

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 6 avril 2018

par

NONY Camille

née le 29 août 1992, à Limoges

**Prise en charge d'un patient traité par anticoagulant oral en
fonction des structures sanitaires (hôpital, officine) : comment
optimiser les échanges ville-hôpital pour une meilleure prise en
charge**

Directeurs de Thèse :

Mr le Dr Jeremy JOST

et

Mme le Dr Voahirana RATSIMBAZAFY

Examineurs de la thèse :

M^{me} Catherine FAGNÈRE, Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique

Président

M^{me} Christelle POUGET, Maître de Conférences de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique

Juge

M^{me} Voahirana RATSIMBAZAFY, Pharmacien des Hôpitaux

Juge

M. Jérémie JOST, Assistant Hospitalo-Universitaire Pharmacie Clinique

Juge

M. Pierre PASQUET, Pharmacien d'Officine

Juge





Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 6 avril 2018
par

NONY Camille

née le 29 Août 1992, à Limoges

**Management of a patient treated with oral anticoagulant according
to health structures (hospital, pharmacy) : how to improve
exchanges for better management.**

Directeurs de Thèse :

Mr le Dr Jeremy JOST

et

Mme le Dr Voahirana RATSIMBAZAFY

Examineurs de la thèse :

M ^{me} Catherine FAGNÈRE, Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique	Président
M ^{me} Christelle POUGET, Maitre de Conférences de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique	Juge
M ^{me} Voahirana RATSIMBAZAFY, Pharmacien des Hôpitaux	Juge
M. Jérémy JOST, Assistant Hospitalo-Universitaire Pharmacie Clinique	Juge
M. Pierre PASQUET, Pharmacien d'Officine	Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

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 :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
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 CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
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 :

BONNET Julien PHARMACOLOGIE
(01.10.2016 au 31.08.2018)

LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian (1^{er} janvier 2017 - 1^{er} janvier 2019)

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver
Pierre Dac

Remerciements

À MON PRÉDISENT DE THÈSE,

Madame le Professeur Catherine FAGNÈRE,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,

Pour la qualité des enseignements que vous m'avez transmis lors de mon cursus universitaire,

Recevez mes très sincères remerciements.

À MON DIRECTEUR DE THÈSE,

Monsieur le Docteur Jérémy JOST,

Pour votre investissement, votre soutien et vos conseils avisés,

Pour la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce travail,

Veuillez trouver ici mon amitié et mes plus sincères remerciements.

À MON CO-DIRECTEUR DE THÈSE,

Madame le Docteur Voahirana RATSIMBAZAFY,

Pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez inculqué,

Pour votre gentillesse et votre sympathie auprès des étudiants,

Recevez mes remerciements les plus sincères.

À Madame le Professeur Christelle POUGET,

Pour l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury,

Pour les enseignements que vous m'avez transmis lors de mon cursus universitaire,

Recevez mes très sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Pierre PASQUET,

Pour l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury,

Pour la confiance que vous m'avez accordée et que vous continuez de me donner au sein de votre officine,

Pour avoir participé au professionnel de santé que je deviens,

Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

À TOUTES CELLES ET CEUX QUI ONT SOUTENU MON TRAVAIL PAR LEUR PRÉSENCE ET LEUR IMPLICATION,

À toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'enquête,

Aux patients, aux externes en médecine et pharmacie, à toute l'équipe du service des urgences du CHU de Limoges,

À Jean IMBERT pour sa participation au questionnaire hospitalier,

Aux professionnels de santé ayant pris le temps de participer.

À toute l'équipe de la pharmacie Pasquet : Madame le pharmacien Sophie LAMBERT, aux préparatrices Mesdames Martine PEYCLIT, Martine JUDET, Claire BOUCHERON, Karen ROUILHAC, Julie VIGNAUD,

Pour votre gentillesse et votre bienveillance,

Pour tout ce que vous m'avez appris et votre implication dans votre travail,

Pour tous ces bons moments passés ensemble et ceux qui nous restent,

Recevez mes sincères remerciements.

À MES PROCHEs,

À mes parents,

Pour votre amour, et les valeurs que vous m'avez transmises,

Pour l'éducation que j'ai reçue et votre soutien sans faille,

Recevez mon travail comme remerciements et témoignage de mon amour.

À mes frères,

Pour tous les moments partagés et les chamailleries,

Merci d'être là.

À mes grands-parents,

À mamie Renée,

Pour tout l'amour que tu me donnes.

À celui qui m'a manqué, Roger.

À mamie Marcelle et papi Maurice,

Pour les valeurs que vous m'avez partagées.

À Gaëlle,

Pour tout ce que nous avons vécu ensemble et qui nous a fait grandir,

Pour ta gentillesse, et ta simplicité,

Merci pour l'amitié que tu m'accordes depuis près de dix ans.

À mes p'tits culs adorés, Camille L, Camille S, Claire, Élise, Justine, Lucie, Marjolène, Philippine,

Pour tous ces bons moments partagés, pour ces années de fac que vous avez rendues meilleures,

Pour tout ce que nous allons encore vivre ensemble,

Pour le lien d'amitié que nous avons tissé.

À Pfounet,

Pour ces litres de café pris ensemble,

Pour ton soutien et ta présence,

Merci d'être là.

À Thomas,

Pour ton soutien, ta patience et tes conseils de relecture,

Merci.

À Gunther et Nougat.

À tous ceux que j'oublie mais dont nos chemins se sont croisés, merci pout tout.

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

Liste des abréviations	19
Introduction	22
I. État de l'art	23
I.1. Rappels sur l'hémostase	23
I.1.1. L'hémostase primaire	23
I.1.1.1 Première phase : le temps vasculaire	24
I.1.1.2 Deuxième phase : le temps plaquettaire	24
I.1.2. La coagulation	24
I.1.2.1 Les facteurs de la coagulation.....	25
I.1.2.2 La vitamine K	26
I.1.2.3 La cascade de coagulation.....	28
I.1.2.3.1. La voie intrinsèque	30
I.1.2.3.2. La voie extrinsèque	30
I.1.2.3.3. La voie terminale commune	30
I.1.2.3.4. Facteurs régulateurs.....	31
I.1.3. La fibrinolyse	32
I.1.3.1 La fibrinolyse dépendante du plasminogène	32
I.1.3.1.1. La voie du t-PA	32
I.1.3.1.2. Système pro-urokinase/urokinase.....	33
I.1.3.2 Inhibiteurs de la fibrinolyse.....	33
I.2. Les affections thrombo-emboliques.....	34
I.2.1. La fibrillation atriale.....	34
I.2.2. La maladie thrombo-embolique veineuse	35
I.2.3. Épidémiologie des affections thrombo-emboliques	36
I.2.4. La fibrillation atriale (FA).....	36
I.2.5. L'AVC ischémique	37
I.2.6. La maladie veineuse thrombo-embolique (MTEV)	39
I.3. Les traitements	41
I.3.1. Les anti-vitamines K (AVK).....	41
I.3.1.1 Indications.....	44
I.3.1.2 Posologie	45
I.3.1.3 Interactions médicamenteuses.....	45
I.3.1.4 Effets indésirables.....	48
I.3.1.5 Pharmacodynamie	49
I.3.1.6 Pharmacocinétique	50
I.3.2. Les anticoagulants oraux directs	51
I.3.2.1 Indications.....	53
I.3.2.2 Posologies	55
I.3.2.3 Interactions médicamenteuses.....	56
I.3.2.4 Effets indésirables.....	57
I.3.2.5 Pharmacodynamie	58
I.3.2.6 Pharmacocinétique	58
I.4. Les recommandations.....	61
I.4.1. La fibrillation atriale.....	61
I.4.2. Maladie thrombo-embolique veineuse	63

I.4.3. Recommandations de prescription des AVK et AOD	63
I.4.4. Recommandations en cas de surdosage et/ou hémorragie	66
II. Objectifs de recherche	71
III. Enquête en service hospitalier d'urgence	72
III.1. Méthode.....	72
III.1.1. Présentation du questionnaire	72
III.1.2. Critères et période d'inclusion.....	73
III.1.3. Méthode de traitement des données.....	73
III.2. Résultats.....	74
III.2.1. Profil des patients concernés par l'enquête dans le service des urgences.....	74
III.2.2. Description des traitements anticoagulants.....	76
III.2.2.1 Types d'anticoagulants	76
III.2.2.2 Motifs de prescription des traitements anticoagulants	77
III.2.2.2.1. Prévention primaire.....	77
III.2.2.2.2. Prévention secondaire	80
III.2.3. Admission en rapport avec une hémorragie.....	82
III.2.3.1 Hémorragies graves et non graves	82
III.2.3.2 Délai avant diagnostic	85
III.2.4. Admission sans rapport avec une hémorragie	85
III.2.5. Prélèvements pour analyse de laboratoire.....	85
III.2.5.1 Mesure de l'INR	85
III.2.5.2 Mesure de la clairance	86
III.2.6. Conduite tenue selon le traitement anticoagulant	87
III.2.6.1 Patients sous AVK	87
III.2.6.2 Patients sous AOD.....	89
III.3. Discussion	91
IV. Enquêtes sur les attitudes et pratiques des professionnels de santé en officine....	94
IV.1. Méthode	94
IV.1.1. Présentation du questionnaire.....	94
IV.1.2. Critères et période d'inclusion	94
IV.1.3. Méthode de traitement des données	94
IV.2. Résultats	95
IV.2.1. Profil des professionnels de santé ayant répondu au questionnaire	95
IV.2.2. Les types de traitements anticoagulants	96
IV.2.3. Prise en charge des patients à l'officine	97
IV.2.4. Les entretiens AVK	100
IV.2.5. Résultats biologiques	103
IV.2.6. Commentaires.....	103
IV.3. Discussion	105
V. Enquête sur les connaissances, attitudes et pratiques des patients traités par anticoagulant.....	107
V.1. Méthode	107
V.1.1. Présentation du questionnaire.....	107
V.1.2. Critères et période d'inclusion	107
V.1.3. Méthode de traitement des données	107
V.2. Résultats	108
V.2.1. Profil des patients ayant répondu au questionnaire officinal	108

V.2.2. Les traitements anticoagulants.....	108
V.2.2.1 Suivi des traitements AVK	109
V.2.2.2 Accompagnement des patients.....	110
V.3. Discussion	112
VI. Synthèse globale.....	114
VI.1. Les traitements.....	114
VI.2. Accompagnement des patients de la théorie à la réalité	116
Conclusion.....	120
Références bibliographiques	121
Annexes	126
Serment de Galien.....	151

Table des illustrations

Figure 1 : Vitamine K1 ou phylloquinone (3)	26
Figure 2 : Vitamine K2 ou ménaquinone (4)	26
Figure 3 : Vitamine K3 ou ménadione (5)	26
Figure 4 : Cycle de la vitamine K	27
Figure 5 : Cascade de la coagulation (8)	29
Figure 6 : Mortalité pour 100 000 personnes par fibrillation atriale de 2000 à 2007 en France (21).....	37
Figure 7 : Fluindione (36)	43
Figure 8 : Acénocoumarol (38)	43
Figure 9 : Warfarine (39)	44
Figure 10 : Dabigatran étextilate (42)	51
Figure 11 : Rivaroxaban (43).....	52
Figure 12 : Apixaban (44).....	52
Figure 13 : Edoxaban (45).....	53
Figure 14 : Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (53).....	68
Figure 15 : Répartition des patients pour lesquels un questionnaire a été rempli, par sexe (n = 151).....	74
Figure 16 : Tranches d'âges par sexe (n = 151)	74
Figure 17 : Motifs d'admission tout sexe confondu (n = 151)	75
Figure 18 : Type d'anticoagulants (n = 151).....	76
Figure 19 : Taux de patients par anticoagulant (n = 151).....	76
Figure 20 : Motif de prescription pour prévention primaire (n = 107).....	77
Figure 21 : Durées des traitements AVK en prévention primaire (n = 45)	78
Figure 22 : Posologies des AOD en prévention primaire (n = 27)	79
Figure 23 : Durées des traitements AOD en prévention primaire (n = 9).....	79
Figure 24 : Motif de prescription pour prévention secondaire (n = 38)	81
Figure 25 : Durées des traitements AVK en prévention secondaire (n = 25).....	81
Figure 26 : Type d'hémorragies sous AVK (n = 27)	82
Figure 27 : Critères de gravité des hémorragies graves sous AVK (n = 11).....	83
Figure 28 : Types d'hémorragies sous AOD (n = 6).....	84
Figure 29 : Valeurs de l'INR (n = 111)	86
Figure 30 : Valeurs des clairances selon MDRD (n = 138)	86
Figure 31 : Recontrôles de l'INR (n = 119).....	88

Figure 32 : Répartition des professionnels de santé par sexe (n = 749)	95
Figure 33 : Tranches d'âges par sexe (n = 748)	95
Figure 34 : Statut professionnel (n = 749).....	96
Figure 35 : Traitements anticoagulants majoritairement délivrés dans l'officine (n = 749).....	96
Figure 36 : Questionnement systématique sur la prise d'anticoagulant lors de la délivrance de médicaments conseils (n = 749)	97
Figure 37 : Questionnement systématique sur la prise d'anticoagulant lors de la délivrance de médicaments conseils selon le statut dans l'officine (n = 749)	97
Figure 38: Fréquence à laquelle les carnets de suivi sont proposés dans l'officine (n = 690)	98
Figure 39 : Fréquence de proposition des carnets de suivi selon le statut dans l'officine (n = 749).....	98
Figure 40 : Évaluation de l'observance (n = 749).....	99
Figure 41 : Qualité de l'observance des patients (n = 749)	100
Figure 42 : Réalisation d'entretiens AVK (n = 749)	100
Figure 43 : Nombre de patients suivis en entretien (n = 410).....	101
Figure 44 : Adéquation des entretiens AVK à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse et la minimisation du risque iatrogène (n = 749)	101
Figure 45 : Accès aux résultats biologiques lors de la dispensation (n = 749)	103
Figure 46 : Souhait d'avoir accès au bilan biologique avant délivrance d'anticoagulants (n = 516).....	103
Figure 47 : Répartition de l'âge en fonction du sexe (n = 16)	108
Figure 48 : Posologies et dosages AOD (n = 10).....	109
Figure 49 : Fréquence des contrôles INR (n = 6).....	109
Figure 50 : Intervalle de valeurs de l'INR (n = 6).....	110
Figure 51 : Professionnels de santé impliqués dans le traitement (n = 16)	110

Table des tableaux

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation (2)	25
Tableau 2 : Recommandations françaises pour les apports nutritionnels de vitamine K (6) ..	27
Tableau 3 : Taux d'incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, par sexe et par an, en France, 2008-2012 (24)	38
Tableau 4 : Incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse en nombre de cas pour 1 000 et par an, par sexe et par classe d'âge (30)	40
Tableau 5 : Valeurs cibles de l'INR par pathologie (4, 35)	42
Tableau 6 : Posologies usuelles des AOD selon leurs indications (41)	55
Tableau 7 : Évaluation du risque thrombo-embolique (47)	61
Tableau 8 : Pourcentage d'AVC à 1 an (48)	61
Tableau 9 : Évaluation du risque hémorragique (47)	62
Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques AVK/AOD (47)	66
Tableau 11 : Recommandations de l'HAS en cas de surdosage asymptomatique en AVK (53)	67
Tableau 12 : Mesures en cas de surdosage et hémorragies graves avec les AOD (50)	69
Tableau 13 : Localisation des différents types d'hémorragies selon l'appréciation du médecin urgentiste	84

Liste des abréviations

AAS	acide acétyl salicylique
ADP	adénosine diphosphate
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	accident ischémique transitoire
ALAT	alanine amino transférase
AMM	autorisation de mise sur le marché
ANSM	agence nationale de sécurité du médicament
AOD	anticoagulants oraux directs
AOMI	artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ASAT	aspartate amino transférase
ASC	aire sous la courbe
ASMR	amélioration du service médical rendu
AT	antithrombine
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	anti-vitamine K
CI	contre-indiqué/contre-indication
CHU	centre Hospitalo-Universitaire
Cl	clairance
Cmax	concentration maximale
CNAMTS	caisse d'assurance maladie des travailleurs salariés
Cr	créatininémie
CRPV	centre régional de pharmacovigilance
CYP	cytochrome
DCI	dénomination commune internationale
DDJ	doses définies journalières
DRESS	drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EI	effet indésirable
EMA	european Medicine Agency
EP	embolie pulmonaire
ETP	éducation thérapeutique
FA	fibrillation atriale
FT	facteur tissulaire

GERS	groupeement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques
GLA	acide gamma carboxyglutamique
HAS	haute autorité de santé
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HMG	gonadotrophine urinaire humaine
HNF	héparine non fractionnée
HTA	hypertension artérielle
HTA-Pas	hypertension artérielle pression artérielle systolique
IDM	infarctus du myocarde
INR	international normalized ratio
IPP	inhibiteur de la pompe à protons
IV	intra-veineux/intra-veineuse
IVD	injection intraveineuse directe
IVSE	intraveineuse à la seringue électrique
KHPM	kininogène de haut poids moléculaire
MTEV	maladie thrombo-embolique veineuse
N	normale
NACO	nouveaux anticoagulants oraux
NADH	dihydronicotinamide adénine dinucléotide
OMS	organisation mondiale de la santé
PAI-1	inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1
PC	protéine C
PDf	produit de dégradation de fibrine
PF3	facteur 3 plaquettaire
PK	prékallikréine
PPSB	prothrombine proconvertine stuart B
RCP	résumé caractéristique produit
SCA	syndrome coronarien aigu
SMR	service médical rendu
TAFI	inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine
TCA	temps de céphaline activé
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TM	thrombomoduline
t-PA	tissue plasminogen activator

TQ	temps de Quick
TVP	thrombose veineuse profonde
TXA2	thromboxane A2
UI	unité internationale

Introduction

Les anticoagulants oraux sont des médicaments fréquemment prescrits et nécessitant une surveillance particulière de part les risques liés à leur emploi.

Les antivitamines K (AVK) sont désormais utilisés depuis une cinquantaine d'années et restent leader sur le marché français. Leur efficacité n'est plus à prouver cependant un risque hémorragique important, une forte iatrogénie et une nécessité de suivi biologique rigoureux sont le pendant de leur utilisation.

Depuis 2008, une nouvelle classe d'anticoagulants oraux a fait son apparition, il s'agit des anticoagulants oraux directs (AOD) d'emploi plus facile (pas de suivi, posologies standardisées). Ils n'en restent pas moins associés à une gestion délicate.

Malgré tout, ces traitements sont indispensables dans la prévention des événements thromboemboliques.

Les complications hémorragiques inhérentes au mode d'action des anticoagulants constituent un enjeu de santé publique, leur prise en charge débute dès la délivrance ; il incombe aux pharmaciens d'officines de prodiguer aux patients tous les conseils nécessaires à la gestion et au bon usage de leur traitement.

Le soutien apporté aux patients relève de la pluridisciplinarité et les professionnels de santé se doivent de travailler main dans la main afin de prendre en charge des populations de plus en plus âgées avec de nombreuses comorbidités et une forte polymédication. En effet le travail du pharmacien ne s'arrête pas lorsque le patient sort de son officine, il doit assurer son rôle de professionnel de santé de proximité et accompagner ses patients tout au long de leur traitement.

La première partie de ce travail traitera de l'état de l'art concernant l'hémostase, les pathologies liées à une anomalie de la coagulation et les solutions thérapeutiques existantes. La deuxième partie présentera les résultats de trois études ayant pour but commun de décrire le parcours de soins d'un patient sous anticoagulant en Limousin et d'identifier des axes d'améliorations de ce parcours. La dernière partie s'intéressera à contextualiser les résultats des trois études avec les moyens et solutions existants à ce jour pour cette population.

I. État de l'art

I.1. Rappels sur l'hémostase

Lors d'une effraction vasculaire, l'hémostase constitue la réponse physiologique spontanée mettant fin au saignement.

Elle se déroule selon 3 étapes successives :

- L'hémostase primaire,
- La coagulation,
- La fibrinolyse.

I.1.1. L'hémostase primaire

Elle est responsable de la formation du « clou plaquettaire » par agrégation des plaquettes au niveau de la paroi vasculaire lésée.

Différents facteurs sont mis en jeu pour aboutir à la formation de cet agrégat plaquettaire, à savoir, la paroi vasculaire (endothélium et sous-endothélium), les plaquettes, le facteur de Willebrand et le fibrinogène.

