 Feb;38(2 Suppl):701–3.
 73. Jung S, Jung C, Bae YJ, Choi BS, Kim JH, Lee S-H, et al. A Comparison between Mechanical Thrombectomy and Intra-arterial Fibrinolysis in Acute Basilar Artery Occlusion: Single Center Experiences. *J Stroke*. 2016 May;18(2):211–9.
 74. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):3020–35.
 75. McManus M, Liebeskind DS. Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke. *J Clin Neurol Seoul Korea*. 2016 Apr;12(2):137–46.
 76. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent Poststroke Hyperglycemia Is Independently Associated With Infarct Expansion and Worse Clinical Outcome. *Stroke*. 2003 Sep 1;34(9):2208–14.
 77. Macpherson SL, Sainsbury CRR, Dawson J, Jones GC. Stroke and diabetes: a dangerous liaison. *Br J Diabetes*. 2016 Sep 18;16(3):114.
 78. Kirkman MA, Citerio G, Smith M. The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview. *Intensive Care Med*. 2014 May;40(5):640–53.
 79. Maramattom BV, Bahn MM, Wijdicks EF. Which patient fares worse after early deterioration due to swelling from hemispheric stroke? *Neurology*. 2004;63(11):2142–2145.
 80. Roffe C, Sills S, Halim M, Wilde K, Allen MB, Jones PW, et al. Unexpected Nocturnal Hypoxia in Patients With Acute Stroke. *Stroke*. 2003 Nov 1;34(11):2641–5.
 81. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, et al. Fever in Acute Stroke Worsens Prognosis. *Stroke*. 1995 Nov 1;26(11):2040–3.
 82. Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis: Meta-analysis of fever and stroke mortality. *Acta Neurol Scand*. 2010 Dec;122(6):404–8.
 83. Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammergaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1999;30(10):2008–2012.
 84. Dennis M, Caso V, Kapelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2016;1(1):6–19.
 85. Chollet F, Tardy J, Albucher J-F, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):123–130.
 86. Álamo C, López-Muñoz F, Garica-Garcia P. Antidepressant drugs in elderly. In: *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. Springer; 2017. p. 445–62.
 87. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991 Aug 15;325(7):445–53.
 88. Bakoyiannis C, Economopoulos KP, Georgopoulos S, Bastounis E, Papalambros E. Carotid endarterectomy versus carotid angioplasty with or without stenting for treatment of carotid artery stenosis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Angiol J*



Int Union Angiol. 2010 Jun;29(3):205–15.

89. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet Lond Engl*. 2001 Sep 29;358(9287):1033–41.
90. Kjeldsen SE, Lyle PA, Kizer JR, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, et al. The effects of losartan compared to atenolol on stroke in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2005 Mar;7(3):152–8.
91. VIDAL. Monographie Vidal du KARDEGIC 75 mg poudre pour solution buvable. 2016.
92. VIDAL. Monographie Vidal du CLOPIDOGREL 75 mg comprimé pelliculé. 2016.
93. VIDAL. Monographie Vidal de l'ASASANTINE 200 mg dipyridamole / 25 mg acide acétylsalicylique Gélule LP. 2016.
94. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Society of Cardiology, Heart Rhythm Society, Wann LS, Curtis AB, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 May 7;127(18):1916–26.
95. Marcucci C, Chassot P. Coagulation, anticoagulation et hémostase. In: PAC 41-Précis d'anesthésie cardiaque [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 20]. Available from: <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch>
96. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5):515–23.
97. Quick A. The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice. *J Biol Chem*. 1935;109:73–4.
98. Tissue factor pathway | Platelets.se [Internet]. [cited 2016 Dec 21]. Available from: <http://platelets.se/tissue-factor-pathway/>
99. The medical biochemistry. Blood Coagulation: Hemostasis [Internet]. [cited 2016 Dec 20]. Available from: <http://themedicalbiochemistrypage.org/blood-coagulation.php>
100. Boutboul D, Cheminant M. Pathologie de l'hémostase. In: *Hématologie*. Vernazobres Grego; 2012. p. 95–111. (Inter-Memo).
101. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Contraceptifs oraux combinés (COC) et risque de thrombose veineuse : Préférer les pilules de dixième génération contenant du lévonorgestrel. 2012 Dec.
102. Favaloro E, Franchini M, Lippi G. Aging Hemostasis: Changes to Laboratory Markers of Hemostasis As We Age—A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Aug 6;40(06):621–33.
103. Résumé des Caractéristiques du Produit Coumadine [Internet]. [cited 2017 Jan 7]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
104. Résumé des Caractéristiques du Produit Previscan [Internet]. [cited 2017 Jan 7]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
105. Résumé des Caractéristiques du Produit Sintrom [Internet]. [cited 2017 Jan 7]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
106. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S–198S.

107. Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragiques et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. HAS; 2008 Apr. (Synthèse des recommandations professionnelles).
108. Moreau C, Lorient M-A, Siguret V. Vitamin K antagonists: from discovery to pharmacogenetics. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012 Sep 1;70(5):539–51.
109. Observatoire Régionale des Médicaments et des dispositifs Médicaux Stériles Poitou-Charentes. Induction de Coumadine chez l'adulte de 18 à 70 ans [Internet]. 2011 [cited 2017 Jan 17]. Available from: <https://omedit.esante-poitou-charentes.fr>
110. Comité du Médicament Hôpital Charles Foix. Protocole Siguret [Internet]. 2006 [cited 2017 Jan 17]. Available from: <http://www.medecine.ups-tlse.fr>
111. World Health Organization. Requirements for thromboplastins and plasma used to control anticoagulant therapy (Requirements for Biological Substances no. 30, revised 1982). In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Geneva: World Health Organization; 1983 p. Annex 3. (WHO Technical Series no. 687). Report No.: 33.
112. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK). Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé; 2012 Jul.
113. Résumé des Caractéristiques du Produit Vitamine K1 [Internet]. [cited 2017 Jan 7]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
114. Sié PP. Recommandations professionnelles : Prise en charge des surdosages en antivitamine K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et en milieu hospitalier Avril 2008. *Sang Thromb Vaiss*. 2008 Jul;20(numéro spécial):1–104.
115. Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P, French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res*. 2010 Sep;126(3):e167-174.
116. Résumé des caractéristiques du Produit Confidex [Internet]. [cited 2017 Jan 17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
117. Résumé des caractéristiques du Produit Kanokad [Internet]. [cited 2017 Jan 17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
118. Résumé des caractéristiques du produit Octaplex [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
119. Résumé des caractéristiques du Produit Feiba [Internet]. [cited 2017 Jan 17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
120. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Transfusion de plasma thérapeutique: produits, indications. Actualisation 2012. *Transfus Clin Biol*. 2012 Jun;19(4):253–262.
121. Résumé des caractéristiques du produit Pradaxa [Internet]. [cited 2017 Feb 26]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
122. Résumé des Caractéristiques du Produit Xarelto 20 mg [Internet]. [cited 2017 Feb 26]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
123. Résumé des caractéristiques du Produit Eliquis [Internet]. [cited 2017 Feb 26]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
124. Résumé des Caractéristiques du Produit Lixiana [Internet]. [cited 2017 Feb 26]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
125. Brighton T. Experimental and clinical pharmacology: New oral anticoagulant drugs -



mechanisms of action. *Aust Prescr.* 2010 Apr 1;33(2):38–41.

126. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2015 Aug 31;

127. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.

128. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2013 Oct;32(10):691–700.

129. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013 Jul;106(6–7):382–93.

130. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). 2016 Sep;

131. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation.* 2016 Jul 19;134(3):248–61.

132. Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015 Jul;114(1):198–205.

133. Résumé des caractéristiques du produit Praxbind [Internet]. [cited 2017 Feb 26]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>

134. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139–51.

135. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91.

136. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92.

137. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093–104.

138. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins Fibrillation atriale. Les parcours de soins; 2014.

139. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806–817.

140. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2012 Aug 14;126(7):860–5.

141. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100.
142. Daubert J, Fauchier L. Fibrillation atriale et risque thrombotique. Prise en charge, place des nouveaux anticoagulants. *Rev Prat Médecine Générale*. 2012 Oct;26(887):624–5.
143. Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament : Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Haute Autorité de Santé; 2015 Sep.
144. Avis de la Commission de la Transparence sur l'édoxaban (Lixiana). Haute Autorité de Santé- Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique; 2016 Jul p. 1–31. Report No.: Avis 2.
145. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Etude en 'vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutants un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K- Etude Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés- Bénéfice/Risque - Etude NACORA-BR-Résumé de l'étude [Internet]. [cited 2017 Jan 23]. Available from: <http://site.geht.org>
146. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 Apr 7;37(14):1145–53.
147. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):157–64.
148. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov 1;33(21):2719–47.
149. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012 Mar;107(3):584–9.
150. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
151. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. 2014. [Internet]. 2014 [cited 2017 Mar 7]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180>
152. Macle L, Cairns JA, Andrade JG, Mitchell LB, Nattel S, Verma A, et al. The 2014 Atrial Fibrillation Guidelines Companion: A Practical Approach to the Use of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Can J Cardiol*. 2015 Oct;31(10):1207–18.
153. Gautier I, Cacault J-A, Cressard P, Leriche B, Mozar A, Rault J-F, et al. L'information du patient, son importance, ses conséquences, droits et devoirs de chacun. Commission Nationale Permanente 2011-2012. Conseil National de l'Ordre des Médecins; 2012 Sep p. 75.
154. Begué-Simon A-M, Haby C, Lozachmeur G. Communication et soins. Première partie : l'évolution de la relation soignant-soigné. *Médecine*. 2011 Dec 1;7(10):473–7.



155. Charte européenne des droits des patients. Active Citizenship Network (ACN); 2002.
156. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
157. Ordre national des pharmaciens. Le code de déontologie commenté. Vos devoirs, un atout. Isabelle Adenot. Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens; 2003.
158. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? Rev Mal Respir. 2005 Feb;22(1):31–4.
159. Tarquinio C, Tarquinio M-P. L'observance thérapeutique: déterminants et modèles théoriques. Prat Psychol. 2007 Mar;13(1):1–19.
160. Sabaté E, World Health Organization, editors. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
161. Académie Nationale de Pharmacie. Observance des traitements médicamenteux en France. 2015 Dec.
162. Scheen A, Giet D. Non-observance thérapeutique: causes, conséquences, solutions. Rev Médicale Liège. 2010;65(5–6):239–45.
163. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 Jul 21, 2009.
164. Calop J, Baudrant M, Bedouch P, Allenet B. La pharmacie clinique en France: contexte de développement à l'hôpital et état des lieux. Pharmactuel. 2009;42.
165. Haute Autorité de Santé, Agence technique de l'information sur l'hospitalisation, Collectif interassociatif sur la santé. Qualité et sécurité des soins: qui mieux pour en parler que les patients et les professionnels ? Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2015 Nov p. 1–24. (Semaine de la sécurité des patients). Report No.: Conférence de presse du 24 novembre 2015.
166. Société française de pharmacie clinique. Référentiel de Pharmacie Hospitalière élaboré en collaboration avec la Haute Autorité de Santé. Version 2010. 2011.
167. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
168. World Health Organization. Assuring medication accuracy at transitions of care. 2007 May;1.
169. Haute Autorité de Santé. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. Haute Autorité de Santé et Institut national de prévention et d'éducation pour la santé; 2007 Jun [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://www.has-sante.fr>
170. Journal Officiel de la République Française. Décret n°2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient.
171. Journal Officiel de la République Française. Décret n°2010-906 du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient.
172. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 2 août 2010 relatif au aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient.
173. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 2 août 2010 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation.
174. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. CIRCULAIRE N°DHOS/E2/F/MT2A/2 008/236 du 16 juillet 2008 relative au financement de la mission d'intérêt général (MIG) « actions de prévention et d'éducation thérapeutique relatives aux

maladies chroniques » et portant sur la mise en place d'un suivi de l'activité d'éducation thérapeutique dans les établissements de santé.

175. Mehlberg J, Wittkowsky AK, Possidente C. National survey of training and credentialing methods in pharmacist-managed anticoagulation clinics. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1998 May 15;55(10):1033–6.

176. Willey ML, Chagan L, Sisca TS, Chapple KJ, Callahan AK, Crain JL, et al. A pharmacist-managed anticoagulation clinic: six-year assessment of patient outcomes. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2003 May 15;60(10):1033–7.

177. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest*. 2005 May;127(5):1515–22.

178. Wilhelm SM, Petrovitch EA. Implementation of an inpatient anticoagulation teaching service: expanding the role of pharmacy students and residents in patient education. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2011 Nov 1;68(21):2086–93.

179. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. May 6, 2012.

180. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux.

181. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 28 novembre 2014 portant approbation des avenants 3, 4 et 5 à la convention nationale du 4 mai 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. 278 Dec 2, 2014.

182. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 24 juin 2016 portant approbation des avenants 8 et 9 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. 149 Jun 28, 2016.

183. Assurance maladie. ameli.fr - Avenant n°8 à la convention nationale [Internet]. [cited 2017 Feb 5]. Available from: <http://www.ameli.fr>

184. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Accompagnement pharmaceutique des patients sous traitement par AVK. Premier bilan à un an. Paris; 2014 Dec.

185. Barbier E, Chaumais M-C, Desnoyer A, Rieutord A, Haddad R, Vignand-Courtin C. Dispositif de formation d'une équipe pharmaceutique à la consultation d'accompagnement d'un patient sous traitement anticoagulant oral. *Pédagogie Médicale*. 2013 Nov 1;14(4):269–83.

186. Syndicat National des Pharmaciens des Établissements Publics de Santé. Programmes déposés auprès de l'OGDPC pour l'année 2016 [Internet]. Syndicat Synprefh. 2016 [cited 2017 Feb 8]. Available from: <http://www.synprefh.org>

187. Hoerni B. La relation médecin-malade. L'évolution des échanges patient-soignant. Imothep. Paris; 2008. 158 p. (Psycho-Oncologie).

188. Boutry L, Matheron I, Bidat E. Quand les prescriptions ne sont pas suivies... Penser aux croyances et représentations de santé. L'exemple du patient asthmatique. *Rev Fr Allergol*. 2001 Aug;41(5):470–6.

189. Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Evaluation Statistique du ministère chargé de la santé. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. 2005 May. (Etudes et

Résultats). Report No.: 398.

190. Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Evaluation Statistique du ministère chargé de la santé. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009 - Rapport final. 2011 Sep. (Série Etude et Recherche). Report No.: 110.

191. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Les événements qui ne devraient jamais arriver - 'Never Events' [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 31]. Available from: <http://ansm.sante.fr>

196. Institute for Safe Medical Practices. ISMP List of High-Alert Medications in Community/Ambulatory Healthcare. 2011.

197. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Questionnaire d'évaluation de l'observance - Accompagnement pharmaceutique [Internet]. [cited 2017 Jan 29]. Available from: <http://www.ameli.fr>

198. La surveillance du traitement par AVK : quelques outils - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Apr 9]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/La-surveillance-du-traitement-par-AVK-quelques-outils/\(offset\)/1#paragraph_38838](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/La-surveillance-du-traitement-par-AVK-quelques-outils/(offset)/1#paragraph_38838)

199. European Society of Cardiology. Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation - Practical guides [Internet]. [cited 2017 Feb 26]. Available from: <http://www.escardio.org>

200. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques : PRADAXA [Internet]. [cited 2017 Feb 12]. Available from: <http://ansm.sante.fr>

201. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques : XARELTO [Internet]. [cited 2017 Feb 12]. Available from: <http://ansm.sante.fr>

202. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May 1;15(5):625–51.

203. Cespharm - Education et Prévention pour la santé. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) - Carnet d'information et de suivi du traitement - brochure [Internet]. [cited 2017 Feb 12]. Available from: <http://www.cespharm.fr>

204. Cyrus A, Calvet P, Chollet F, Sallerin B, Cestac P, Vié M, et al. Dabigatran et rivaroxaban dans la prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral dans la fibrillation atriale : les outils. *Pharm Hosp Clin*. 2015 Jun;50(2):201–9.

205. VIDAL. NACO : insertion progressive de la carte de surveillance du patient dans les conditionnements - Actualités [Internet]. [cited 2017 Apr 9]. Available from: <https://www.vidal.fr>

206. Haute Autorité de Santé. Logiciels d'Aide à la Prescription hospitaliers certifiés selon le référentiel de la HAS [Internet]. [cited 2017 Feb 5]. Available from: <http://www.has-sante.fr>

207. Société française de pharmacie clinique. Méthode d'analyse d'ordonnance-Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. 2012.

208. Société française de pharmacie clinique. Niveaux d'analyse pharmaceutique-Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. 2012.

209. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Thesaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 24]. Available from: <http://ansm.sante.fr>

210. Friedl J. Les patients face aux modifications de traitement après une hospitalisation :

intérêt du pharmacien clinicien dans la conciliation médicamenteuse de sortie [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2014 [cited 2017 Feb 15]. Available from: <http://thesesante.ups-tlse.fr/560/>

211. Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament: Fibrillation auroculaire : quelle place pour les nouveaux anticoagulants oraux non vitamine K: apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto). 2013.

212. Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales, Pôle épidémiologie des Produits de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long terme en conditions réelles d'utilisation - Etude NACORA-Switch. ANSM en collaboration avec la CNAMTS; 2014 Jun.

213. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):955–62.

214. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, Michalski F, Köhler C, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1247–57.

215. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.

216. Chang H-Y, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015 Apr 24;350:h1585.

217. Tang W, Chang H-Y, Zhou M, Singh S. Risk of Gastrointestinal Bleeding Among Dabigatran Users - A Self Controlled Case Series Analysis. *Sci Rep*. 2017 Jan 20;7:40120.

218. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Compte-rendu - Comité technique pharmacovigilance - Séance du 12 novembre 2013. 2013 Nov. Report No.: CT012013083.

219. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Compte rendu - Comité technique pharmacovigilance - Séance du 14 juin 2016. 2016 Jun. Report No.: CT012016053.

220. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Compte rendu - Comité Technique pharmacovigilance - Séance du 20 mai 2014. 2014 May. Report No.: CT012014053.

221. Santucci R, Levêque D, Herbrecht R, Fischbach M, Gérout AC, Untereiner C, et al. [Medication adverse events: Impact of pharmaceutical consultations during the hospitalization of patients]. *Ann Pharm Fr*. 2014 Nov;72(6):440–50.

222. Ameli. Nomenclatures et codage [Internet]. [cited 2017 Feb 10]. Available from: <http://www.ameli.fr>

223. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, Greenwald JL, Sanchez GM, Johnson AE, et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 Feb 3;150(3):178–87.

224. Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: Reduction of Oral Anticoagulant-related Adverse Events After Patient Education: A



- Prospective Multicenter Open Randomized Study. *J Gen Intern Med.* 2008 Sep;23(9):1441–6.
225. Nair K, Dolovich L, Cassels A, McCormack J, Levine M, Gray J, et al. What patients want to know about their medications. Focus group study of patient and clinician perspectives. *Can Fam Physician Med Fam Can.* 2002 Jan;48:104–10.
226. Kerzman H, Baron-Epel O, Toren O. What do discharged patients know about their medication? *Patient Educ Couns.* 2005 Mar;56(3):276–82.
227. Borgsteede SD, Karapinar-Çarkit F, Hoffmann E, Zoer J, van den Bemt PMLA. Information needs about medication according to patients discharged from a general hospital. *Patient Educ Couns.* 2011 Apr;83(1):22–8.
228. Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Nov 28;
229. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest.* 2006 May;129(5):1155–66.
230. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song J-S, Meng J, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J.* 2014;12:14.
231. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PloS One.* 2013;8(5):e63479.
232. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, Singer DE, Fonarow GC, Kowey PR, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014 Oct;168(4):487–94.
233. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017 Feb 5;
234. Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - Septembre 2015 [Internet]. [cited 2017 Apr 9]. Available from: <http://site.geht.org>
235. Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J Pharm Clin.* 2004 Jul 1;23(3):141–7.

Annexes

Annexe 1. Dépliant d'information sur l'AVC – Campagne VITE	110
Annexe 2. Test pré-hospitalier d'évaluation diagnostique d'AVC	111
Annexe 3. Posologies usuelles des AOD	112
Annexe 4. Gestion peropératoire des AOD pour les chirurgies programmées	113
Annexe 5. Questionnaire d'évaluation de l'observance.....	114
Annexe 6. Niveau d'analyse pharmaceutique	115
Annexe 7. Fiche d'intervention pharmaceutique	116



Annexe 1. Dépliant d'information sur l'AVC – Campagne VITE



Visage paralysé

Inertie d'un membre

Trouble de la parole

En urgence appelle le 15

Un seul signe suffit

AVC VITE LE 15 !