- L'endothélium

Formé de cellules aplaties, il constitue la face interne de tous les vaisseaux sanguins. Cet endothélium est dans des conditions normales doté de propriétés anti-agrégantes plaquettaires notamment par la synthèse du facteur de Willebrand, de prostacyclines PIG2 et de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales. Cependant en cas de lésion vasculaire, il devient pro-thrombotique.

- Le sous-endothélium

Il est responsable de l'activation plaquettaire, il s'agit d'une surface thrombogène constituée de collagène, de microfibrilles, de fibronectine, d'élastine et d'une membrane basale.

- Les plaquettes

Ce sont des cellules discoïdes, annucléées produites par la moëlle osseuse, elles correspondent à des fragments de cytoplasme des mégacaryocytes. Leur numération sanguine normale est comprise entre 150 et 450 G/L. Leur durée de vie moyenne est de 7 à 10 jours.

- Le facteur de Willebrand

Synthétisé par la cellule endothéliale, il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire élevé, nécessaire à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire. Il sert également de véhicule au facteur VIII, pro-coagulant.

- Le fibrinogène

Il s'agit d'une protéine synthétisée par le foie, elle joue un rôle essentiel dans la coagulation puisqu'elle se transforme en fibrine afin de former le caillot ; c'est également un co-facteur de l'agrégation plaquettaire (1).

I.1.1.1 Première phase : le temps vasculaire

Dans un premier temps, il faut qu'il y ait effraction vasculaire entraînant un saignement relativement faible dans les premières secondes et finissant par s'accroître légèrement. Ce phénomène s'explique par un spasme vasculaire. En effet, il y a tout de suite après la lésion, contraction locale des muscles lisses des vaisseaux sanguins, cette vasoconstriction a pour but de réduire le diamètre des vaisseaux et ainsi de limiter l'effusion de sang.

La vasoconstriction favorise l'accumulation de substances hémostatiques, sous l'action de sérotonine, et de thromboxane A2 (TXA2), puissants agents vasoconstricteurs libérés par les plaquettes.

Les plaquettes et les facteurs de la coagulation comme le facteur tissulaire III (extérieur aux vaisseaux) s'accumulent au niveau du site de la lésion.

I.1.1.2 Deuxième phase : le temps plaquettaire

Dans un deuxième temps, il y a adhésion des plaquettes au sous-endothélium rendu accessible suite à la rupture de la couche endothéliale lors de la lésion.

Cette adhésion peut être directe, par liaison des plaquettes aux fibres de collagène ou indirecte, induite par le facteur de Willebrand.

On parle alors d'activation plaquettaire. Les plaquettes perdent leur forme discoïde pour s'étendre sur toute la surface de la paroi vasculaire lésée.

Une fois activées, les plaquettes vont produire à partir de phospholipides, du thromboxane A2, inducteur de l'agrégation plaquettaire.

Le TXA2 entraîne à son tour la libération de sérotonine vasoactive et d'adénosine diphosphate (ADP) permettant le recrutement des plaquettes circulantes, venant à leur tour s'agréger au niveau de la lésion pour former le clou plaquettaire parfois appelé thrombus blanc.

Le recrutement continue permettant ainsi l'accroissement du clou plaquettaire par accolements successifs de nouvelles plaquettes circulantes.

Le fibrinogène se fixe à la membrane plaquettaire et crée avec des ions Ca^{2+} , des ponts interplaquettaires permettant la formation de l'agrégat.

Cependant, la fragilité et la perméabilité du clou plaquettaire nécessitent une consolidation par l'étape de coagulation.

I.1.2. La coagulation

Cette étape correspond à la formation d'un caillot de fibrine sur le thrombus blanc par transformation du fibrinogène sous l'effet de la thrombine. La coagulation est orchestrée par l'activation en cascade de réactions enzymatiques.

I.1.2.1 Les facteurs de la coagulation

Ils sont désignés par des chiffres romains allant de I à XIII. Ils interviennent dans la cascade de coagulation respectivement en ordre inverse de leur numérotation, excepté le facteur XIII intervenant en dernier. On retrouve également les facteurs PK (prékallikréine) et KHPM (kininogène de haut poids moléculaire).

L'adjonction de la lettre « a » signifie que le facteur est sous forme activée.

La grande majorité des facteurs de la coagulation est synthétisée au niveau du foie. Pour certains d'entre eux, l'intervention de la vitamine K est nécessaire, ce sont les facteurs dits vitamine-K dépendants : II, VII, IX et X.

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation (2)

Facteur	Nom	Demi-vie (heure)	Vitamine K dépendant
I	Fibrinogène	120	Non
II	Prothrombine	80	Oui
V	Proaccélélerine	24	Non
VII	Proconvertine	6	Oui
VIII	Facteur Anti-hémophilique A	12	Non
IX	Facteur Anti-hémophilique B	24	Oui
X	Facteur Stuart	48	Oui
XI	Facteur Rosenthal	60	Non
XII	Facteur Hageman	60	Non
XIII	Facteur stabilisant de fibrine	240	Non

I.1.2.2 La vitamine K

Trois types de vitamines K sont connus à l'heure actuelle

- La vitamine K1 ou phylloquinone

Les légumes verts (chou, chou-fleur, asperges, épinards, laitue, brocolis...) en sont la source principale.

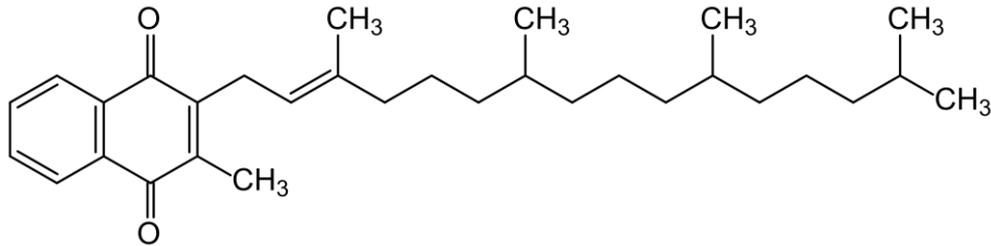


Figure 1 : Vitamine K1 ou phylloquinone (3)

- La vitamine K2 ou ménaquinone

La ménaquinone, synthétisée par de nombreuses espèces bactériennes est apportée dans l'alimentation par les viandes, les fromages et autres produits d'origine animale.

La flore intestinale en produit également en grande quantité, mais il semblerait que cette production ne soit pas absorbée et n'entre pas en compte dans l'apport global de vitamine K.

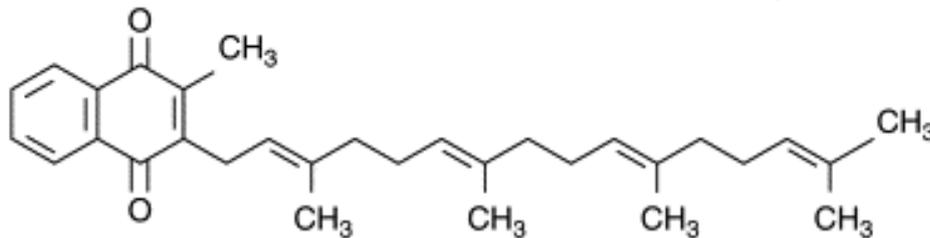


Figure 2 : Vitamine K2 ou ménaquinone (4)

- La vitamine K3 ou ménadione qui est quant à elle d'origine synthétique.

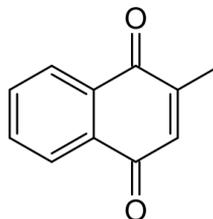


Figure 3 : Vitamine K3 ou ménadione (5)

Du fait de sa lipophilie, la vitamine K est absorbée au niveau de l'intestin grêle sous l'action des sels biliaires, elle est ensuite transportée vers le foie par les chylomicrons, incorporée aux lipoprotéines puis délivrée selon les besoins aux tissus périphériques via la circulation sanguine.

Les recommandations alimentaires actuelles sont de l'ordre de 1 µg/kg et par jour et sont indiquées par tranche d'âge dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations françaises pour les apports nutritionnels de vitamine K (6)

Groupe de population	Apport de vitamine K recommandé (µg/jour)
Petit enfant (1–3 ans)	10
Enfants (4–9 ans)	25
Préadolescent (10–12 ans)	30
Adolescent et femme	35
Homme	45
Femme enceinte	45
Femme qui allaite	55

La vitamine K, liposoluble, joue un rôle dans la synthèse et l'activation de facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) mais également dans la synthèse de protéines anticoagulantes naturelles, les protéines C, S et Z. La vitamine K est donc un pilier dans l'équilibre de la coagulation, mais pas seulement, elle aurait également un rôle protecteur vis à vis des os contre l'ostéoporose (7).

La vitamine K lorsqu'elle est sous sa forme réduite KH_2 , permet à la glutamyl carboxylase hépatique de réaliser la carboxylation en position gamma de l'acide glutamique. Cette étape permet la formation de :

- L'acide gamma-carboxyglutamique ou « GLA »
- Des oligopeptides contenant plusieurs GLA rapprochés

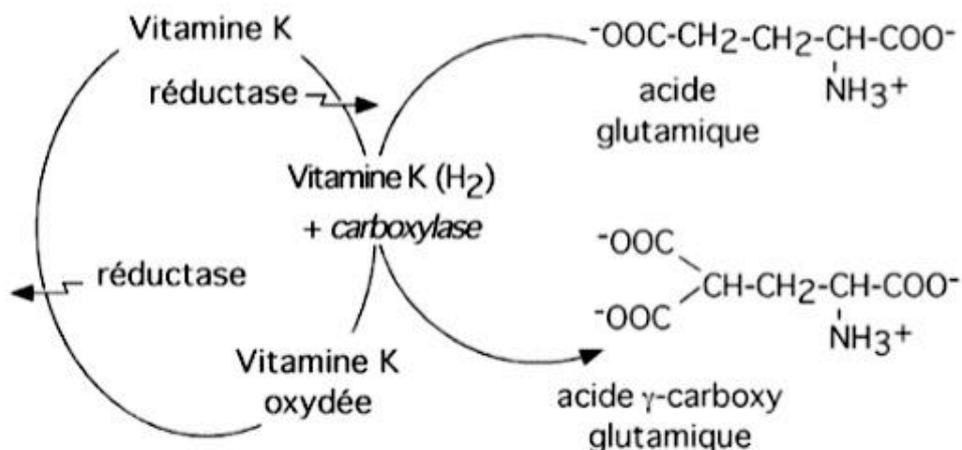


Figure 4 : Cycle de la vitamine K

La vitamine K réduite est ensuite oxydée en forme époxyde, pour être réutilisée comme co-facteur de carboxylation, elle devra être réduite de nouveau.

L'activité biologique des « gla »-protéines est en partie due à la vitamine K puisque cette dernière en entraînant leur carboxylation, leur permet d'établir des ponts calciques et d'exercer leur effet.

Parmi ces « gla »-protéines, on retrouve entre autre :

- Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X,
- La protéine C,
- La protéine S,
- La protéine Z,
- L'ostéocalcine impliquée dans la calcification du tissu osseux.

I.1.2.3 La cascade de coagulation

La cascade de coagulation met en jeu deux voies, une voie intrinsèque et une voie extrinsèque, toutes deux se réunissant pour aboutir à une voie finale commune transformant le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Cette cascade est représentée dans la Figure 5.

La voie intrinsèque nécessite l'intervention des facteurs de la coagulation tandis que la voie extrinsèque fait appel à un facteur extérieur, le facteur tissulaire (FT) provenant du tissu endommagé.

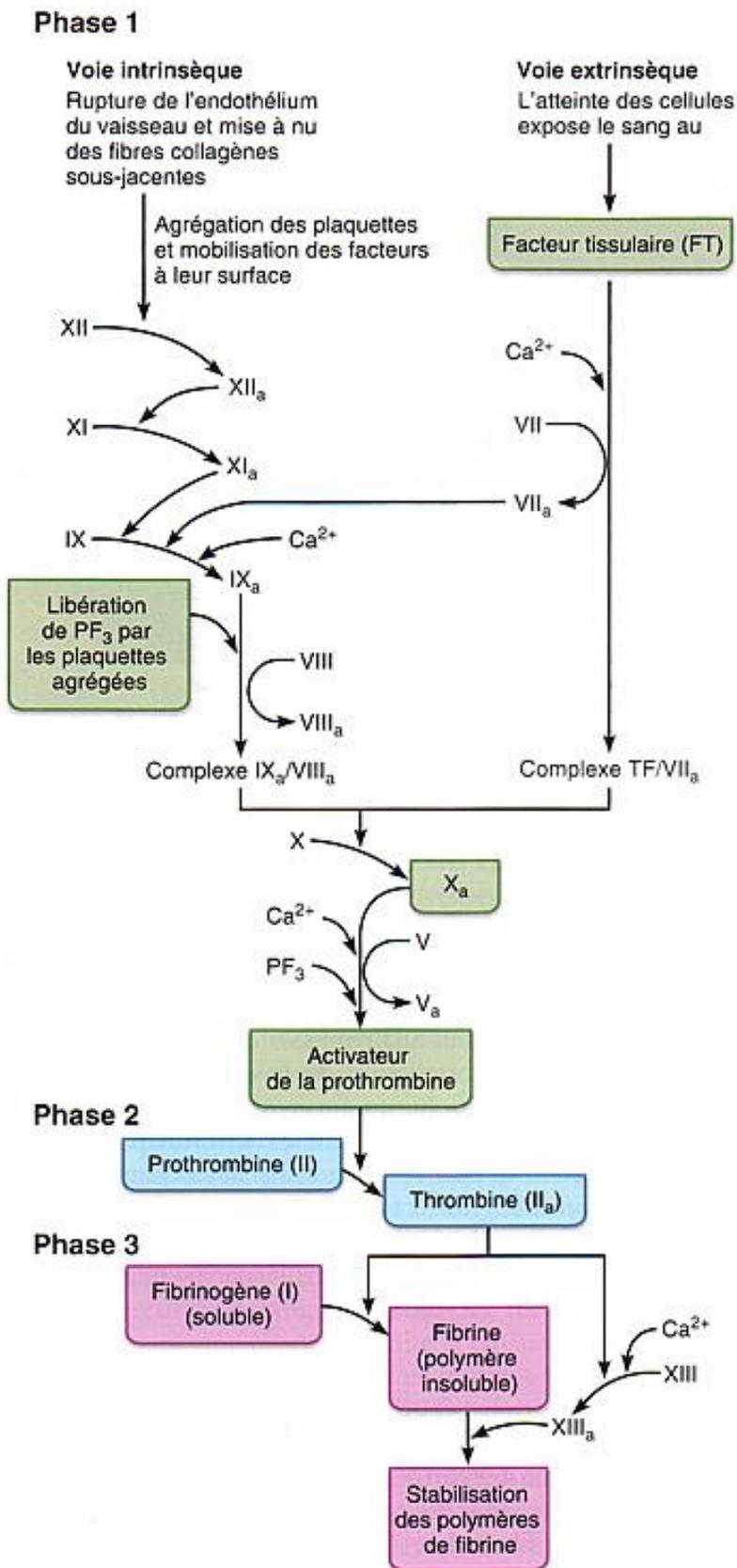


Figure 5 : Cascade de la coagulation (8)

I.1.2.3.1. La voie intrinsèque

La voie intrinsèque ou endogène débute par la transformation du facteur XII inactif en facteur XIIa actif. Cette activation se fait par contact avec les fibres de collagène vasculaire exposées suite à la lésion. Sous l'action du facteur XIIa, de PK et KHPM, le facteur XI s'active à son tour puis le facteur IX. En présence du facteur VIIIa et suite à la libération du facteur 3 plaquettaire (PF3), le facteur X s'active également.

I.1.2.3.2. La voie extrinsèque

Elle passe par le facteur tissulaire qui est une glycoprotéine transmembranaire exprimée par les cellules extravasculaires. Il s'agit d'une protéine non circulante, uniquement retrouvée au niveau de son site d'implantation, le sous-endothélium.

Suite à l'effraction du tissu vasculaire, le sous-endothélium est mis à nu, le FT devient accessible au facteur VIIa avec lequel il entre en contact.

Le complexe FT-VIIa ainsi formé déclenche la cascade de coagulation ; en l'absence de saignement, les cellules sanguines n'expriment normalement pas le FT, sauf cas pathologiques.

Pour que le complexe se forme, plusieurs éléments sont nécessaires :

- Une collaboration avec les phospholipides adjacents,
- La présence de calcium ionisé à proximité.

Le facteur VIIa peut alors à son tour activer le facteur X en Xa. La thrombine (IIa) commence à être produite, dans un premier temps en petite quantité, puis se produit un phénomène d'amplification.

Ce phénomène d'amplification est orchestré par le facteur VII selon deux processus :

- Le facteur VII catalyse sa propre transformation en facteur VIIa,
- Le facteur Xa exerce un rétrocontrôle positif sur la chaîne de coagulation extrinsèque en activant également le facteur VII.

L'addition de ces phénomènes permet une production massive de thrombine (4).

I.1.2.3.3. La voie terminale commune

La finalité de cette cascade est l'activation de la prothrombine (ou facteur II) en thrombine (facteur IIa). La thrombine catalyse la transformation du fibrinogène (facteur I) en monomères de fibrine se polymérisant en oligomères instables. Elle active ensuite le facteur XIII en facteur XIIIa, ce qui a pour effet de stabiliser la fibrine. Enzyme clé de la coagulation, elle a la capacité de moduler sa propre activité. La thrombine est capable d'activer les facteurs VIII, V et XI, ce qui a pour objectif d'amplifier le phénomène de coagulation et la production de monomères de fibrine.

I.1.2.3.4. Facteurs régulateurs

Le système hémostatique est régulé en permanence par trois anticoagulants physiologiques, à savoir :

- TFPI : inhibiteur de la voie du facteur tissulaire,
- AT : antithrombine III,
- PC : système protéine C.

Une concentration trop faible en facteurs pro-coagulants se traduit par un risque accru d'accidents thrombo-emboliques.

- **Le TFPI**

Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) est un inhibiteur de la voie extrinsèque. Il est synthétisé au niveau des cellules endothéliales et des mégacaryocytes. Il circule dans le plasma associé aux lipoprotéines, et se stocke dans les plaquettes et à la surface des cellules endothéliales, sous forme liée aux glycosaminoglycanes. Le TFPI inhibe la voie du FT, mais pour se faire, le facteur tissulaire doit être lié au facteur VIIa et c'est alors le complexe [FT + facteur VIIa] qui sera inhibé. Pour remplir sa fonction d'inhibiteur, le TFPI doit quant à lui être fixé au facteur Xa. La qualité de l'inhibition par le TFPI est donc liée à la quantité de facteur Xa produite.

- **L'antithrombine III**

Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée au niveau hépatique dont l'action est conditionnée par la fixation aux protéoglycanes des cellules de surface de l'endothélium. L'antithrombine III a pour rôle de neutraliser différents facteurs de la coagulation en se complexant à eux, comme les facteurs XIIIa, XIa, Xa, IXa et IIa. À côté de son effet antithrombine direct, elle neutralise également la génération de thrombine initiée par le facteur tissulaire, ce phénomène étant potentialisé par le TFPI (9).

- **Le système de la protéine C**

Ce système repose sur trois acteurs :

- La protéine C : synthétisée par le foie sous forme inactive (zymogène inactif) et en présence de vitamine K,
- La thrombomoduline : protéoglycane présent sur la surface de toutes les cellules épithéliales et jouant un rôle de récepteur de la thrombine (10),
- La protéine S : synthétisée par le foie sous forme active et également sous la dépendance de vitamine K.

La protéine C est une protéine vitamine K-dépendante jouant un rôle central dans la génération de la thrombine. Elle possède également une activité pro-fibrinolytique et anti-inflammatoire.

Elle subit une activation par la thrombine en présence de thrombomoduline (TM).

Une fois sous forme active, la protéine C circule dans le plasma en faible concentration. Lorsque la thrombine se complexe à la thrombomoduline afin d'activer la protéine C, elle perd ses propriétés hémostatiques. La protéine C devient alors l'enzyme anticoagulante du système et se détache de la thrombomoduline pour aller se complexer à la protéine S. La protéine S joue un rôle de cofacteur dans l'activité anticoagulante de la protéine C. Elle circule dans le plasma à la fois sous forme libre et sous forme liée au C4b Binding Protein. Le rôle régulateur de ce système sur la génération de thrombine passe par l'inhibition des facteurs Va et VIIIa. Un déficit en protéines C et S est un facteur de risque d'accidents thrombo-emboliques.

I.1.3. La fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus physiologique aboutissant à la destruction du caillot de fibrine formé au cours de l'étape de coagulation. Elle permet de rétablir la continuité vasculaire après une lésion. Elle ne succède pas aux étapes précédentes, mais débute concomitamment à l'activation plaquettaire et à la coagulation, se prolongeant ensuite jusqu'à cicatrisation.

I.1.3.1 La fibrinolyse dépendante du plasminogène

Le caillot de fibrine est dégradé par la plasmine, enzyme protéolytique obtenue par activation du plasminogène. La fibrine est donc l'élément central dans le déroulement de la fibrinolyse.

Le plasminogène est une molécule monocaténaire de synthèse hépatique, et plus faiblement testiculaire et neuronale. Il présente une grande affinité pour les caillots de fibrine sur lesquels il va se fixer afin d'être activé sous forme de plasmine. La plasmine a la capacité de réduire les polymères de fibrine en produits de dégradation de fibrine ou PDF. La plasmine possède également une activité protéolytique sur les facteurs V, VIII, XIII et le facteur de Willebrand (11).

Il existe deux voies d'activation du plasminogène en plasmine : la voie tissulaire dépendante du tissu plasminogen activator ou t-PA et la voie intrinsèque du système pro-urokinase/urokinase.

I.1.3.1.1. La voie du t-PA

Le t-PA est une glycoprotéine synthétisée au niveau des cellules endothéliales. En temps normal, sa concentration est faible, mais elle est augmentée par de nombreux facteurs (stress, exercice physique, hypoxie, inflammation, ...). L'action du t-PA est conditionnée par la concentration de fibrine, en présence de laquelle il aura pour conséquence la transformation du plasminogène en plasmine. La plasmine a ensuite un rôle amplificateur du système en assurant la protéolyse du t-PA monocaténaire faiblement actif en t-PA bicaténaire plus actif (12).

I.1.3.1.2. Système pro-urokinase/urokinase

Ce système repose essentiellement sur l'interaction de trois acteurs, à savoir le facteur XII, le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et la prékallitréine (PK). Le KHPM se lie à la surface des cellules endothéliales et s'associe à la prékallitréine. Cette dernière est activée en kallitréine par une cystéine protéase de la cellule endothéliale. La kallitréine a ensuite pour effet d'activer la pré-urokinase en urokinase, ainsi que le facteur XII en facteur XIIa. Le facteur XIIa et l'urokinase sont alors en mesure d'activer le plasminogène en plasmine. Cette voie d'activation du plasminogène est de moindre intensité que la voie du t-PA.

I.1.3.2 Inhibiteurs de la fibrinolyse

- **L' α 2-antiplasmine**

Cette glycoprotéine synthétisée au niveau hépatique représente l'inhibiteur principal du processus de fibrinolyse. Elle agit par blocage irréversible du site actif de la plasmine, son action est spécifique. L' α 2-antiplasmine retrouvée dans la circulation plasmatique se fixe à la plasmine présente en excès et l'inhibe. Cela permet de recentrer la fibrinolyse sur le caillot de fibrine.

- **L'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI)**

Le TAFI, protéine synthétisée au niveau hépatique, est activée en carboxypeptidase par le complexe thrombine-thrombomoduline. Son action passe par la destruction des sites C-terminaux de la fibrine sur lesquels se lient t-PA et plasminogène d'où l'inhibition de la fibrinolyse.

- **La glycoprotéine riche en histidine**

Sa capacité de fixation au plasminogène permet d'en réduire la quantité disponible pour une activation en plasmine. Cette glycoprotéine est également capable de fixer le fibrinogène, les plaquettes, l'héparine et le complexe héparine-antithrombine. Son action est réversible.

- **L' α 2-macroglobuline**

Elle possède la capacité d'inhiber de nombreuses protéases dont la plasmine.

- **L'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1 (PAI-1)**

Le PAI-1 est une glycoprotéine synthétisée par de nombreuses cellules notamment les cellules endothéliales. Elle a la capacité de former des complexes inactifs avec le t-PA libre et l'urokinase (13).

I.2. Les affections thrombo-emboliques

I.2.1. La fibrillation atriale

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente. C'est une tachyarythmie supra-ventriculaire se traduisant sur un électrocardiogramme par une perte des ondes P et une trémulation de la ligne de base d'amplitude variable. La contraction des oreillettes s'en retrouve affaiblie, et le remplissage ventriculaire est altéré. Cette pathologie est donc caractérisée par une dépolarisation anarchique des cellules atriales. Le rythme cardiaque est rapide et irrégulier.

La FA est classée selon 3 formes :

- La FA paroxystique dont la durée est inférieure à 7 jours, généralement 48 heures, et dont l'arrêt est spontané,
- La FA persistante de durée supérieure à 7 jours et nécessitant un traitement électrique ou médicamenteux,
- La FA permanente dont la durée est supérieure à 1 mois malgré les traitements (14).

Le déclenchement d'une FA repose sur deux facteurs :

- Un substrat

Dans la FA, les myocytes atriaux sont désorganisés et le tissu cardiaque laisse place à des zones de fibrose bloquant la conduction normale du cœur. D'un point de vue électrique, les myocytes voient leurs propriétés électro-physiologiques modifiées avec diminution de leur période réfractaire. De par le remodelage atrial qu'elle entraîne, la fibrillation atriale est un phénomène auto-entretenu.

- Un facteur déclenchant

Les épisodes de fibrillation paroxystiques sont majoritairement déclenchés par des extrasystoles auriculaires. Plus simplement, toute pathologie cardiovasculaire décompensée ou non peut être à l'origine d'une FA (15).

La principale complication de la FA est l'accident vasculaire cérébral (AVC) :

- L'AVC ischémique

L'AVC ischémique touche l'encéphale. Un caillot le plus souvent d'origine extra-crânienne vient obturer la lumière de l'artère mettant fin à l'irrigation vasculaire ainsi qu'à l'apport en oxygène et nutriments des neurones. La zone ischémique s'atrophie avec risque d'hémorragies secondaires, un œdème péri-lésionnel se forme. Le système vasculaire shunte la zone obstruée en empruntant le circuit des autres vaisseaux de l'encéphale. Le cerveau est enveloppé par trois méninges, de l'intérieur vers l'extérieur : pie-mère, arachnoïde, dure-mère.

Lorsqu'un vaisseau de la pie-mère se rompt, l'hémorragie se localise entre la pie-mère et l'arachnoïde, d'où l'appellation « hémorragie sous arachnoïdienne ». Le système cérébral peut être individualisé en deux grands territoires vasculaires : la zone carotidienne irriguée par les branches de la carotide interne et la zone vertébro-basilaire irriguée par les artères vertébrales.

Les symptômes de l'AVC ischémique sont d'apparition brutale, les plus fréquents sont :

- Déficit moteur : hémiparésie,
- Troubles sensitifs : hypoesthésie ou paresthésie,
- Aphasie,
- Troubles de l'attention, confusion, amnésie,
- Troubles visuels,
- Troubles sphinctériens (16).

L'accident ischémique transitoire (AIT) est un accident vasculaire cérébral pour lequel le rétablissement de la continuité vasculaire se fait rapidement. Les symptômes sont de courte durée et disparaissent généralement dans un délai de 24 heures.

- L'AVC hémorragique

La rupture d'une artère cérébrale vient perturber la continuité vasculaire. Le cerveau se remplit de sang avec destruction du tissu céphalique. La cause principale de l'AVC hémorragique est l'hypertension artérielle. Cependant il arrive que la rupture soit la conséquence d'une anomalie pré-existante comme un anévrisme, d'un vieillissement ou encore d'une malformation du système artériel. L'AVC hémorragique est moins fréquent que l'AVC ischémique.

I.2.2. La maladie thrombo-embolique veineuse

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) font parties des maladies thrombo-emboliques veineuses (MTEV). Pathologies fréquentes et graves, leurs incidences augmentent avec l'âge des patients (17).

- La thrombose veineuse profonde (TVP)

Les facteurs favorisant la TVP sont la stase veineuse, l'hypercoagulabilité ou encore une lésion de la paroi vasculaire. Elle est la conséquence de la formation d'un thrombus dans le système veineux profond par activation locale du système de coagulation. Sa principale complication est l'EP (18).

- L'embolie pulmonaire (EP)

Un embolie se forme au cours d'une thrombose veineuse, le plus souvent au niveau d'une veine des membres inférieurs. Lorsque le thrombus se détache de la paroi de la veine, il remonte dans la circulation sanguine jusqu'au cœur. Les contractions cardiaques ont pour effet d'entraîner la progression du thrombus vers les artères pulmonaires où il va rester coincé, et bloquer totalement ou partiellement la distribution du sang aux poumons. La conséquence de ce blocage est la survenue de petits infarctus pulmonaires gênant l'oxygénation des tissus malgré une ventilation correcte (19). L'EP a pour symptômes l'apparition d'une douleur thoracique vive et brutale, d'une dyspnée accompagnée ou non de toux et crachats sanguinolents et parfois d'une syncope. La gravité de la pathologie repose sur l'importance de la partie du poumon normalement irriguée par l'artère obstruée ainsi que sur les capacités cardiaques et ou pulmonaires de la victime.

I.2.3. Épidémiologie des affections thrombo-emboliques

I.2.4. La fibrillation atriale (FA)

Arythmie la plus fréquente, sa prévalence est en constante augmentation du fait du vieillissement de la population mais également de la meilleure prise en charge des pathologies coronaires. Elle toucherait 0,4 à 1% de la population générale avec une morbi-mortalité élevée. La prévalence de la FA est estimée entre 600 000 et 1 million de cas dont deux tiers de plus de 75 ans et l'incidence est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas par an en France. L'incidence double par tranche d'âge de 10 ans.

Près de 70% des cas de FA surviennent entre 65 et 75 ans. Selon l'étude Rotterdam, le pourcentage d'hospitalisations pour fibrillation des 20 dernières années a augmenté de 66% principalement à cause du vieillissement des patients. La proportion hommes-femmes est sensiblement la même, mais paraît augmenter pour les femmes au-delà de 65 ans à 60%. En dessous de 40 ans l'incidence augmente de moins de 0,1% par an tandis qu'on atteint les 1,5 à 2% par an au-delà de 80 ans. Pour 11,4% des cas la pathologie est tout à fait asymptomatique.

L'hypertension artérielle, une maladie cardiaque sous-jacente, le diabète et le tabagisme sont des facteurs de risque de la FA. Pour les patients avec FA, le taux d'accidents thrombo-emboliques cérébraux est d'environ 5% soit cinq à sept fois plus élevé que dans la population avec rythme sinusal (20).

Le risque de décès lié à la FA est surtout la conséquence d'accidents vasculaires cérébraux ou d'insuffisance cardiaque. Le risque relatif de décès est estimé à 1,5 pour les hommes et 1,9 pour les femmes.

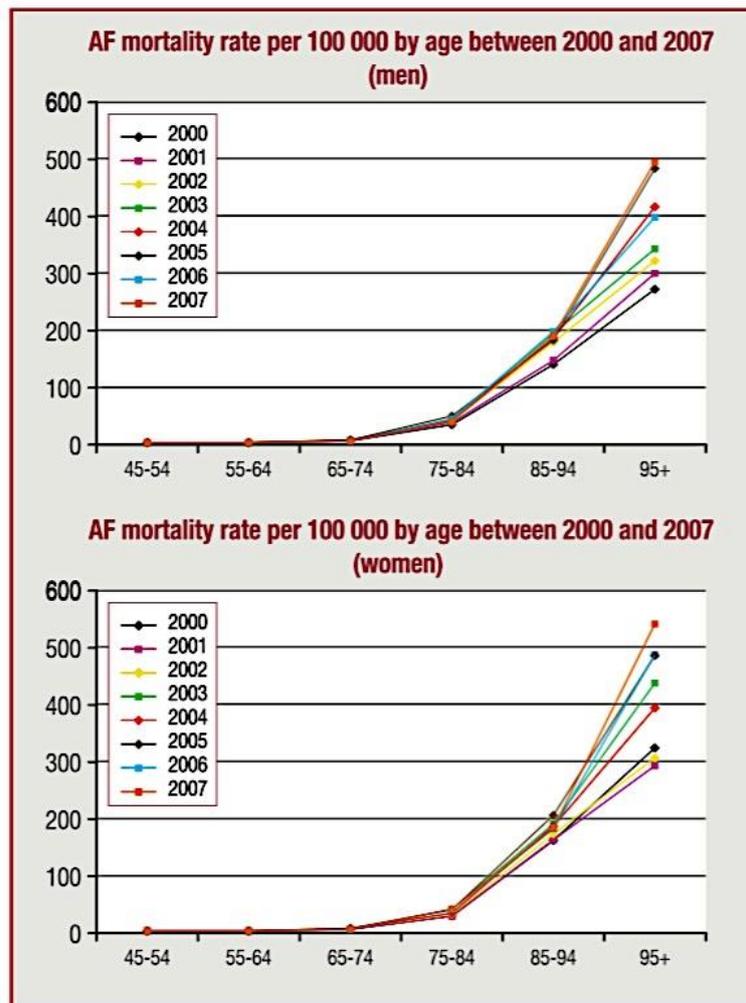


Figure 6 : Mortalité pour 100 000 personnes par fibrillation atriale de 2000 à 2007 en France (21)

Avec un enjeu à la fois économique et sanitaire, la FA représente 52% des hospitalisations, 23% de la consommation médicamenteuse, 9% des consultations, 8% de l'utilisation des moyens d'investigations et 2% des pertes d'emploi. Le coût de la prise en charge de la fibrillation atriale est estimé à 3 000 euros par patient et par an (21, 22, 23).

I.2.5. L'AVC ischémique

L'AVC représente la 1^{ère} cause de handicap acquis, la 2^{ème} cause de démence ainsi que la 3^{ème} cause de mortalité chez l'adulte. Avec 150 000 cas par an en France dont 25% survenant chez des patients présentant déjà des antécédents d'AVC, cette pathologie vasculaire représente un enjeu de santé publique. Environ 75% des cas se produisent après 65 ans. La mortalité post-AVC est estimée à 20% à 1 mois. On considère que 10% des AVC récidivent la 1^{ère} année et 30% dans un délai de 5 ans. Près de 25% des victimes en ressortent sans séquelle invalidante, 25% doivent être placés en institution suite à l'AVC, 50% des personnes ayant des séquelles peuvent rejoindre leur domicile mais 25% des patients déclarent une démence sous 5 ans.

On distingue l'AVC hémorragique (10 à 20% des cas) de l'AVC ischémique (80 à 90% des cas).

Les causes des AVC ischémiques sont multiples, et peuvent être impliquées concomitamment, malgré tout, 30% des AVC surviennent de manière inexpliquée.

- L'athérosclérose : accidents ischémiques transitoires le plus souvent thrombo-emboliques responsables de près de 30% des AVC ischémiques. Le thrombus vient obturer une artère distale, le plus souvent carotides internes, tronc basilaire, artères vertébrales ou sylviennes,
- Cardiopathies emboligènes : à l'origine de 20% des AVC ischémiques, par fibrillation auriculaire dans la moitié des cas. Le risque est d'autant plus élevé que le patient présente d'autres facteurs de risque comme l'âge, une hypertension artérielle, des antécédents d'AVC, une insuffisance cardiaque, ou encore une dilatation de l'oreillette gauche,
- Infarctus lacunaires : également à l'origine de 20% des AVC ischémiques suite à l'occlusion d'une artériole profonde,
- Dissection des artères cervico-encéphaliques : représente 20% des AVC ischémiques chez le sujet jeune. La sténose survient à la suite de la formation d'un hématome dans la paroi de l'artère pouvant aller jusqu'à l'obturation complète du vaisseau en question,
- Autres causes : artériopathie qu'elle soit d'origine infectieuse, inflammatoire ou secondaire à un traitement par radiothérapie, causes hématologiques, oncologiques, maladies métaboliques, effets secondaires médicamenteux.

Les facteurs de risque de l'AVC sont :

- L'âge : que ce soit chez l'homme ou chez la femme, au-delà de 55 ans, le taux d'AVC est multiplié par 2 pour chaque tranche d'âge de 10 ans,
- Le sexe : les taux d'incidence sont multipliés par 1,25 chez l'homme avec également un nombre de décès annuels inférieur chez la femme. Les taux d'incidence des AVC ischémiques par sexe et par an sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Taux d'incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, par sexe et par an, en France, 2008-2012 (24)

	Femmes				Hommes			
	Population à risque	Nombre de cas	Taux /100 000 / an	[IC95%]	Population à risque	Nombre de cas	Taux /100 000 / an	[IC95%]
Brest - Dijon - Lille								
Année 2008	194 447	461	214,4	[194,7-234,1]	163 226	347	278,9	[248,1-309,7]
Année 2009	197 903	416	183,8	[166,0-201,6]	167 196	364	272,1	[243,4-300,9]
Année 2010	199 284	427	183,2	[165,6-200,7]	168 815	362	259,6	[232,3-286,9]
Année 2011	200 084	408	174,1	[157,0-191,2]	170 328	380	267,5	[240,0-295,1]
Année 2012	200 466	406	171,3	[154,5-188,2]	171 051	394	279,9	[251,6-308,2]
IRR [IC95%]	0,960 [0,921-0,979]			p=0,001	1,008 [0,976-1,041]			p=0,644

- La génétique : avec l'existence de formes d'AVC familiaux,
- L'hypertension artérielle : facteur de risque modifiable le plus important. Elle multiplie le risque d'AVC ischémique par 4 ; 40 à 85% des victimes d'infarctus cérébral présentent une HTA,
- L'hyperlipidémie : le taux de triglycérides est corrélé à une augmentation du risque d'AVC ischémique,
- Le tabac : risque relatif de 2,
- Le diabète : il multiplie le risque d'AVC ischémique par un facteur 2 à 5,
- L'alcool : risque augmenté au-delà de 3 verres par jour,
- L'obésité : multipliant le risque relatif par 2,
- Les migraines : surtout chez la femme jeune, tabagique et sous contraception hormonale,
- Les contraceptifs oraux : le risque augmente avec la dose d'estrogènes,
- Inflammation et infection,
- Maladies cardiaques : la fibrillation auriculaire est la 1^{ère} cause cardiaque d'AVC et multiplie le risque d'AVC par 5.

Le dépistage précoce de l'hypertension artérielle (HTA) couplé aux traitements antiagrégants ou anticoagulants a permis de réduire efficacement l'incidence des AVC (16, 25-29).

I.2.6. La maladie veineuse thrombo-embolique (MTEV)

Pathologie dont l'incidence augmente avec l'âge pour atteindre 1% par an au-delà de 75 ans. Avec une incidence de 100 000 nouveaux cas par an en France, il s'agit d'une pathologie grave et multifactorielle. Elle représente la troisième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et le cancer. Le pronostic de la MTEV dépend avant tout de l'événement thrombotique initial, embolie pulmonaire (EP) ou thrombose veineuse profonde (TVP). L'EP restant le facteur de plus mauvais pronostic. Les événements thromboemboliques quels qu'ils soient concerneraient entre 48% et 54% des patients en l'absence de prévention médicamenteuse suite à une chirurgie pour pose de prothèse articulaire. Lorsqu'une TVP survient au cours d'un séjour pour chirurgie orthopédique, la durée de ce dernier était allongée de 5,3 à 8,5 jours en moyenne. Une prophylaxie par anticoagulant est mise en place pour 99% des patients opérés. L'EP serait quant à elle responsable d'un allongement du temps de séjour de 15,8 jours pour les patients opérés en chirurgie orthopédique. À 7 jours, la mortalité par MTEV est estimée à 25%, elle passe à 30% à 3 mois pour atteindre les 40% à 2 ans avec une prédominance pour les sujets atteints d'EP avec ou sans TVP par rapport aux sujets avec TVP uniquement. L'incidence annuelle en France pour la TVP est estimée à 120 pour 100 000 personnes, pour l'EP, elle est comprise entre 60 et 111 pour 100 000 personnes. L'EP représente 10 à 15% des décès en milieu hospitalier.