Evitez le pire avec les 4 lettres **VITE**

Pour plus d'information sur l'AVC, parlez-en avec votre professionnel de santé et rendez-vous sur www.avcvite15.com

L'AVC touche toutes les tranches d'âge. Il est important de connaître les symptômes. Ils apparaissent brutalement. Un seul signe suffit pour appeler **VITE le 15** et chaque minute est essentielle.

www.avcvite15.com

En collaboration avec



AVC LES RÉPONSES À VOS QUESTIONS

En France, un AVC survient **toutes les 4 minutes**.
En France, l'AVC est responsable de **40 000 décès par an**.

L'AVC, de quoi s'agit-il ?

L'AVC (Accident Vasculaire Cérébral ou attaque cérébrale) est secondaire à une lésion d'un vaisseau du cerveau.

L'AVC est souvent provoqué par un caillot qui obstrue une artère et empêche le passage du sang. On parle alors d'infarctus cérébral ou d'accident ischémique cérébral.

Quels sont les facteurs de risques ?

Les facteurs favorisant la survenue d'un AVC sont :
L'hypertension artérielle, le diabète, l'augmentation du cholestérol, le tabagisme, la sédentarité ou l'inactivité physique, une alimentation mal équilibrée et la fibrillation atriale (rythme cardiaque irrégulier).



Quels sont les symptômes de l'AVC ?

Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral apparaissent brutalement. Les plus fréquents sont :

- Visage paralysé
- Inertie d'un membre
- Trouble de la parole
- >> En urgence appeler le 15

1 seul signe même régressif suffit pour appeler le 15.

D'autres symptômes peuvent être associés, comme le trouble de l'équilibre, de la vision ou de la compréhension. Les maux de tête ne sont pas constants.

Que dois-je faire en cas de suspicion d'AVC ?

Toute suspicion d'AVC nécessite l'appel téléphonique immédiat au centre 15 (SAMU et pompiers) pour assurer le transport du patient vers un service hospitalier compétent.

Le pronostic dépend de la rapidité de la prise en charge, plus le traitement commence tôt, plus il sera efficace.

VITE LE 15 !

www.avcvite15.com

Annexe 2. Test pré-hospitalier d'évaluation diagnostique d'AVC

Le « Face Arm Speech Test » (FAST) a été mis en place en 1998 pour la formation des personnels ambulanciers en Angleterre

STROKE (FACE ARM SPEECH TEST)					
SPEECH IMPAIRMENT	YES	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	? <input type="checkbox"/>
FACIAL PALSY	YES	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	? <input type="checkbox"/>
AFFECTED SIDE	L	<input type="checkbox"/>	R	<input type="checkbox"/>	
ARM WEAKNESS	YES	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	? <input type="checkbox"/>
AFFECTED SIDE	L	<input type="checkbox"/>	R	<input type="checkbox"/>	

FACIAL MOVEMENTS

Ask patient to smile or show teeth

- Look for NEW lack of symmetry– Tick the 'YES' box if there is an unequal smile or grimace, or obvious facial asymmetry
- Note which side does not move well, and mark on the form whether it is the patient's right or left side

ARM MOVEMENTS

- Lift the patient's arms together to 90° if sitting, 45° if supine and ask them to hold the position for 5 seconds then let go
- Does one arm drift down or fall rapidly?
- If one arm drifts down or falls, note whether it is the patient's left or right arm

SPEECH

If the patient attempts a conversation

- Look for NEW disturbance of speech
- Check with companion
- Look for slurred speech
- Look for word-finding difficulties. This can be confirmed by asking the patient to name commonplace objects that may be nearby, such as a cup, chair, table, keys, pen
- If there is a severe visual disturbance, place an object in the patient's hand and ask him/her to name it