L'incidence de la MTEV par an, par sexe et par classe d'âge est représentée dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse en nombre de cas pour 1 000 et par an, par sexe et par classe d'âge (30)

Âge	Femmes		Hommes	
	TVP	EP	TVP	EP
0-19	0,02	0	0,02	0
20-39	0,42	0,15	0,33	0,07
40-59	0,76	0,29	0,03	0,48
60-74	3,19	1,34	3,88	1,44
≥ 75	7,03	5,00	6,60	4,21
Totale	1,32	0,71	1,05	0,47

EP : Embolie Pulmonaire ; TVP : Thrombose Veineuse Profonde

Les principaux facteurs de risque de la MTEV sont :

- Âge,
- Fracture de la hanche ou de la jambe,
- Chirurgie de la hanche ou de la jambe,
- Chirurgie générale majeure,
- Polytraumatismes,
- Cancer,
- Obésité,
- Grossesse,
- Voyages,
- Traitements œstro-progestatifs,
- Traumatismes médullaires (30-34).

I.3. Les traitements

I.3.1. Les anti-vitamines K (AVK)

La consommation de mélilot (Fabacées) a été corrélée dans les années 30 aux Etats-Unis et au Canada à la survenue de phénomènes hémorragiques dans les troupeaux de bétail. Cette plante riche en hydroxy-coumarine s'est révélée posséder une activité anti-vitamine K. Suite à la mise en évidence de cette propriété, la warfarine a été synthétisée à partir de l'hydroxy-coumarine et utilisée comme raticide appelé « mort-aux-rats ». La capacité de cette molécule à jouer sur la coagulation a suggéré une utilisation à dose thérapeutique chez les patients présentant des troubles de l'hémostase. Le mécanisme d'action des AVK se manifeste par l'inhibition compétitive de deux enzymes à savoir la vitamine K époxyde réductase ainsi que la vitamine K-NADH réductase, toutes deux impliquées dans le processus de régénération de la vitamine K à partir de sa forme oxydée. Il en résulte une inhibition de la synthèse des protéines vitamino-K dépendantes.

Les facteurs II, VII, IX et X, pro-coagulants présentent une activité quantitativement plus importante que les facteurs anticoagulants (protéines C et S), l'inhibition de leur synthèse aura donc un effet global anticoagulant. L'action anticoagulante des AVK se manifeste uniquement *in vivo*, puisque leur adjonction dans un milieu sanguin *in vitro* ne modifie pas la coagulation. Leur effet anticoagulant n'apparaît qu'après un temps de latence d'environ 24 heures quelle que soit la voie d'administration et atteint généralement son maximum au bout de 48 heures. Même après l'arrêt du traitement, l'action anticoagulante persiste plusieurs jours. L'absorption intestinale des AVK est complète. Ils se fixent à 98% aux protéines plasmatiques ; seule la fraction libre est pharmacologiquement active. Ils subissent ensuite un métabolisme au niveau hépatique et sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines et les selles.

Les AVK actuellement disponibles sur le marché pharmaceutique français sont la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione ; ils sont classés selon leur structure chimique en 2 catégories :

- Les dérivés coumariniques
 - L'acénocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®),
 - La warfarine (Coumadine®),
- Les dérivés de l'indane-dione
 - La fluindione (Préviscan®).

Le suivi du traitement anticoagulant par AVK se fait par mesure de l'INR, International Normalized Ratio ou encore Rapport International Normalisé (RNI).

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

← Indice de sensibilité international, spécifique du réactif thromboplastine utilisé

↑ Temps de Quick

L'INR « cible » représente la valeur à atteindre dans le cadre d'un traitement équilibré. En moyenne cet examen est réalisé une fois par mois. Les valeurs cibles de l'INR par pathologie sont indiquées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Valeurs cibles de l'INR par pathologie (4, 35)

Traitement préventif	Recommandations INR
Fibrillation atriale	2,5 (2 à 3)
Valvulopathie mitrale associée à une dilatation de l'oreillette gauche et/ou à une image de contraste spontané décelé en échographie transœsophagienne et/ou à un thrombus intra-auriculaire gauche	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique mitrale	
Prothèse mécanique aortique avec un autre facteur de risque embolique ou 1 ^{ère} génération de prothèse	
Prothèse mécanique aortique sans autre facteur de risque embolique ou 2 ^{ème} génération de prothèse	2,5 (2 à 3)
Prothèse mécanique tricuspide	
Prothèse biologique	2,5 (2 à 3)
Prévention des complications thromboemboliques de l'infarctus du myocarde simplifié	
Prévention de la récurrence de l'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine	
Prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	
Prévention de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	
Syndrome des antiphospholipides	3,7 (3 à 4,5)
Prévention des thromboses sur cathéter (à faibles doses)	INR non modifié
Traitement curatif	Recommandations INR
Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	2,5 (2 à 3)

- **La fluindione**

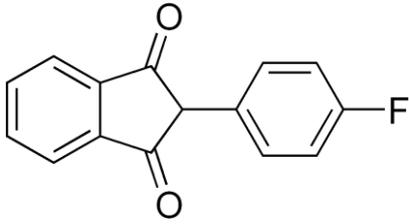


Figure 7 : Fluindione (36)

Nom de spécialité : Préviscan® - 20 mg, comprimés quadrisécables ; Boîte de 30

AMM : 1988, révisée au 08.09.2017

Laboratoire : Merck Serono

Remboursé à 65%, Liste I (37)

- **L'acénocoumarol**

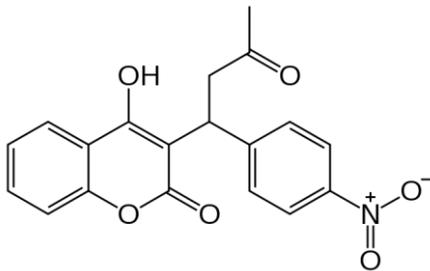


Figure 8 : Acénocoumarol (38)

Noms de spécialité :

- Sintrom® - 4 mg, comprimés quadrisécables ; Boîte de 30

AMM : 1990, révisée au 12.01.2017

- Mini-Sintrom® - 1 mg comprimés ; Boîte de 20

AMM : 1993, révisée au 14.12.2015

Laboratoire : Serb

Remboursé à 65%, Liste I (37)

- **La warfarine**

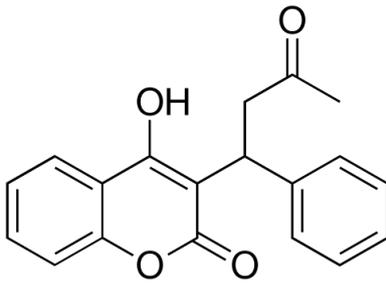


Figure 9 : Warfarine (39)

Nom de spécialité :

- Coumadine® - 2 mg comprimés ; Boîte de 20

AMM : 1959/93, révisée au 01.07.2011

- Coumadine® - 5 mg comprimés ; Boîte de 30

AMM : 2001, révisée au 04.07.2011

Laboratoire : Bristol-Myers Squibb

Remboursé à 65%, Liste I (37)

I.3.1.1 Indications

Les AVK actuellement commercialisés bénéficient tous des mêmes indications ; ils sont utilisés pour limiter la formation ou l'extension d'une thrombose ou d'une embolie.

Traitement préventif :

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec :
 - certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), le traitement se fait à long terme,
 - certaines valvulopathies mitrales, le traitement se fait à long terme,
 - les prothèses valvulaires : dans le cas d'une prothèse biologique, le traitement sera de 3 mois, alors qu'une prothèse mécanique nécessitera un traitement à long terme,
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine : la durée minimale du traitement est de 3 mois, mais la poursuite du traitement se discute au cas par cas.

Traitement curatif :

- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine
 - 3 mois de traitement dans le cadre d'une MTEV en présence d'un facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de trois jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les trois derniers mois),
 - 6 mois de traitement pour une MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides) ; le traitement sera poursuivi tant que le facteur persiste,
 - Au minimum 6 mois de traitement pour une MTEV idiopathique (35, 40).

I.3.1.2 Posologie

L'administration se fait en une prise quotidienne, le soir préférentiellement afin de pouvoir ajuster la posologie le plus rapidement possible à la suite d'un bilan INR.

Une importante variabilité interindividuelle impose que la posologie des AVK soit strictement individuelle.

Pour la fluindione, la dose initiale habituelle est de 20 mg, l'ajustement de la posologie se fait par paliers de 5 mg (1/4 de comprimé). Sa longue demi-vie (31 heures) requière une adaptation posologique relativement fine sur deux ou trois jours, par l'alternance d'un demi comprimé un jour et d'un quart de comprimé le jour suivant.

Pour l'acénocoumarol, la dose initiale de Sintrom® ou Mini-Sintrom® est comprise entre 2 et 4 mg/jour.

Pour la warfarine, la dose initiale est généralement de 5 mg, comme pour les autres AVK, l'adaptation posologique est fonction des résultats biologiques ; la forme à 2 mg permet un ajustement plus fin des doses (37).

I.3.1.3 Interactions médicamenteuses

- **Associations contre-indiquées**
 - Millepertuis : de par sa caractéristique d'inducteur enzymatique microsomiale, l'association avec un AVK aura pour effet la diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant et par conséquent une baisse significative de son efficacité,

- Acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires (supérieures ou égales à 1 gramme par prise et/ou 3 grammes par jour) ; pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (supérieures ou égales à 500 milligrammes par prise et/ou inférieures à 3 grammes par jour) ou en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal,
- Miconazole par voie générale ou sous sa forme buccale à cause de la survenue d'un risque hémorragique non négligeable,
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés (AINS pyrazolés) (phénylbutazone ; pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locale) : l'interaction engendre une augmentation du risque hémorragique avec inhibition de l'agrégation plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires.

- **Associations déconseillées**

- Acide acétylsalicylique : pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (supérieures ou égales à 500 milligrammes par prise et/ou inférieure à 3 grammes par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal ; pour des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal,
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (sauf les AINS pyrazolés) : l'interaction engendre une augmentation du risque hémorragique et agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires ; en cas de nécessité d'un traitement par anti-inflammatoires concomitamment à l'anticoagulant, une surveillance clinique et biologique s'impose,
- Avec le fluoro-uracile, et par extrapolation tégafur et capécitabine : l'interaction est responsable d'une augmentation importante de l'effet de l'AVK et par conséquent du risque hémorragique ; si l'association est inévitable, le contrôle de l'INR doit être plus fréquent et s'accompagne d'une adaptation posologique de l'AVK pendant tout la durée du traitement par cytotoxique et ce jusqu'à huit jours après son arrêt.

Pour l'acénocoumarol également noscapine et sulfaméthoxazole, par augmentation du risque hémorragique

- **Associations nécessitant des précautions d'emploi**

- Les molécules augmentant l'effet de l'AVK et par conséquent le risque hémorragique (par ordre alphabétique) :

Allopurinol, amiodarone, androgènes, phénytoïne, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline), benzbromarone, céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone), cimétidine, cisapride, colchicine, cyclines, danazol, disulfirame, dronédarone, éconazole, fibrates, fluconazole, ipilimumab, itraconazole, voriconazole, fluoroquinolones (ofloxacin, péfloxacin, énoxacin, lévocarnitine, loméfloxacin, méthylprednisolone, moxifloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacin, norfloxacine), glucocorticoïdes, héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées, hormones thyroïdiennes, inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine), macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine télithromycine, troléandromycine), médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques, nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), orlistat, paracétamol, pentoxyfylline, pristinamycine, proguanil, propafénone, ropinirole, sulfafurazol, sulfaméthizol, tamoxifène, tibolone, tramadol, viloxazine, voriconazole, vitamine E

- Les molécules diminuant l'effet de l'AVK avec majoration du risque thrombo-embolique (par ordre alphabétique) :

Aminogluthéthimide, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone), antipurine, aprépitant, azathioprine, bosentan, cholestyramine, griséofulvine, inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, mercaptopurine, névirapine, efavirenz, rifampicine, sucralfate

- **Associations à prendre en compte**

L'alcoolisme chronique a pour conséquence une diminution de l'effet de l'anticoagulant alors que l'intoxication aiguë aura l'effet inverse. L'association avec les antiagrégants plaquettaires et les thrombolytiques entraîne une augmentation du risque hémorragique, au même titre que l'acide acétylsalicylique pour des doses de 50 à 375 mg par jour et ce en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.

Les anticancéreux et les antibiotiques représentent un point particulier dans les interactions avec les AVK. Il semblerait que l'activité des anticoagulants serait augmentée au cours des traitements par antibiotiques. L'âge du patient, son état général, son profil infectieux et inflammatoire apparaissent comme des facteurs de risque non négligeables. Bien qu'il soit délicat de faire la part entre l'infection et son traitement et la survenue d'un déséquilibre de l'INR, les antibiotiques et notamment certaines classes particulières (fluoroquinolones, macrolides, cyclines, cotrimoxazole, certaines céphalosporines) nécessitent de renforcer les contrôles biologiques.

Les pathologies tumorales sont associées à une augmentation du risque thrombotique. Les possibles interactions entre les traitements anticancéreux et les AVK ainsi que la variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de telles affections nécessitent également une surveillance plus étroite de l'INR.

I.3.1.4 Effets indésirables

Si la plupart des effets indésirables sont communs à la classe des antivitamines K, certains sont spécifiques d'une molécule en particulier.

Effets indésirables communs à tous les AVK :

Les affections vasculaires : les manifestations hémorragiques étant la plus fréquente des complications liées au traitement. Des cas d'hémorragies fatales ont été rapportés.

Les saignements peuvent émaner de toute structure anatomique : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire. Les hématomes, épistaxis et gingivorragies sont considérés comme des phénomènes hémorragiques non graves. Les affections gastro-intestinales se traduisant par des diarrhées, accompagnées ou non de stéatorrhée. Les atteintes musculo-squelettiques et systémiques à travers des arthralgies isolées.

Les affections de la peau et des tissus sous-cutanés se manifestent par de l'alopecie, une nécrose cutanée localisée potentiellement en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en protéine S, son cofacteur.

Effets indésirables propres à la fluidione :

Des embolies de cristaux de cholestérol survenant à une fréquence indéterminée. Des affections du système immunitaire visibles au travers de manifestations immuno-allergiques : moins fréquents que les manifestations hémorragiques, ces effets sont non dose-dépendants. Selon la susceptibilité des patients, les dérivés de l'indanedione peuvent engendrer chez eux des tableaux cliniques variés associant différents symptômes parmi lesquels :

- Œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire,
- Cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuconéutropénie voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopenie),
- Insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique ; certains cas d'aggravations d'insuffisance rénale préexistante sont répertoriés,
- Augmentation des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique,
- Rarement, une dyspnée pouvant témoigner d'une pneumopathie interstitielle,

- Rarement, vascularite cutanée parfois très purpurique, stomatite,
- Eczéma, éruption maculopapuleuse, desquamante, vésiculobulleuse, pustuleuse ; pustulose,
- Fièvre, hyperéosinophilie, pouvant être isolées et représenter chacune le point de départ d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome). Ce type de réaction impose l'arrêt du traitement et contre-indique la réadministration éventuelle d'un dérivé de l'indanedione sous peine de réaction croisée.

Effets indésirables propres à l'acénocoumarol :

La calciphylaxie : hypersensibilité se traduisant par une urticaire, des éruptions cutanées, ou encore un prurit ; ces effets étant réversibles à l'arrêt du traitement.

Effets indésirables propres à la warfarine :

Les manifestations immuno-allergiques des coumariniques avec éruptions cutanées allergiques réversibles après arrêt du traitement ; vascularite ; atteinte hépatique.

I.3.1.5 Pharmacodynamie

Les AVK sont des antithrombotiques. Leur action se fait au niveau de l'hépatocyte, où ils interviennent sur la réduction de la vitamine K. La forme réduite de la vitamine K est le cofacteur intervenant dans la conversion de l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique par une carboxylase. Parmi les facteurs de la coagulation, quatre d'entre eux (les facteurs II, VII, IX, X) ainsi que deux inhibiteurs (protéines C et S) portent des résidus gamma-carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques catalysant leurs interactions. L'effet anticoagulant des AVK est alors indirect, empêchant la synthèse de la forme active de plusieurs facteurs de la coagulation. Lorsqu'ils sont administrés par voie orale, l'hypoprothrombinémie induite par les AVK se manifeste dans les 36 à 72 heures. Les facteurs de la coagulation vitamino-K dépendants ont des demi-vies variant de 6 heures à 2 ou 3 jours. Au cours d'un traitement par AVK, les facteurs dont la demi-vie est la plus courte verront leur activité diminuer en premier tandis que les facteurs avec une demi-vie plus importante connaîtront une baisse d'activité plus tardive ; c'est pour cette raison que l'ajustement d'un traitement par AVK requière quelques jours. Après arrêt du traitement, l'action anticoagulante peut persister de 2 à 4 jours ; mais ces durées ne sont qu'indicatives et peuvent varier d'un sujet à l'autre et plus particulièrement chez le sujet âgé.

I.3.1.6 Pharmacocinétique

La fluindione et la warfarine sont toutes deux absorbées rapidement au niveau du tube digestif. Dans le plasma, elles sont liées à 97% à l'albumine ; seule leur fraction libre est active et pourra être métabolisée. Les phénomènes d'induction enzymatique peuvent avoir pour conséquence une hausse de la forme libre et un métabolisme hépatique accéléré.

L'élimination se fait par voie urinaire, soit sous forme d'un produit pur, soit sous forme d'un métabolite dégradé. Pour ces deux molécules, il existe un passage placentaire ainsi que dans le lait maternel. Leurs demi-vies respectives sont de l'ordre de 31 heures pour la fluindione et 35 à 45 heures pour la warfarine.

La pharmacocinétique de l'acénocoumarol se déroule selon les 4 étapes : absorption, distribution, métabolisme et élimination. L'acénocoumarol sous forme d'un mélange racémique des énantiomères R(+) et S(-) est rapidement absorbé par voie orale. Dans le compartiment systémique, sa biodisponibilité est de l'ordre de 60%. Suite à l'administration d'une dose unique de 10 mg, le pic plasmatique (0,3 +/- 0,05 microgrammes/mL) est atteint au bout de 1 à 3 heures. Pour un intervalle de dose compris entre 8 et 26 mg, les pics de concentration plasmatique ainsi que les aires sous la courbe sont proportionnels à la dose.

La variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques ne permet pas de faire le lien entre la dose, les concentrations plasmatiques d'acénocoumarol et le niveau de prothrombine. L'acénocoumarol, dans le plasma, est lié à 98,7% aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine. Le volume apparent de distribution est plus important pour l'énantiomère S(-) que pour l'énantiomère R(+).

L'acénocoumarol traverse la barrière placentaire et passe en faible quantité dans le lait maternel à tel point que les méthodes analytiques usuelles ne permettent pas sa détection.

L'acénocoumarol subit un métabolisme important dont les produits correspondent à l'hydroxylation en position 6 et 7 des deux énantiomères, le cytochrome P450 2C9 en est le catalyseur. Les cytochromes CYP1A2 et CYP2C19 jouent également un rôle dans le métabolisme de l'acénocoumarol. La réduction du groupe céto conduit à la formation de deux métabolites carbinol différents. Le résultat de la réduction du groupe nitro est la formation d'un amino-métabolite. L'élimination plasmatique de l'acénocoumarol se fait avec une demi-vie comprise entre 8 et 11 heures. Après administration per os, la clairance plasmatique apparente est de 3,65 L/h. L'énantiomère R(+) ayant une activité anticoagulante plus forte, sa clairance plasmatique est plus basse que pour l'énantiomère S(-) Le pourcentage de la dose excrété sous forme inchangée dans les urines est faible et compris entre 0,12 et 0,18%. L'élimination des métabolites et de l'acénocoumarol atteint 60% dans les urines et 29% dans les fèces en cumulé, sur une semaine. Pour une même dose, les concentrations plasmatiques d'acénocoumarol produisant un niveau donné de prothrombine semblent plus élevées chez les patients âgés de plus de 70 ans (37).

I.3.2. Les anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs ont fait leur apparition dès 2008 afin de faire face aux problèmes de iatrogénie liés à l'utilisation des AVK. À l'origine appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ils ont secondairement été nommés anticoagulants oraux directs (AOD). La consommation des AOD est en forte augmentation depuis 2010 avec une période d'accentuation en 2013, parallèlement, les prescriptions d'AVK connaissent un léger infléchissement depuis 2012 même si globalement la consommation des anticoagulants toutes catégories confondues progresse.

Leur mode d'action repose sur une inhibition directe des facteurs de la coagulation. Dans la cascade de la coagulation, le facteur X activé en Xa par le facteur IXa engendre lui-même l'activation du facteur II en IIa (thrombine), responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine. Ces facteurs s'activant dans un ordre pré-déterminé, les AOD ont pour effet de bloquer l'une des étapes d'activation et permettent alors de maîtriser la formation du caillot. Les AOD ont pour effet de bloquer l'activité enzymatique des facteurs sans influencer sur leur synthèse à la différence des AVK. Leur action se fait donc sans délai et ne nécessite pas d'instaurer au préalable une anticoagulation par voie injectable.

Les molécules actuellement disponibles sur le marché français sont :

- Le dabigatran, Pradaxa® depuis fin 2008,
- Le rivaroxaban, Xarelto® depuis 2009,
- L'apixaban, Eliquis® depuis 2012,
- L'edoxaban, Lixiana® depuis 2016.

Le dabigatran est un inhibiteur direct du facteur IIa tandis que l'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban inhibent le facteur Xa.

En termes de nombre de doses journalières, Xarelto® représente 60% de la consommation des AOD pour l'année 2013, Pradaxa® représente quant à lui 2/3 des comprimés consommés. Quel que soit l'indicateur retenu, Eliquis® accuse un retard par rapport aux autres AOD du marché (41).

- **Le dabigatran**

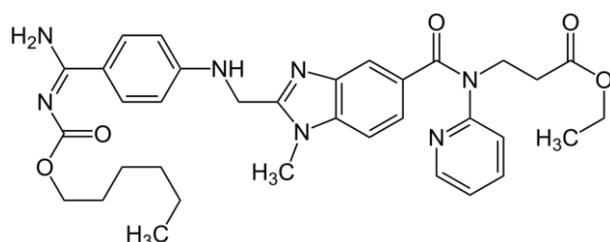


Figure 10 : Dabigatran étexilate (42)

Nom de spécialité : Pradaxa® - 75, 110 et 150 mg, gélules ; Boîte de 10, 30 ou 60 (sauf pour le dosage à 150 mg, où seul le conditionnement par 60 existe, la boîte de 60 gélules du dosage à 75 mg est réservée à l'usage hospitalier)

AMM : 2008, révisée au 02.02.2017

Laboratoire : Boehringer Ingelheim International

Remboursé à 65%, Liste I (37)

- **Le rivaroxaban**

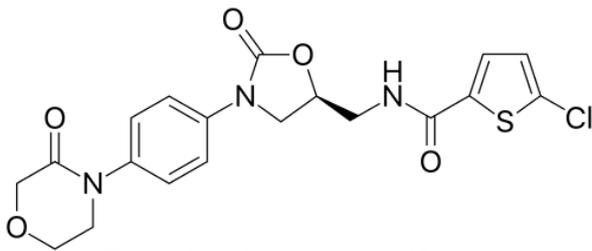


Figure 11 : Rivaroxaban (43)

Nom de spécialité :

- Xarelto® - 10 mg comprimés ; Boîte de 5, 10 ou 30

AMM : 2008, révisée au 22.08.2017

- Xarelto® - 15 et 20 mg comprimés ; Boîte de 14 ou 28 et 42 pour le dosage à 15 mg

AMM : 2008, révisée au 22.08.2017

Laboratoire : Bayer Healthcare SAS

Remboursé à 65%, Liste I (37)

- **L'apixaban**

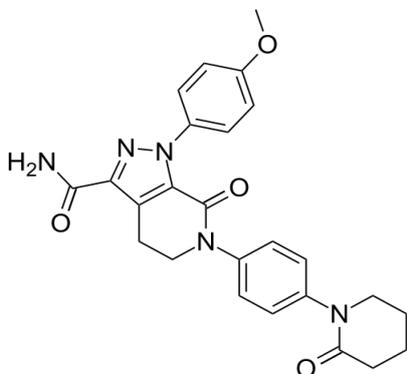


Figure 12 : Apixaban (44)

Nom de spécialité :

- Eliquis® - 2,5 mg comprimés ; Boîte de 10, 20 ou 60

AMM : 2011, révisée au 16.02.2017

- Eliquis® - 5 mg comprimés ; Boîte de 60

AMM : 2011, révisée au 16.02.2017

Laboratoire : Bristol-Myers Squibb

Remboursé à 65%, Liste I (37)

- **L'edoxaban**

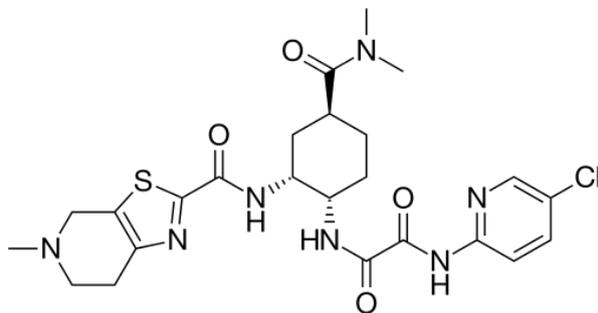


Figure 13 : Edoxaban (45)

Nom de spécialité :

- Lixiana® - 15 mg comprimés ; Boîte de 10
- Lixiana® - 30 mg comprimés ; Boîte de 30 et 100
- Lixiana® - 60 mg comprimés ; Boîte de 30 et 100

AMM : 2016

Laboratoire : Daiichi Sankyo France, Liste I (37)

I.3.2.1 Indications

Les AOD couvrent actuellement trois indications principales parmi lesquelles :

- Le traitement prophylactique des évènements thrombo-emboliques veineux chez le patient adulte après pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou. Cette indication concerne les faibles dosages des spécialités Xarelto®, Pradaxa® et Eliquis®,
- Le traitement prophylactique de l'accident vasculaire cérébral ainsi que de l'embolie systémique chez les adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à une ou plusieurs facteurs de risque tels que l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension artérielle, un âge supérieur à 75 ans, un diabète, des antécédents d'AVC ou d'AIT,

- Le traitement des thromboses veineuses profondes et la prévention des récives (rivaroxaban et dabigatran à fortes doses) : l'adaptation posologique se fait en fonction des indications et du profil du patient (37).

L'edoxaban n'est autorisé que dans les deux dernières indications.

I.3.2.2 Posologies

Tableau 6 : Posologies usuelles des AOD selon leurs indications (41)

Indications		Prévention des TEV post chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou genou	Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à une ou plusieurs facteurs de risque	Traitement de la TVP et des EP Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA, en association avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine
Dabigatran	75 mg	SARH 2 gél / jour en prise unique	-	-	-
	110 mg	2 gél / jour en prise unique	SARH 1 gél 2 fois / jour	SARH 1 gél 2 fois / jour	-
	150 mg	-	1 gél 2 fois / jour	1 gél 2 fois / jour	-
Rivaroxaban	2,5 mg	-	-	-	1 cp 2 fois / jour
	10 mg	1 cp / jour	-	-	-
	15 mg	-	SARH 1 cp / jour	1 cp 2 fois / jour pendant 21 jours puis 20 mg / jour SARH 1 cp / jour au-delà de J22	-
	20 mg	-	1 cp / jour	A partir de J22 : 1 cp / jour	-
Apixaban	2,5 mg	1 cp 2 fois / jour	SARH 1 cp 2 fois / jour	-	-
	5 mg	-	1 cp 2 fois / jour	-	-
Edoxaban	30 mg	-	1 cp / jour	1 cp / jour	-
	60 mg	-	1 cp / jour	1 cp / jour	-

*SARH : Situation à risque hémorragique

Concernant l'edoxaban, le dosage à 30 mg est indiqué chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque :

- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min),
- Poids inférieur à 60 kg,
- Traitement concomitant par un inhibiteur de la P-gp (Ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole).

Il est important de remarquer que Lixiana® 15 mg n'est indiqué qu'en cas de relais vers un AVK chez les patients traités par la dose réduite Lixiana® 30 mg.

Selon le RCP, Lixiana® 15 mg ne doit pas être utilisé en monothérapie, car l'efficacité du traitement peut être diminuée.

Dans la TVP et l'EP, les modalités de traitement diffèrent d'un AOD à un autre : une dose d'HBPM initiale pendant 5 à 7 jours est nécessaire avant de débiter un traitement par dabigatran ou edoxaban, le rivaroxaban et l'apixaban peuvent être utilisés d'emblée avec une posologie augmentée (15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines pour le rivaroxaban et 10 mg deux fois par jour pendant 1 semaine pour l'apixaban) (46).

I.3.2.3 Interactions médicamenteuses

Par compétition avec la glycoprotéine P (P-gp) et inhibition du CYP 450 3A4, l'itraconazole et le kétoconazole augmentent l'aire sous la courbe (ASC) pour tous les AOD. Le fluconazole et l'érythromycine par le même phénomène augmentent l'ASC du rivaroxaban. Les héparines qu'elles soient de bas poids moléculaire ou non fractionnées augmentent le risque hémorragique, il en est de même pour l'aspirine ou les traitements prolongés par AINS. Le clopidogrel augmente le risque hémorragique avec l'apixaban et le rivaroxaban et augmente l'ASC.

La carbamazépine ainsi que la phénytoïne inducteurs de la P-gp et du CYP3A4 et 2J2 ont pour effet de diminuer l'ASC de tous les AOD.

Un traitement concomitant par diltiazem et apixaban engendre une légère augmentation de l'ASC de l'anticoagulant. Par compétition avec la P-gp, l'amiodarone ainsi que la quinidine augmentent l'ASC du dabigatran et de l'apixaban, le vérapamil qui est en plus faiblement inhibiteur du CYP3A4 a le même effet. Lorsque le dabigatran est utilisé simultanément avec un traitement par dronédarone ou ticagrélor, son ASC augmente. La clarithromycine entraîne une augmentation des ASC du dabigatran et du rivaroxaban, l'utilisation concomitante d'un traitement par inhibiteurs de la protéase augmente celles du rivaroxaban et de l'apixaban.

Les AOD présentent des contre-indications communes comme l'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients, des saignements évolutifs cliniquement significatifs, des lésions ou bien encore des maladies considérées comme à risque de saignement majeur (à savoir ulcère gastro-duodéal, tumeurs malignes, lésion cérébrale, chirurgie cérébrale rachidienne ou ophtalmique récente, varices œsophagiennes, malformations artério-veineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales), le traitement concomitant par un autre anticoagulant quel qu'il soit, les atteintes hépatiques associées à une coagulopathie ainsi qu'à un risque de saignement, la grossesse et l'allaitement.

Certaines contre-indications sont propres au dabigatran, il s'agit :

- De l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min),
- Un traitement concomitant par du kétoconazole par voie systémique, de la ciclosporine, de l'itraconazole ou encore de la dronédarone,
- Une insuffisance hépatique ou une maladie du foie ayant un impact sur la survie,
- Les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

I.3.2.4 Effets indésirables

De par leur appartenance à la classe des anticoagulants, l'effet indésirable principal des AOD est la survenue d'un risque hémorragique. Il peut arriver que les saignements soient tels qu'ils menacent le pronostic vital voire conduisent à la mort du sujet.

Les AOD doivent donc être utilisés avec prudence notamment chez les personnes à risque :

- Les sujets âgés,
- Les insuffisants rénaux,
- Dans certaines associations médicamenteuses,
- Chez les patients dont le poids est inférieur à 50 kg,
- Lorsqu'il existe un risque hémorragique du fait d'une pathologie ou d'une intervention chirurgicale.

Au-delà du risque hémorragique, l'utilisation des AOD présentent d'autres risques d'effets secondaires parmi lesquels :

- Les troubles digestifs : nausées avec l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran, diarrhées et douleurs abdominales plus marquées avec le dabigatran qu'avec les autres anticoagulants de la même classe,
- Des anomalies de la fonction hépatique : l'augmentation des ASAT et ALAT reste cependant plus fréquente avec le rivaroxaban plutôt qu'avec les autres AOD,
- Les thrombopénies malgré tout peu fréquentes,

- Une augmentation du taux d'infarctus du myocarde principalement avec le dabigatran,
- Prurit et éruption cutanée dus à l'utilisation du rivaroxaban,
- Une insuffisance rénale pouvant survenir avec le rivaroxaban et le dabigatran (37, 41).

I.3.2.5 Pharmacodynamie

L'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban sont des antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa.

Après administration par voie orale, leur forte sélectivité s'exerce au niveau du site actif du facteur Xa. Sans effet direct sur l'agrégation plaquettaire, leur action se traduit par un blocage dans la cascade des voies de la coagulation menant à l'inhibition de la genèse de thrombine et par conséquent du développement du thrombus. L'inhibition du facteur Xa, dose-dépendante, prolonge les résultats de paramètres de la coagulation tels que le temps de prothrombine (TQ), l'INR ou encore le temps de céphaline activé (TCA). Cependant la modification de ces paramètres reste faible et victime d'une grande variabilité inter et intra-individuelle.

Le dabigatran également antithrombotique exerce son action par inhibition directe de la thrombine. Le dabigatran etexilate est une prodrogue dénuée d'activité pharmacologique, une enzyme estérase est responsable de son hydrolyse en forme active, le dabigatran, au niveau hépatique et dans le plasma.

La thrombine est le complexe enzymatique responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine, son inhibition directe et réversible par le dabigatran permet d'empêcher la formation du caillot. Le dabigatran inhibe la thrombine qu'elle soit sous forme libre ou liée à la thrombine, il inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. L'intensité de l'effet anticoagulant est proportionnelle à sa concentration. Plusieurs paramètres voient leur durée augmentée suite à l'utilisation de cet anticoagulant, il s'agit du temps de thrombine, du temps d'écarine ainsi que du TCA. Le temps d'écarine permet une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine.

Bien qu'il ne soit pas adapté pour obtenir une quantification précise de l'effet anticoagulant, le TCA permet d'évaluer approximativement l'intensité de l'anticoagulation engendrée par le dabigatran (37).

I.3.2.6 Pharmacocinétique

- **Apixaban**

Après une absorption rapide, les concentrations maximales d'apixaban sont atteintes au bout de 3 à 4 heures. Les prises alimentaires n'ayant pas d'influence sur la Cmax ou l'ASC d'apixaban. Sa biodisponibilité absolue est d'environ 50% pour des doses allant jusqu'à 10 mg. L'utilisation d'apixaban engendre une cinétique linéaire proportionnelle à la dose administrée pour des doses de 10 mg. Une augmentation des doses à plus de 25 mg révèle une diminution de l'absorption et par conséquent une diminution de biodisponibilité.

Les variations inter et intra-individuelles sont respectivement de l'ordre de 20% coefficient de variation et 30% coefficient de variation. Le fait d'écraser les comprimés n'altère pas les paramètres cinétiques de l'anticoagulant. La liaison aux protéines plasmatiques est forte, de l'ordre de 87% avec un volume apparent de distribution d'environ 21 litres. L'apixaban est majoritairement métabolisé par le CYP3A4/5 mais également faiblement par les cytochromes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. L'apixaban est principalement retrouvé dans le plasma sous forme inchangée.

Environ 25% de la dose est retrouvée sous forme de métabolites, et ce majoritairement au niveau des selles. Les voies d'élimination sont multiples et comprennent notamment l'excrétion rénale pour 27% de la clairance totale. A cette voie, viennent s'ajouter les excréctions biliaires et intestinales directes.

Les insuffisances rénale et hépatique demeurent sans effet probant sur la relation concentration plasmatique/activité anti-facteur Xa. En cas de surdosage, l'hémodialyse est donc sans grand intérêt. L'âge élevé et le sexe féminin sont à l'origine d'une exposition plus importante à l'apixaban. Ainsi, pour des sujets de plus de 65%, l'ASC moyenne est supérieure d'environ 32% par rapport aux sujets jeunes, sans modification de la concentration maximale. Le poids corporel joue également un rôle, un surpoids engendrant une exposition plus faible, et à l'inverse un poids inférieur à 50 kg étant responsable d'une augmentation de l'exposition. L'origine ethnique quant à elle n'influe pas sur la cinétique de l'apixaban.

- **Rivaroxaban**

À la suite d'une absorption rapide, les concentrations maximales de rivaroxaban sont atteintes au bout de 2 à 4 heures. Les prises alimentaires n'interfèrent pas sur la biodisponibilité qui est élevée après administration orale, de l'ordre de 80 à 100% pour des doses inférieures à 15 mg. La prise doit avoir lieu au cours du repas pour des doses supérieures ou égales à 15 mg afin de garantir une bonne biodisponibilité. Le rivaroxaban suit une pharmacocinétique linéaire jusqu'à une dose de 15 mg par jour. Pour des doses plus élevées, la dissolution est moindre et par conséquent, l'absorption et la biodisponibilité du rivaroxaban s'en trouvent réduites. Le taux d'absorption diminue à mesure que les doses augmentent. L'absorption n'est pas la même selon le site de libération dans le tractus gastro-intestinal ainsi une administration en aval de l'estomac n'est pas recommandée en raison d'une baisse de l'absorption et par conséquent de l'exposition au rivaroxaban. La variabilité interindividuelle est de l'ordre de 30 à 40% excepté le jour de l'intervention et le jour suivant où elle est de l'ordre de 70%. Le profil cinétique du rivaroxaban est proportionnel à la dose.

La liaison aux protéines plasmatiques est forte, elle est de l'ordre de 92 à 95% avec une affinité particulière pour l'albumine sérique. Le volume équivalent de distribution est d'environ 50 litres.

Le métabolisme concerne 2/3 de la dose qui sera éliminée pour une moitié par voie rénale et pour l'autre moitié par voie fécale. Le 1/3 non concerné par la métabolisation est éliminé sous forme inchangée directement par excrétion rénale active. Les CYP3A4 et 2J2 interviennent dans le métabolisme du rivaroxaban avec d'autres mécanismes indépendants.

Au niveau du plasma sanguin, la seule forme active circulante correspond au rivaroxaban sous forme inchangée. La clairance systémique est faible, de l'ordre de 10 litres par heure.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 9 heures chez le sujet jeune alors qu'elle atteint 11 à 13 heures chez la personne âgée. Le sexe ou l'origine ethnique des patients n'ont aucune influence sur la cinétique de l'anticoagulant, les variations de masse corporelle ne présentent quant à elles qu'une influence mineure. Cependant en raison d'une diminution de la clairance totale avec l'âge du patient, l'ASC moyenne s'en retrouve augmentée d'un facteur 1,5 mais sans nécessité d'ajustement posologique.

L'insuffisance hépatique joue un rôle important dans la cinétique du rivaroxaban, elle entraîne une augmentation de l'inhibition de l'activité du facteur Xa à tel point que l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif ainsi que chez certains patients cirrhotiques. Le rivaroxaban n'est pas dialysable et son utilisation n'est pas recommandée pour des patients ayant une clairance inférieure à 15 litres / minute (37).

- **Dabigatran**

Le dabigatran etexilate administré par voie orale doit être converti en dabigatran pour devenir actif. Cette conversion est catalysée par une estérase qui hydrolyse la prodrogue en principe actif. La C_{max} est atteinte au bout de 0,5 à 2 heures après la prise orale de dabigatran, la biodisponibilité absolue est malgré tout assez faible et de l'ordre de 6,5%. Les prises alimentaires n'affectent pas la biodisponibilité cependant le temps nécessaire pour parvenir aux concentrations plasmatiques au pic est allongé de 2 heures en moyenne. Les gélules ne doivent en aucun cas être ouvertes lors de leur administration afin de ne pas accroître la biodisponibilité. Le dabigatran est faiblement lié aux protéines plasmatiques (34-35%) et ce indépendamment de sa concentration. La distribution tissulaire du dabigatran est limitée par un volume de distribution très important compris entre 60 et 70 litres. La C_{max} et l'aire sous la courbe sont proportionnelles à la dose administrée.

L'excrétion, sous forme inchangée, est essentiellement rénale pour 85% environ et pour une part nettement moins importante de 6%, fécale. Le taux d'élimination urinaire du dabigatran est de 100 litres / minute, ce qui rend l'élimination de cet anticoagulant par hémodialyse possible. L'insuffisance rénale, contrairement à l'insuffisance hépatique joue donc un rôle dans la cinétique du dabigatran. Le sexe et les origines ethniques sont sans effet. L'ASC ainsi que la C_{max} sont augmentées chez le sujet âgé (37).

- **Edoxaban**

À la suite d'une absorption rapide, les concentrations maximales d'edoxaban sont atteintes au bout de 1 à 3 heures. Sa biodisponibilité est d'environ 60%, les prises alimentaires ne semblent pas l'affecter.