Annexe 3. Posologies usuelles des AOD

	dabigatran Pradaxa®	rivaroxaban Xarelto®	apixaban Eliquis®	edoxaban Lixiana®
Prévention de la TVP après chirurgie orthopédique majeure	220 mg x 1/j ou 150 mg x 1/j si : ClCr 30-50 ml/min, inhibiteurs P-gp, âge ≥ 75 ans PTH : 28-35 jours PTG : 10 jours	10 mg x 1/j PTH : 5 semaines PTG : 2 semaines	2,5 mg x 2/j PTH : 32-38 jours PTG : 10-14 jours	NA
Traitement de la TVP ou EP Prévention de la MTEV au long cours	150 mg x 2/j ou 110 mg x 2/j si : âge ≥ 80 ans ou prise de verapamil	15 mg x 2/j (3 semaines), puis 20 mg x 1/j	10 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 5 mg x 2/j puis 2,5 mg x 2/j en prévention des récurrences après 6 mois de traitement d'une TVP ou EP	60 mg x 1/j ou 30 mg x 1/j si : ClCr 15-50 ml/min, poids ≤ 60kg, inhibiteurs P-gp
Prévention des AVC et embolies dans la FA non valvulaire	150 mg x 2/j ou 110 mg x 2/j si : âge ≥ 80 ans ou prise de verapamil	20 mg x 1/j ou 15 mg x 1/j si: ClCr 30-49 ml/min	5 mg x 2/j ou 2,5 mg x 2/j si: 2 critères : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60kg, créatinine ≥ 133µmol/l	60 mg x 1/j ou 30 mg x 1/j si: ClCr 15-50 ml/min, poids ≤ 60kg, inhibiteurs P-gp

AVC : Accident vasculaire cérébral, ClCr : clairance de la créatinine selon la méthode de calcul de Cockcroft et Gault (127), EP : embolie pulmonaire, MTEV : maladie thromboembolique veineuse, PTG : prothèse totale de genou, PTH : prothèse totale de hanche, TVP : thrombose veineuse profonde.

Source : (234)

Annexe 4. Gestion peropératoire des AOD pour les chirurgies programmées

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn	Dernière prise à J-3
		dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4
			Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5
Pas de relai Pas de dosage				
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	<p>Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée</p> <hr/> <p>Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)</p>		

Source : (234)

Annexe 5. Questionnaire d'évaluation de l'observance

Source : (197)



Questionnaire d'évaluation de l'observance

ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : Date : ... / ... / ... **oui non**

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score < = 3

Source : Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

05-2016-studio-graphique-2015195

La santé progresse **avec vous**



Annexe 6. Niveau d'analyse pharmaceutique

Source : (208)

Type	Contexte	Contenu	Éléments requis
Analyse niveau 1: Revue de prescription	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales.	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau 2: Revue des thérapeutiques	Patient connu, situation en évolution	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs.	Ensemble des prescriptions, renseignements patient, données biologiques.
Analyse niveau 3: Suivi pharmaceutique	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs. Respect des objectifs thérapeutiques, monitoring thérapeutique, observance. Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique.	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques.

Annexe 7. Fiche d'intervention pharmaceutique

Source : (235)

<input type="text"/> Date / /	<input type="text"/> N° Fiche	<input type="text"/> N° Centre
Identité patient		
Nom : <input type="text"/>		
Prénom : <input type="text"/>		
Age : ans / Poids : Kg		
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		
1-Problème (1 choix)		
1 <input type="checkbox"/> Non conformité aux référentiels / contre-indication		
2 <input type="checkbox"/> Indication non traitée		
3 <input type="checkbox"/> Sous-dosage		
4 <input type="checkbox"/> Surdosage		
5 <input type="checkbox"/> Médicament non indiqué		
6 <input type="checkbox"/> Interaction		
<input type="radio"/> A prendre en compte		
<input type="radio"/> Précaution d'emploi		
<input type="radio"/> Association déconseillée		
<input type="radio"/> Publiée (= hors GTIAM de l'Assaps)		
7 <input type="checkbox"/> Effet indésirable		
8 <input type="checkbox"/> Voie/administration inappropriée		
9 <input type="checkbox"/> Traitement non reçu		
10 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre		
2-Intervention (1 choix)		
1 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle)		
2 <input type="checkbox"/> Arrêt		
3 <input type="checkbox"/> Substitution/Echange		
4 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration		
5 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique		
6 <input type="checkbox"/> Optimisation modalités d'administration		
7 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique		
Détails ⇒ S'il y a lieu, préciser : dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; éléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoires) ; décrire précisément l'intervention pharmaceutique.		
Contextes		
Problème		
Intervention		
Service d'hospitalisation		
<input type="checkbox"/> Psychiatrie		
<input type="checkbox"/> Séjour Court (MCO)		
<input type="checkbox"/> Séjour Long		
<input type="checkbox"/> Soins de Suite et Réadaptation		
DCI Médicament :		
3-Famille médicament (ATC)		
<input type="checkbox"/> A Voie digestives /Métabolisme		
<input type="checkbox"/> B Sang /Organes hématopoïétiques		
<input type="checkbox"/> C Système cardiovasculaire		
<input type="checkbox"/> D Médicaments dermatologiques		
<input type="checkbox"/> G Système génito-urinaire/Hormones Sex.		
<input type="checkbox"/> H Hormones systémiques		
<input type="checkbox"/> J Anti-infectieux systémiques		
<input type="checkbox"/> L Antinéoplasiques/Immunomodulateurs		
<input type="checkbox"/> M Muscle et squelette		
<input type="checkbox"/> N Système nerveux		
<input type="checkbox"/> P Antiparasitaires, insecticides		
<input type="checkbox"/> R Système respiratoire		
<input type="checkbox"/> S Organes sensoriels		
<input type="checkbox"/> V Divers		
4-Devenir de l'intervention		
<input type="checkbox"/> Acceptée		
<input type="checkbox"/> Non acceptée		
<input type="checkbox"/> Non renseigné		