Le CYP3A4 et la P-gp interviennent dans le métabolisme de l'edoxaban. La demi-vie d'élimination est comprise entre 9 et 11 heures. L'excrétion est essentiellement rénale pour 50% (46).

I.4. Les recommandations

I.4.1. La fibrillation atriale

La FA est une pathologie concernant environ 1% de la population générale, sa conséquence la plus grave est l'AVC dont elle augmente le risque d'un facteur 5. Elle est responsable de 20 à 30% des AVC recensés, ainsi que de l'éventuelle survenue d'une insuffisance cardiaque. L'évaluation de la gravité de la FA repose entre autres depuis 2012, sur le score CHA₂DS₂-VAS_C traduisant le risque thrombo-embolique artériel. L'évaluation du risque thrombo-embolique par le score CHA₂DS₂-VAS_C est présentée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Évaluation du risque thrombo-embolique (47)

	Facteurs de risque	Points
C	Insuffisance cardiaque	1
H	Hypertension artérielle	1
A₂	Âge > 75 ans	2
D	Diabète	1
S₂	Antécédent d'AVC, AIT ou embolie	2
V	Maladie vasculaire (IDM, AOMI, plaque aortique)	1
A	Âge entre 65 et 75 ans	1
S_C	Sexe féminin	1

Le score CHA₂DS₂-VAS_C est fortement corrélé au risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral. Le Tableau 8 présente le pourcentage d'AVC à 1 an.

Tableau 8 : Pourcentage d'AVC à 1 an (48)

Score	Pourcentage d'AVC à 1 an
0	1%
3	3%
9	15%

Le score obtenu permet de dégager les axes thérapeutiques à mettre en œuvre. Ainsi pour un score de 0, un âge inférieur à 65 ans et/ou une fibrillation atriale isolée, aucun traitement ne s'avère nécessaire. Un score de 1 requiert un traitement anticoagulant par AVK ou AOD sauf chez la femme pour laquelle aucun traitement n'est recommandé. À partir et au-delà d'un score de 2, un traitement par AVK ou AOD doit être systématique. Dans le cadre d'une fibrillation atriale non valvulaire, le choix de l'anticoagulant semble être plutôt en faveur des anticoagulants oraux directs (49). Dans le cas où le patient refuserait tout traitement anticoagulant, la possibilité d'utilisation de l'aspirine de 75 à 100 mg/jour, associé à du clopidogrel 75 mg/jour doit être envisagée si le risque de saignement est faible, sinon, un traitement par aspirine seule entre 72 et 325 mg/jour peut également être instauré.

Il existe également un score évaluant le risque hémorragique, il s'agit du score HASBLED présenté dans le Tableau 9 (47).

Tableau 9 : Évaluation du risque hémorragique (47)

	Facteurs de risque	Points
H	HTA-PA _s > 160 mmHg	1
A	Anomalie des fonctions hépatiques (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N) et/ou rénales (créatininémie > 200 µmol/L)	1 pour chaque
S	AVC	1
B	Hémorragie	1
L	INR labile	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments (antiagrégants, AINS) ou alcool	1 ou 2

Un score supérieur ou égal à 3 est synonyme d'un risque hémorragique élevé avec nécessité de surveillance régulière du traitement anti-thrombotique. Le schéma général de prise en charge de la FA est présenté en annexe 1.

I.4.2. Maladie thrombo-embolique veineuse

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible dès qu'une suspicion clinique s'installe. Si le contexte est favorable, le traitement peut être ambulatoire. La déambulation doit être réinstaurée rapidement, sauf si un œdème ou une douleur intense la contre-indique. Un traitement associant compression médicale (30 – 40 mmHg) pendant 2 ans minimum et anticoagulation est de mise. L'héparine demeure le traitement initial des thromboses veineuses profondes constituées ainsi que des embolies pulmonaires, il est prolongé en relai par un anticoagulant oral de type anti-vitamine K en première intention. L'héparinothérapie (HBPM, HNF, fondaparinux) doit être instaurée pour un minimum de 5 jours, les AVK prennent le relai en phase aiguë pour un traitement d'un minimum de 3 mois. Le rivaroxaban et le dabigatran peuvent également être utilisés à fortes doses sans héparinothérapie préalable selon le tableau de posologies présenté au I.3.2.5. La durée minimale de traitement de 3 mois en cas de réversibilité du facteur déclenchant et/ou de localisation distale doit être prolongée s'il y a un caractère idiopathique ou encore un cancer évolutif associé (47).

I.4.3. Recommandations de prescription des AVK et AOD

Les AVK sont la référence dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire, ils restent la première intention, les AOD en sont une alternative.

Le choix du traitement se fait au cas par cas en tenant compte de l'âge et du poids du patient, de sa fonction rénale, de ses capacités d'observance ainsi que de ses souhaits personnels après lui avoir fourni des informations adaptées sur les différents anticoagulants.

Le changement par un AOD s'envisage lorsque le maintien de l'INR entre 2 et 3 est difficile malgré une observance correcte ou bien en cas de contre-indications ou de mauvaise tolérance aux AVK ou encore chez les personnes n'acceptant pas les contraintes de prise et de suivi de traitement.

- **Les traitements anti-vitamine K**

La mise en place du traitement requière une évaluation individuelle prenant en compte :

- Le risque thrombotique ainsi que les éventuelles complications hémorragiques,
- Les fonctions cognitives du patient et le contexte psychologique et social qui l'entoure.

La surveillance porte sur :

- L'absence d'efficacité du traitement,
- Le risque hémorragique,
- Les traitements associés pouvant être la conséquence d'un déséquilibre du traitement anticoagulant.

Un bilan d'hémostase (TP et TCA) préalable à l'instauration du traitement s'avère nécessaire afin d'adapter au mieux la posologie de l'AVK. Le traitement doit être fréquemment réévalué par une mesure de l'INR. En l'absence de tout traitement anticoagulant, l'INR du sujet normale est inférieure ou égal à 1 ou 2. Ce test permet d'obtenir la dose efficace du médicament permettant de maintenir le patient dans la zone thérapeutique en l'exposant le moins possible aux risques liés au traitement. La zone thérapeutique habituelle correspond pour la majorité des indications à un INR compris entre 2 et 3.

Lors de l'instauration d'un traitement par AVK, le premier contrôle doit avoir lieu après la 3^{ème} prise, autrement dit, le matin du 4^{ème} jour, ce dosage permet de mettre en évidence une hypersensibilité individuelle ; si l'INR obtenu est supérieur à 2, cela signe un surdosage à l'équilibre et doit amener à réduire la posologie. Le deuxième contrôle dépend des résultats du premier et est généralement effectué entre J3 et J6 après le premier contrôle. Le résultat obtenu permettra d'évaluer l'efficacité anticoagulante.

Les contrôles ultérieurs sont ensuite effectués une à deux fois par semaine jusqu'à ce que l'INR soit stable puis s'espacent progressivement sans excéder un intervalle d'un mois entre deux contrôles.

Tout changement de posologie ou situation susceptible de modifier l'INR (fièvre, modification des traitements associés, déshydratation, décompensation cardiaque) doivent entraîner une nouvelle analyse en laboratoire sous 2 à 3 jours afin d'adapter la posologie de l'AVK en cas de besoin et ce jusqu'à stabilisation. Une évaluation des fonctions rénales et hépatiques doit être faite avant toute prescription. En effet, les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère et déconseillés en présence d'une insuffisance rénale sévère. Les insuffisances hépatique et rénales requièrent généralement une dose initiale d'AVK réduite ainsi qu'un contrôle plus fréquent de l'INR. Il en va de même pour le sujet âgé ou le patient ayant un poids corporel inférieur à 50 kilogrammes (50, 51).

- **Les anticoagulants oraux directs**

En pratique, en l'absence de test permettant d'évaluer le degré d'anticoagulation induit par les AOD, ceux-ci ne doivent pas être privilégiés par rapport aux AVK. En l'absence de surveillance biologique, les risques de iatrogénie et de mésusage sont importants mais ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque. Du fait de leur courte durée d'action, un seul saut de prise suffit à perturber l'efficacité du traitement.

Avant toute instauration de traitement par AOD, les fonctions hépatique et rénale doivent être évaluées, un dosage de l'hémoglobine est également requis. Ces analyses devront être réalisées au minimum chaque année. Cette durée est réduite à 6 mois chez le patient de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kilogrammes, mais également lorsque la clairance de la créatinine initiale était comprise entre 30 et 60 mL/min. Cependant, si la clairance de la créatinine était à l'origine inférieure à 30 mL/min, la fonction rénale devra être réévaluée tous les 3 mois.

La fonction rénale est quantifiée au travers de la méthode Cockcroft-Gault permettant de calculer la clairance de la créatinine. Une clairance obtenue inférieure à 30 mL/min contre-indique l'utilisation du dabigatran ; un traitement par rivaroxaban ou encore apixaban, associé à une clairance inférieure à 15 mL/min traduisant une insuffisance rénale terminale doit être évité.

Une hypovolémie, une déshydratation, ou encore l'association à certains médicaments imposent une ré-évaluation de la fonction rénale.

La formule de Cockcroft-Gault est la suivante :

$$Cl = \frac{140 - \text{âge}}{[Cr]} \times \text{poids} \times k$$

Cl : clairance de la créatinine en mL/min

[Cr] : créatininémie en $\mu\text{mol/L}$

Âge : âge en année

Poids : masse corporelle en kg

k : coefficient 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

$$Cl = \frac{140 - \text{âge}}{7,2 \times [Cr]} \times \text{poids} \times k$$

Cl : clairance de la créatinine en mL/min

[Cr] : créatininémie en mg/L

Âge : âge en année

Poids : masse corporelle en kg

k : coefficient 1 chez l'homme et 0,85 chez la femme

Une évaluation de la fonction hépatique initiale est requise, elle doit être ré-évaluée régulièrement notamment lorsqu'un événement récent aurait été susceptible de l'altérer.

Depuis 2012, l'EMA contre-indique l'utilisation du dabigatran comme anticoagulant dans le cadre d'une prothèse vasculaire cardiaque mécanique (50).

Les AOD bénéficient d'un suivi national par l'ANSM et au niveau européen par les autorités de santé européennes. Depuis leur mise sur le marché, la France a mis en place un suivi national de pharmacovigilance.

La Commission de la Transparence considère le service médical rendu par Eliquis® et Xarelto® comme important et modéré pour le Pradaxa®. Par comparaison avec les AVK, l'amélioration du service médical rendu d'Eliquis® est mineure, mais nulle pour Pradaxa® et Xarelto® (52).

Le Tableau 10 reprend les principales caractéristiques des classes AVK et AOD.

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques AVK/AOD (47)

	AVK	AOD
Délai d'action	Décalée dans le temps	Rapide et demi-vie courte
Durée d'action	Plusieurs jours	
Posologie	Individuelle	Fixe
Suivi biologique	INR	Aucun
Interactions alimentaire	Aliments riches en vitamine K	Aucune
Antidotes	Vitamine K et PPSB	À l'essai

I.4.4. Recommandations en cas de surdosage et/ou hémorragie

Les hémorragies survenant sous traitement anticoagulant peuvent être spontanées ou traumatiques, associées ou non à un surdosage.

Les données concernant la sécurité d'emploi des AOD n'ont pas révélé un risque plus important d'hémorragie par rapport aux AVK.

Une hémorragie grave est définie selon l'HAS par la présence d'un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels,
- Instabilité hémodynamique
 - Pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la pression artérielle systolique habituelle, ou pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg ou tout signe de choc,
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie,
- Nécessité de transfusion de culots globulaires,
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel : hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë.

Si l'hémorragie ne répond à aucun de ces critères, elle est qualifiée de non grave.

Dans 15 à 30% des cas, les surdosages sont asymptomatiques, la cause doit malgré tout être recherchée, ce qui permettra une meilleure adaptation du traitement à la situation du patient (50).

- **Conduite à tenir en cas de surdosage et/ou hémorragie avec les AVK**

Lors d'un surdosage asymptomatique, une prise en charge ambulatoire du patient est à privilégier. Cependant lorsqu'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique associés (âge, antécédent hémorragique, comorbidité), l'hospitalisation doit être envisagée.

Les corrections à appliquer sont détaillées par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le tableau 11.

Tableau 11 : Recommandations de l'HAS en cas de surdosage asymptomatique en AVK (53)

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

L'INR doit être remesuré 24 heures après un surdosage. Dans l'hypothèse où sa valeur serait toujours supra-thérapeutique même après prise en charge, les recommandations citées ci-dessus restent celles à appliquer.

En présence d'une hémorragie non grave, une prise en charge ambulatoire est préférable, il s'agit de trouver la cause du saignement et de la corriger. Devant un traumatisme non crânien, la conduite à tenir est identique en tenant compte de la localisation du traumatisme, de sa nature ainsi que de la gravité supposée de l'hémorragie.

Lors d'un traumatisme crânien, une observation de 24 heures en milieu hospitalier est de mise. Cette surveillance permettra de réaliser un scanner cérébral sans délai en cas de symptômes neurologiques ou bien sous 4 à 6 heures dans les autres cas.

L'HAS a établi un référentiel de prise en charge d'une hémorragie grave :

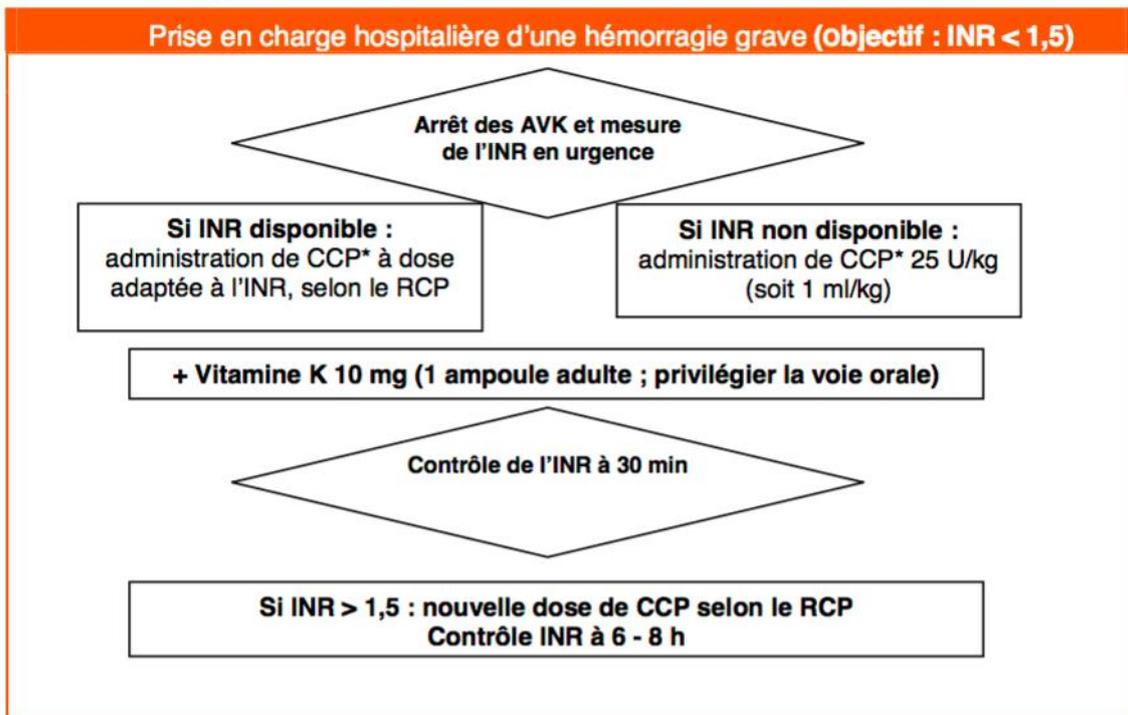


Figure 14 : Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (53)

Suite à toute hémorragie, la reprise de l'AVK doit se faire dans un laps de temps établi en fonction de l'indication initiale de l'anticoagulant et également du risque potentiel de récurrence hémorragique.

- **Conduite à tenir en cas de surdosage et/ou hémorragie avec les AOD**

Si la dernière prise est récente, l'administration de charbon activé reste possible à raison de 30 à 50 grammes chez l'adulte. L'anamnèse de la dernière prise est importante puisque la normalisation de l'hémostase requière 12 à 24 heures pour l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran. Cependant, en cas de fonction rénale réduite, la durée de normalisation est augmentée jusqu'à 48 heures pour le dabigatran. L'hémodialyse est envisageable pour le dabigatran.

Contrairement aux AVK, l'utilisation de facteurs de la coagulation n'a pas démontré d'intérêt dans la prise en charge d'un saignement sous AOD. Les mesures d'hémostase locales sont applicables de même que la transfusion de culots globulaires, de plaquettes ou encore le remplissage vasculaire.

Les corrections à appliquer sont détaillées par l'ANSM dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Mesures en cas de surdosage et hémorragies graves avec les AOD (50)

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Arrêt du traitement en cas d'hémorragie sévère Recherche origine des saignements Test biologique selon l'AOD (voir tableau surveillance biologique)		
Dialyse		Charbon activé
Traitement symptomatique : hémostase chirurgicale, compression mécanique, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, transfusion sanguine... Si insuffisant, traitement procoagulant (CCP, CCPA, r-FVIIa, concentrés facteurs de coagulation II, IX, X) mais données cliniques limitées		
Consultation spécialiste coagulation en cas de saignements majeurs Reprise du traitement différée en cas d'hémorragie sévère		

La position de l'HAS quant au fait que les AOD doivent être prescrits en seconde intention après échec d'un traitement par AVK repose essentiellement sur l'absence d'antidote ainsi que sur l'impossibilité de mesurer clairement le niveau d'anticoagulation engendré par les AOD. En effet, longtemps réduite à une prise en charge symptomatique, la gestion des complications hémorragiques dues aux AOD est en pleine évolution avec l'arrivée d'antidotes spécifiques.

En 2016, l'idarucizumab, fragment d'anticorps monoclonal humanisé, obtient son AMM en tant qu'antidote spécifique du dabigatran. Sa production relève des méthodes d'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamsters chinois. Du fait de sa forte affinité pour la molécule de dabigatran, l'idarucizumab permet de contrer l'effet anti-thrombotique. Suite à l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation du 30 novembre 2015 au 21 février 2016, l'idarucizumab dont le nom de spécialité est Praxbind® a pu être commercialisé dans les hôpitaux français. Le Praxbind® se présente sous forme de solution à 2,5 g/50 mL, en flacon de 50 mL.

Son utilisation est réservée à l'adulte dans les situations d'urgence lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant est souhaitable, à savoir :

- En cas d'urgence chirurgicale ou procédure(s) urgente(s),
- En cas de saignements incontrôlables ou menaçant le pronostic vital.

Dans la pratique, l'antidote est administré à une dose de 5 grammes sous forme de 2 perfusions intraveineuses consécutives de 5 à 10 minutes chacune. L'administration est également envisageable sous forme de bolus.

Dans certains cas, une seconde dose de 5 grammes est conseillée, et ce lorsqu'un allongement des temps de coagulation est noté et qu'un saignement cliniquement pertinent réapparaît concomitamment ou bien qu'un nouveau saignement vienne menacer le pronostic vital ou encore qu'une deuxième intervention chirurgicale s'avère nécessaire.

L'affinité entre le dabigatran, ses métabolites et l'anticorps est puissante, environ 300 fois plus importante que celle qui existe entre l'anticoagulant et la thrombine.

Le complexe ainsi formé est stable et ce grâce à sa rapidité de constitution et sa période de dégradation très lente. Chez des patients admis avec une hémorragie menaçant le pronostic vital ou nécessitant une intervention chirurgicale, l'idarucizumab a permis dans 97% des cas de neutraliser complètement l'effet du dabigatran.

Le Praxbind® ne présente pas de contre-indication mais des précautions d'emploi. Un risque d'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients n'est pas à écarter avec possibilité de réaction anaphylactoïde. La présence de sorbitol est également à noter chez les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose. Une protéinurie transitoire peut apparaître suite à l'utilisation de Praxbind®, elle ne signe en aucun cas une atteinte rénale et doit être prise en compte en cas de test urinaire.

Suite à l'utilisation de l'idarucizumab, le risque thrombo-embolique persiste, l'anticoagulation doit donc être reprise le plus tôt possible. Lorsque l'état du patient est cliniquement stable et dès qu'une hémostase adéquate est obtenue, le traitement par Pradaxa® peut être réinstauré sous 24 heures, ou sans délai pour un autre traitement anti-thrombotique (54, 55).

L'andexanet alpha et l'aripazine, deux antidotes spécifiques des AOD anti-Xa à savoir l'apixaban et le rivaroxaban sont en cours de développement. Il s'agit de facteurs Xa recombinants modifiés, sans activité catalytique et présentant une forte affinité pour les inhibiteurs directs du facteur Xa. Leur action est élargie aux complexes héparines-antithrombine ainsi qu'au fondaparinux. L'andexanet alpha est pour l'heure le plus avancé des deux antidotes, son utilisation permet l'effondrement de l'activité anti-Xa dans un délai très court compris entre 2 et 5 minutes. Sa courte demi-vie nécessite une administration continue.

L'aripazine se veut antidote « universel », son développement est encore en phase II. Les choix thérapeutiques de prise en charge sont guidés par le dosage spécifique des anti-Xa. La Food and Drug Administration a repoussé la commercialisation de l'andexanet afin d'obtenir d'avantage d'informations sur les modalités de production ainsi que sur son aptitude à neutraliser l'edoxaban et l'enoxyparine. La place de ces antidotes dans la prise en charge des complications hémorragiques avec les AOD n'est pas encore établie, les études de pharmacovigilance, ainsi que l'expérience acquise permettront de déterminer leur utilité.

Ces antidotes font l'objet d'une surveillance particulière, tout effet indésirable doit être signalé par les professionnels de santé lorsqu'ils en ont connaissance afin de dégager les axes de sécurité liés à leur utilisation (55).

II. Objectifs de recherche

Afin de confronter les recommandations à la réalité de la prise en charge en fonction des différentes structures sanitaires, trois études épidémiologiques observationnelles ont été réalisées.

Étude 1 :

La première étude s'est intéressée à décrire la prise en charge des patients sous anticoagulant admis dans le service des urgences hospitalières du Centre Hospitalier de Limoges.

Étude 2 :

La seconde étude avait pour objectif d'investiguer les attitudes et pratiques concernant les anticoagulants des professionnels de santé travaillant en officine.

Étude 3 :

La dernière étude avait pour objectif d'investiguer les connaissances, attitudes et pratiques des patients traités par anticoagulant.

III. Enquête en service hospitalier d'urgence

III.1. Méthode

III.1.1. Présentation du questionnaire

Le recueil de données de cette étude a été réalisé en utilisant un questionnaire à questions fermées et ouvertes. L'objectif de ce questionnaire était de décrire les profils et motifs d'hospitalisations des patients sous traitement anticoagulant ainsi que de décrire la prise en charge de ces patients aux urgences du CHU de Limoges.

Le questionnaire comportait 9 parties articulées autour de réponses fermées :

- **Partie 1 : Données socio-démographiques.** L'identification du patient s'intéressait au sexe, à l'âge, au poids, au motif d'admission, à la pharmacie de ville fréquentée, à la présence ou non d'une néoplasie évolutive, et une éventuelle déclaration au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'événements indésirables liés à l'anticoagulant. Les dates d'admission et de recueil des données étaient renseignées.
- **Partie 2 : Motif de prescription du traitement anticoagulant.** Cette partie distinguait les traitements curatifs, des traitements préventifs. Une case était également prévue lorsque le motif de prescription n'était pas connu. Il s'agissait ici de renseigner la date de début de traitement et son indication qu'elle soit conforme à l'AMM ou non.
- **Partie 3 : Caractéristique de l'anticoagulant.** Les données recueillies étaient le type d'anticoagulant pris par le patient ainsi que la posologie lorsqu'elle était disponible.
- **Partie 4 : Co-prescription.** Cette partie s'intéressait aux traitements en plus de l'anticoagulant que le patient avait à l'admission.
- **Partie 5 : Statut hémorragique.** Les parties 5 et 6 traitaient de la présence ou de l'absence de saignement à l'admission avec une distinction faite entre les hémorragies graves et non graves.
- **Partie 6 : La conduite tenue vis à vis du traitement anticoagulant.** Cette partie avait pour objectif de savoir s'il y avait eu diminution de la dose ou arrêt de l'anticoagulant, un remplacement, une neutralisation, un ou des contrôles de l'INR.
- **Partie 7 : La possibilité d'admission en rapport avec une thrombose.** Si tel était le cas, il fallait préciser sa localisation ainsi que les INR mesurés et cibles.
- **Partie 8 :** La partie 8 demandait d'indiquer si l'admission était en rapport avec l'anticoagulation ou non.
- **Partie 9 : Le devenir du patient.** Les renseignements collectés permettaient de savoir si le patient était hospitalisé, en retour à domicile et quel était le diagnostic final retenu.

Une fois imprimés au format A3, les questionnaires étaient mis à disposition des externes en médecine et pharmacie dans le service des urgences du CHU de Limoges.

Le recueil des données s'est déroulé pendant mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année que j'ai débuté dans le service concerné par l'étude.

Le questionnaire est présenté en annexe 3.

III.1.2. Critères et période d'inclusion

Les personnes incluses dans l'enquête étaient des patients, homme ou femme, de tout âge, ayant été admis dans le service des urgences du CHU de Limoges et dont le traitement à l'admission comprenait un traitement anticoagulant, AVK ou AOD. Le motif d'admission ne devait pas nécessairement être en rapport avec l'anticoagulant.

Les données ont été recueillies du 20 octobre 2015 au 25 mars 2016, soit une période de 5 mois.

III.1.3. Méthode de traitement des données

Les données recueillies, issues de ce questionnaire, ont été saisies manuellement dans une base de données *ad-hoc*, après anonymisation. Elles ont ensuite été analysées afin de décrire la prise en charge des patients dans le service des urgences et proposer des axes d'amélioration éventuels.

III.2. Résultats

III.2.1. Profil des patients concernés par l'enquête dans le service des urgences

Un total de 151 patients ont été inclus dans l'étude, la répartition hommes / femmes est représentée dans la Figure 15. Le sexe ratio était de 1,3.

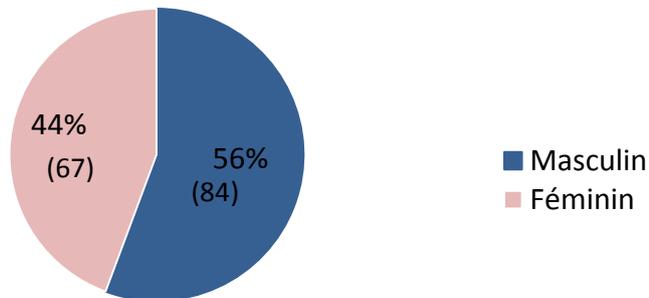


Figure 15 : Répartition des patients pour lesquels un questionnaire a été rempli, par sexe (n = 151)

La moyenne d'âge était de $78,5 \pm 12,2$ ans ; avec une médiane de 82 ans, le plus jeune participant avait 29 ans et le plus âgé 97 ans. La répartition par tranche d'âge est détaillée dans la Figure 16.

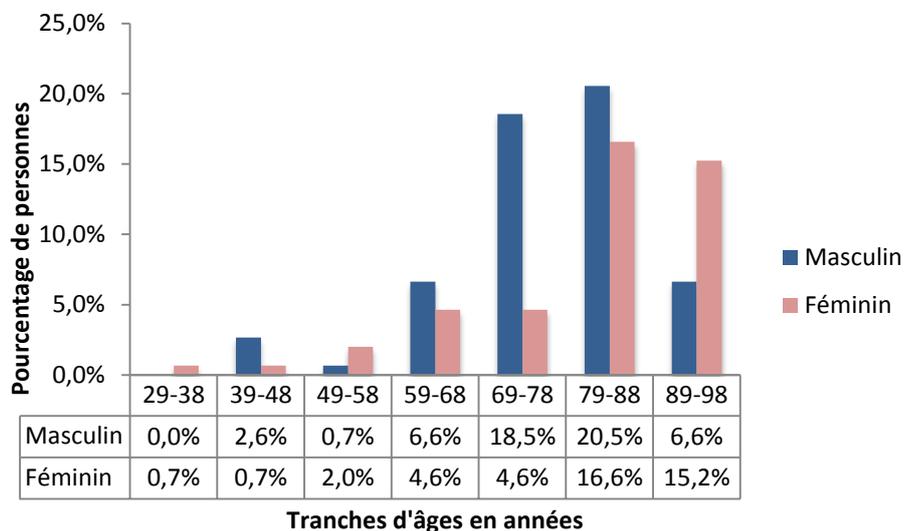


Figure 16 : Tranches d'âges par sexe (n = 151)

Les différents motifs d'admission des patients dans le service des urgences au cours de l'enquête sont présentés dans la Figure 17.

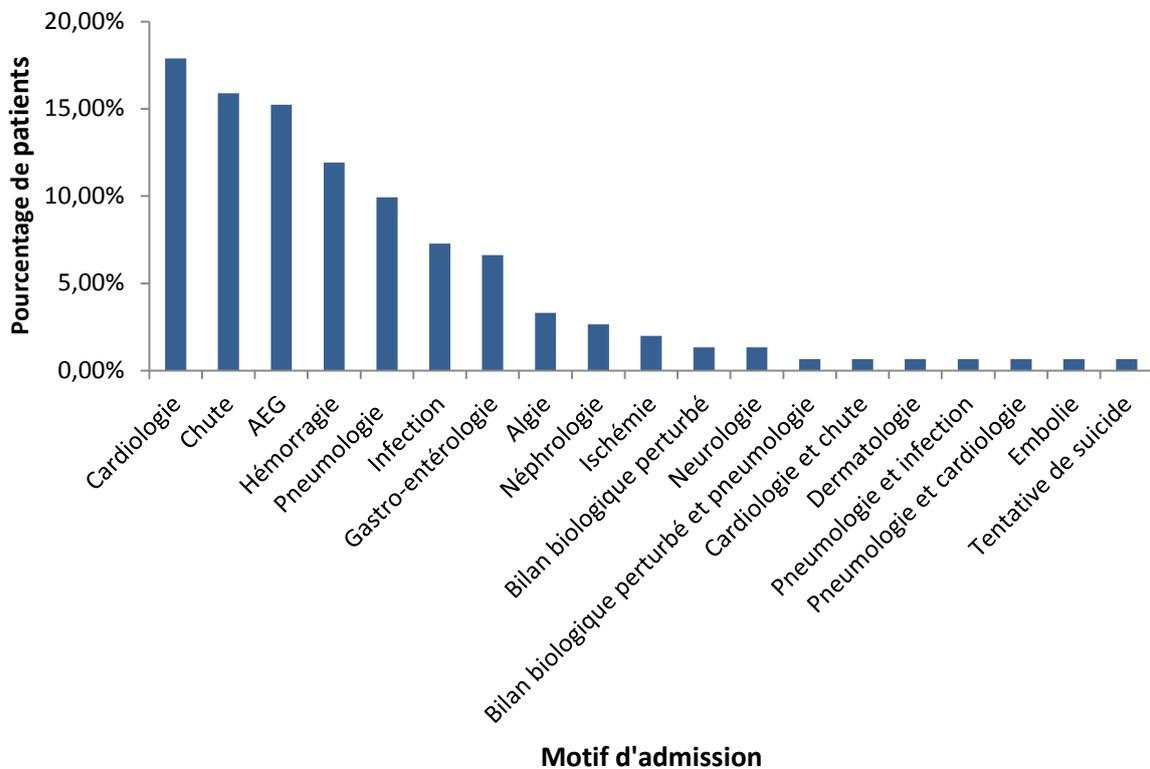


Figure 17 : Motifs d'admission tout sexe confondu (n = 151)

La majorité des admissions étaient en rapport avec un motif cardiologique (17,9% ; n = 27), une chute (15,9% ; n = 24), une altération de l'état général (15,2% ; n = 23) ou encore une hémorragie grave ou non (11,9% ; n = 18).

Les admissions pour un motif de cardiologie étaient majoritairement retrouvées chez les hommes (56%). Les femmes représentaient la majorité des admissions pour chute (67%). Les admissions pour altération de l'état général étaient pour 74% des sujets masculins.

Les admissions pour hémorragie qu'elle soit grave ou non étaient majoritairement représentées par les hommes (61%). Un total de 17 des 151 patients de l'étude présentait une néoplasie évolutive lors de leur admission aux urgences ; huit admissions ont fait l'objet d'une déclaration au CRPV pour événements indésirables liés à l'anticoagulant.

III.2.2. Description des traitements anticoagulants

III.2.2.1 Types d'anticoagulants

Un total de 78% (n = 118) des patients admis aux urgences étaient sous AVK lors de leur admission aux urgences. Les traitements par AOD représentaient quant à eux 21% (n = 32) des traitements à l'admission. Un seul patient était en phase de relais AOD par AVK lors de son arrivée aux urgences. (Figure 18)

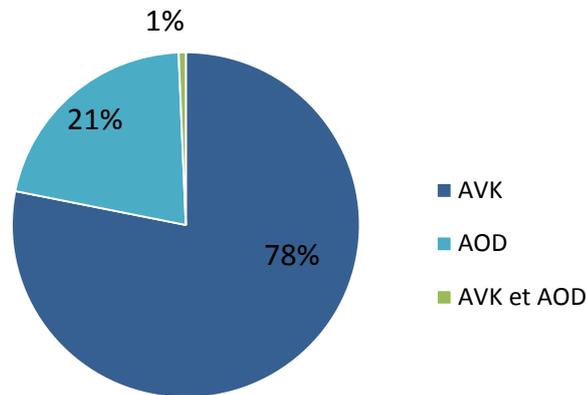


Figure 18 : Type d'anticoagulants (n = 151)

La fluindione était l'anticoagulant le plus représenté dans cette étude avec une proportion de 58,9% (n = 89), suivi par la warfarine avec 17,9% (n = 27), puis le rivaroxaban avec 11,9% (n = 18). (Figure 19)

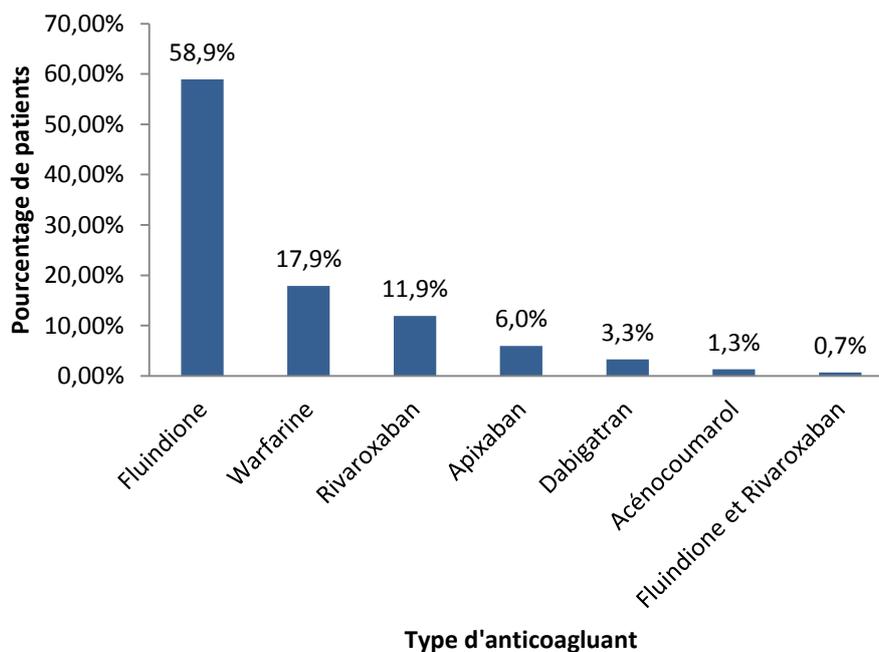


Figure 19 : Taux de patients par anticoagulant (n = 151)

III.2.2.2 Motifs de prescription des traitements anticoagulants

Sur les 151 patients admis aux urgences avec un anticoagulant oral, deux groupes ont été constitués. L'un regroupait les patients traités en prévention primaire, l'autre regroupait les patients traités en prévention secondaire.

Par usage, les patients traités à la fois pour un motif de prévention primaire et pour un motif de prévention secondaire ont été classés dans le groupe « prévention secondaire ».

Ainsi, parmi tous les participants de l'enquête, 70,9% (n = 107) des patients étaient traités pour un motif de prévention primaire, et 25,2% (n = 38) pour un motif de prévention secondaire. Le motif de prescription était indéterminé pour 4% (n = 6) des patients.

III.2.2.2.1. Prévention primaire

Dans cette étude, la prévention primaire regroupait les traitements anticoagulants oraux pour les indications suivantes :

- Fibrillation atriale (FA),
- Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) en orthopédie (hanche et genou),
- Prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec une prothèse valvulaire,
- Port d'un pacemaker,
- Antécédent de pontage(s).

La FA était très largement représentée avec 90% (n = 97) des motifs de prévention primaire, puis la prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec une prothèse valvulaire avec 4% (n = 4), le port d'un pacemaker 3% (n = 3), les prothèses de hanche et genou avec 2% (n = 2) et enfin les pontages coronariens 1% (n = 1). (Figure 20)

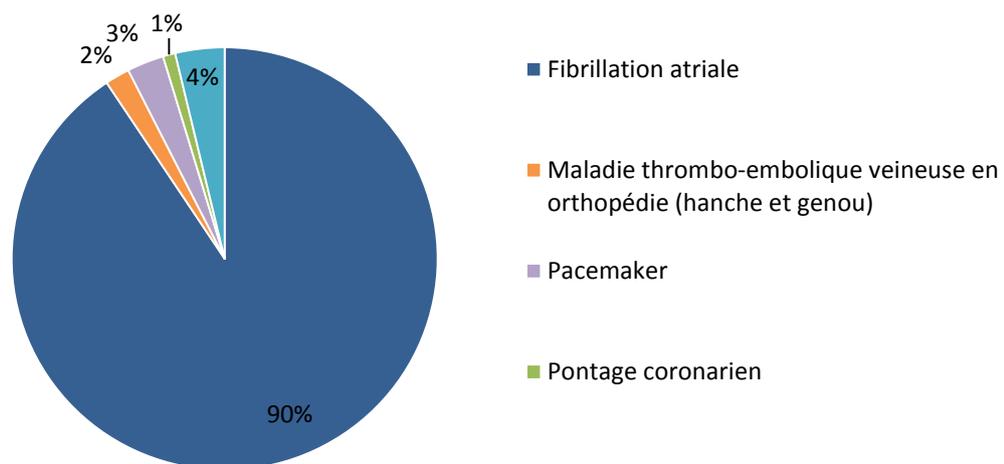


Figure 20 : Motif de prescription pour prévention primaire (n = 107)

Les AVK représentaient 75% (n = 80) des traitements pour prévention primaires et les AOD, 25% (n = 27).

- **Les AVK en prévention primaire**

La posologie des AVK était renseignée dans 95% des cas (n = 76).

La durée depuis laquelle les patients du groupe « prévention primaire » étaient traités par AVK était connue pour 56,2% d'entre eux (n = 45).

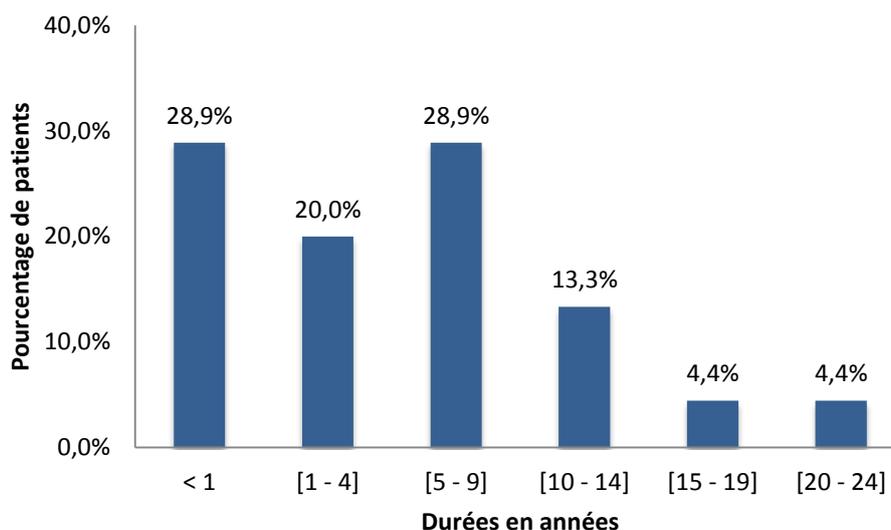


Figure 21 : Durées des traitements AVK en prévention primaire (n = 45)

Les durées des traitements par AVK en prévention primaire étaient dans 28,9% (n = 13) des cas inférieures à 1 an ou comprises entre 5 et 9 ans et dans 20% des cas (n = 9) comprises entre 1 et 4 ans.