Serment de Galien

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

- d'honorer ceux qui m'ont instruite 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 mœurs 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.



Les anticoagulants oraux dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux : Entretien pharmaceutique et mise en place d'un registre local

Vingt pourcents des accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont dûs à une cause cardioembolique, notamment la fibrillation atriale. La prévention secondaire repose sur un traitement anticoagulant au long cours. L'ancienne classe des antivitamines K est efficace, mais génère de nombreux événements iatrogènes graves et potentiellement évitables. Une nouvelle classe d'anticoagulants oraux directs est apparue récemment, tout aussi efficace et plus facile d'utilisation. Afin d'améliorer l'observance et la sécurité des anticoagulants oraux, nous avons mis en place des entretiens pharmaceutiques pour les patients de l'unité neurovasculaire retournant à domicile. Un registre de suivi des patients a été créé afin d'obtenir des données de pratique en vie réelle, de prescription, d'efficacité, de sécurité et d'observance. Les anticoagulants oraux directs ont été très largement prescrits par les neurologues, toujours conformément aux indications et à des posologies adaptées à l'âge et à la fonction rénale. Ils ont été préférés aux antivitamines K en première et deuxième intention. Notre registre incluant 124 patients a révélé 2 hémorragies graves, 9 effets indésirables, pas de rechute thrombotique et une bonne observance. Les registres nationaux et internationaux de plus grande taille et les suivis de pharmacovigilance ont par la suite confirmé une efficacité et une sécurité d'utilisation des nouveaux anticoagulants identiques voire meilleures que les antivitamines K. Les entretiens pharmaceutiques ont été bien intégrés par l'unité de soins et les patients, validant cet axe de sécurisation du parcours de soin des patients prenant des médicaments à haut risque iatrogène.

Mots-clés : accident vasculaire cérébral ischémique, anticoagulants oraux, entretien pharmaceutique

Oral anticoagulants in stroke prevention: Pharmaceutical interview and local registry

Twenty percents of ischemic strokes have a cardioembolic origin, including atrial fibrillation. Secondary prevention relies on anticoagulant longterm therapy. Vitamine K antagonists, the oldest oral anticoagulants, are efficient, but induce numerous iatrogenic events, potentially serious that could be avoided. A new class of direct oral anticoagulant has recently received market authorisation, as efficient and easier to use than vitamine K antagonists. In order to increase compliance and oral anticoagulant safety, we set up pharmaceutical interviews for discharged patients from a neurovascular stroke unit. A follow up patient registry was set up to collect real life prescription, efficiency, safety and compliance data. Neurologists broadly chose the new oral anticoagulants always in agreement with therapeutic indications and dose adaptations for old and/or renal insufficiency patients. Direct oral anticoagulants were chosen over vitamin K antagonists at first and second intention. Our registry included 124 patients and showed 2 severe hemorrhagias, 9 side effects, no thrombotic relapse and a good compliance. National and international wider registries and pharmacovigilance follow up confirmed a similar efficient and secure use of direct oral anticoagulants or even better than vitamin K antagonists. Pharmaceutical interviews fitted well in the care unit, validating its suitability in securing patient health care protocols with high-alert medications.

Keywords: ischemic stroke, oral anticoagulant, pharmaceutical information

Discipline : Pharmacie clinique

Adresse : Equipe pharmaceutique de Pôle Neurosciences, Pôle Pharmacie - CHU de Toulouse, Hôpital Paule de Viguier, 330, avenue de Grande Bretagne, 31300 Toulouse