- **Les AOD en prévention primaire**

Les posologies de rivaroxaban à 20 mg/jour et 15 mg/jour ainsi qu'apixaban 2,5 mg deux fois par jour étaient les plus représentées avec des taux respectifs à 25,9% (n = 7) ; 22,2% (n = 6) et 18,5% (n = 5).

Les posologies d'apixaban 2,5 mg deux fois par jour, dabigatran 110 mg deux fois par jour et rivaroxaban 15 mg/jour correspondent à des situations à risque hémorragique. La posologie du dabigatran à 110 mg/jour, posologie non recommandée a été retrouvée dans 3,7% des cas.

Le détail des posologies est présenté dans la Figure 22.

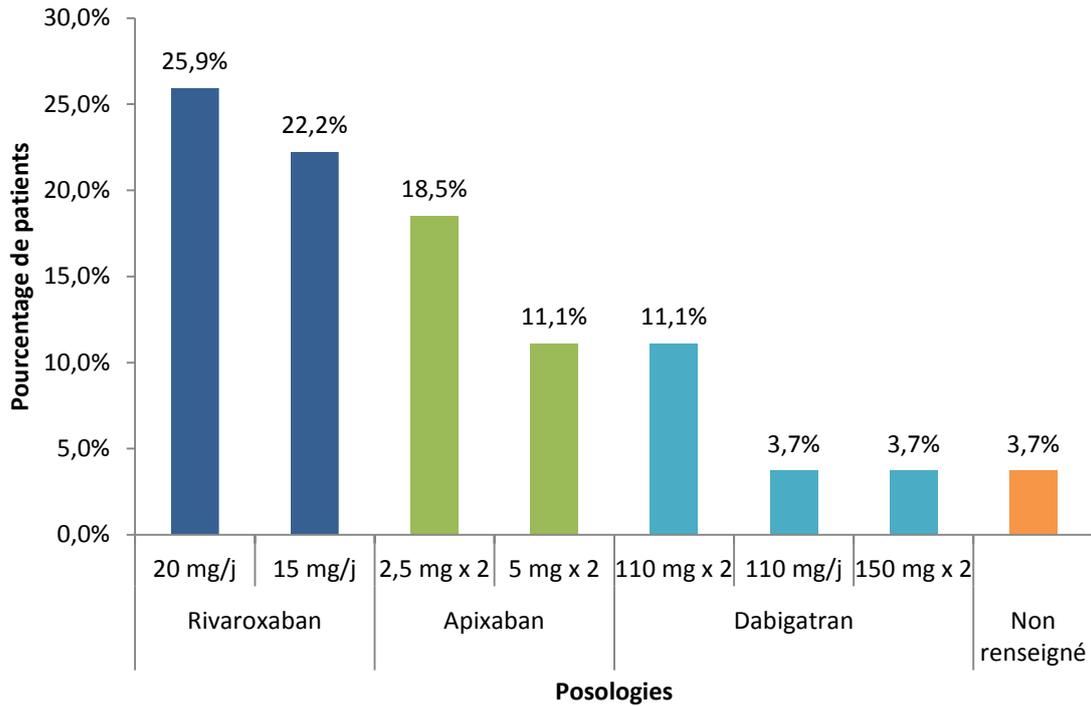


Figure 22 : Posologies des AOD en prévention primaire (n = 27)

La durée depuis laquelle les patients du groupe « prévention primaire » étaient traités par AOD était connue pour 33,3% d'entre eux (n = 9), elle est détaillée dans la Figure 23.

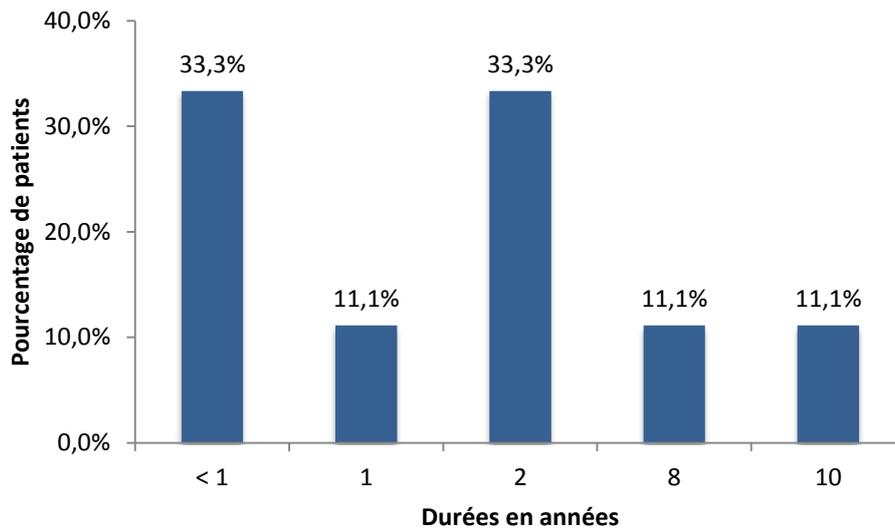


Figure 23 : Durées des traitements AOD en prévention primaire (n = 9)

Les patients traités par AOD en prévention primaire prenaient leur traitement majoritairement depuis moins d'un an (33,3 % ; n = 9) ou depuis 2 ans (33,3 % ; n = 9).

III.2.2.2.2. Prévention secondaire

Les motifs de traitements pour prévention secondaire sont représentés par :

- Les maladies thrombo-emboliques veineuses (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire),
- Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques,
- Les accidents ischémiques transitoires,
- Les infarctus du myocarde.

La prise en charge de la thrombose veineuse profonde représentait la majorité des patients traités pour motif de prévention secondaire (31,6% ; n = 12) suivie de l'embolie pulmonaire (26,3% ; n = 10), et des AVC ischémiques (7,9% ; n = 3) (Figure 24). Les AVK représentaient 92% (n = 35) des traitements pour prévention primaire et les AOD, 8% (n = 3).

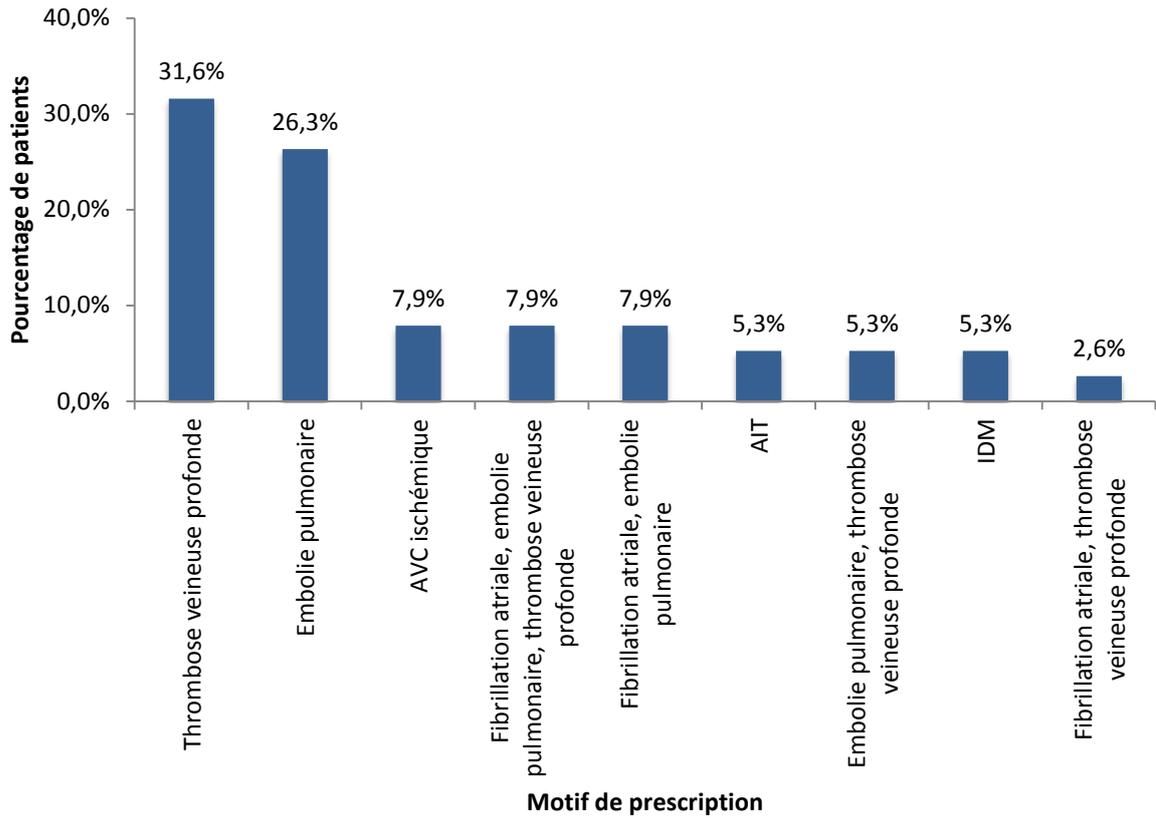


Figure 24 : Motif de prescription pour prévention secondaire (n = 38)

- **Les AVK en prévention secondaire**

La posologie des AVK était renseignée dans 91,4% des cas (n = 32). La durée depuis laquelle les patients du groupe « prévention secondaire » étaient traités par AVK était connue pour 71,4% d'entre eux (n = 25).

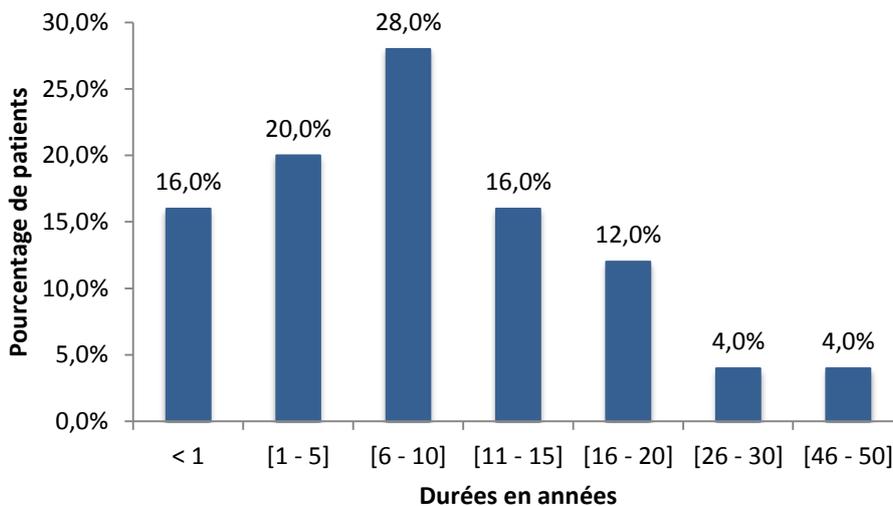


Figure 25 : Durées des traitements AVK en prévention secondaire (n = 25)

Les durées de traitement par un AVK pour prévention secondaire semblent plus importantes qu'en prévention primaire ; ainsi, 28%, soit 7 patients étaient traités depuis 6 à 10 ans lors de l'enquête et 20 % (5 patients) étaient traités depuis 1 à 5 ans.

- **Les AOD en prévention secondaire**

La posologie des AOD utilisés pour un traitement de prévention secondaire était connue pour 100% des patients (n = 3). La durée depuis laquelle les patients du groupe « prévention secondaire » étaient traités par AOD était connue pour les 3 patients de ce groupe, deux d'entre eux étaient traités depuis moins d'un an et le troisième depuis un peu plus d'un an.

III.2.3. Admission en rapport avec une hémorragie

III.2.3.1 Hémorragies graves et non graves

Parmi les 151 patients admis dans le service des urgences au cours de l'enquête, 33 cas d'hémorragies ont été recensés. Le taux d'hémorragies qu'elles soient graves ou non graves à l'arrivée aux urgences était de 22%. Le taux de saignement sous AVK était de 23% ce qui représentait 27 des 119 patients traités par AVK et admis dans l'étude. La majorité des hémorragies sous AVK étaient des hémorragies traumatiques avec 15 cas parmi les 27 hémorragies recensées, soit 55%. Sur les 15 hémorragies traumatiques, 6 étaient des cas graves. Les hémorragies spontanées représentaient quant à elles 45% du total des hémorragies sous AVK, soit 12 patients dont 5 cas d'hémorragies spontanées graves. (Figure 26)

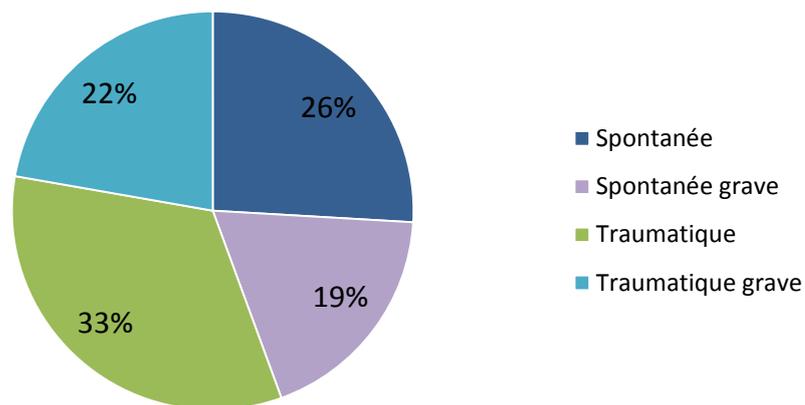


Figure 26 : Type d'hémorragies sous AVK (n = 27)

Les critères de gravité retenus étaient ceux de l'HAS cités au I.4.4, à savoir pour rappel :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels,
- Instabilité hémodynamique,
 - Pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la pression artérielle systolique habituelle, ou pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg ou tout signe de choc
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie,
- Nécessité de transfusion de culots globulaires,
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë).

Sur les 11 cas d'hémorragies graves sous AVK, 55% (n = 6) l'étaient pour pronostic vital ou fonctionnel menacé et 27% (n = 3) pour nécessité de transfusion de culot(s) globulaire(s).

Pour deux patients, les critères de gravité étaient respectivement : instabilité dynamique avec nécessité de transfusion de culot(s) globulaire(s) et nécessité d'un geste hémostatique urgent et de transfusion de culot(s) globulaire(s). (Figure 27)

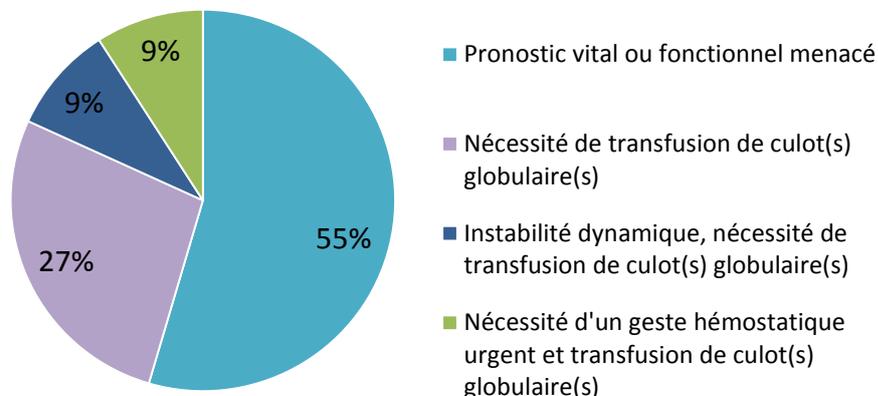


Figure 27 : Critères de gravité des hémorragies graves sous AVK (n = 11)

Le taux de saignement sous AOD était de 19% ce qui représentait 6 des 32 patients traités par AOD et admis dans l'étude.

Les hémorragies sous AOD étaient principalement représentées par les hémorragies traumatiques à 67% (n = 5) dont 17% soit 1 cas d'hémorragie traumatique grave. (Figure 28)

Le critère de classification en hémorragie traumatique grave était : menace du pronostic vital.

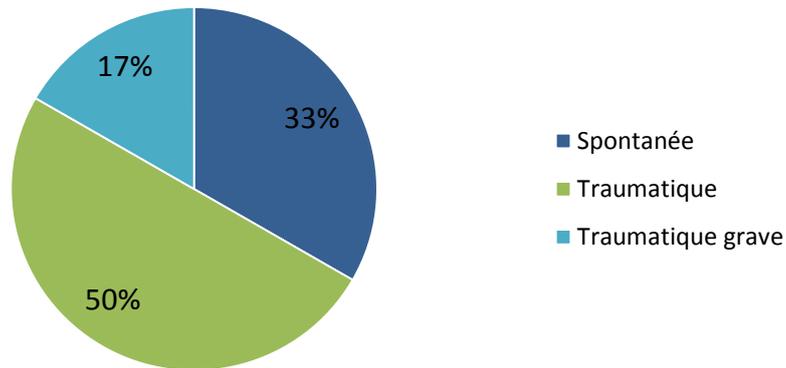


Figure 28 : Types d'hémorragies sous AOD (n = 6)

Les diagnostics d'hémorragies recensés dans cette étude sont listés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Localisation des différents types d'hémorragies selon l'appréciation du médecin urgentiste

Localisation de l'hémorragie	Gravité de l'hémorragie				Occurrence	
	Spontanée non grave	Traumatique non grave	Spontanée grave	Traumatique grave	AVK (n = 27)	AOD (n = 6)
Épistaxis	x				50% (n = 1)	50% (n = 1)
Extraction dentaire		x			100% (n = 1)	
Hématome		x		x	75% (n = 6)	25% (n = 2)
Hématome capsulo-lenticulaire				x		100% (n = 1)
Hématome sous-dural				x	100% (n = 3)	
Hématurie	x				100% (n = 3)	
Hémoptysie	x				100% (n = 1)	
Hémorragie digestive	x		x		100% (n = 4)	
Hémorragie intracérébrale				x	100% (n = 1)	
Hémorragie sous-arachnoïdienne et traumatisme crânien				x	100% (n = 1)	
Petites plaies		x			66,7% (n = 2)	33,3% (n = 1)
Plaie et hématome		x			100% (n = 1)	
Rectorragie			x		66,7% (n = 2)	33,3% (n = 1)
Rectorragie et épistaxis	x				100% (n = 1)	

III.2.3.2 Délai avant diagnostic

Sur les 33 cas d'hémorragies recensées, le délai avant diagnostic était connu pour 18 d'entre eux, soit 54,5%. Le temps minimal avant diagnostic était de 19 minutes, avec un maximum de 244 minutes soit 4 heures et 4 minutes. La moyenne des délais avant diagnostic hémorragique était de 96 minutes soit 1 heure 36 minutes ; et la médiane à 108 minutes (1 heure 48 minutes).

III.2.4. Admission sans rapport avec une hémorragie

Les admissions sans rapport avec une hémorragie concernaient 78% des patients admis dans le service des urgences durant l'étude. Parmi ces 78% (118 patients), 9 d'entre eux étaient à risque de saignements malgré une absence d'hémorragie à leur arrivée.

Les motifs à risque de saignements étaient les suivant :

- INR augmenté (n = 2),
- Anémie (n = 1),
- Chute sous AVK (n = 1),
- Contusion hépatique (n = 1),
- Traumatisme crânien avec perte de connaissance (n = 1),
- Risque d'hématome sous-dural post chute (n = 1),
- Anévrisme de l'artère hépatique (n = 1),
- Tentative de suicide au rivaroxaban (n = 1).

III.2.5. Prélèvements pour analyse de laboratoire

L'horaire des prélèvements était renseigné pour 135 patients. Après admission aux urgences, le temps minimal avant prélèvement était de 10 minutes et le temps maximal de 798 minutes soit 13 heures et 18 minutes ; le temps moyen était de 93 minutes (1 heure 33 minutes).

III.2.5.1 Mesure de l'INR

Les résultats présentés ci-dessous ne tiennent compte que des patients sous anti-vitamine K (n = 119 patients). Pour ces 119 patients un prélèvement pour mesure de l'INR a été réalisé dans 93% des cas. La majorité des patients, soit 47,8% avaient un INR compris dans l'intervalle thérapeutique [2-3]. Un INR insuffisant compris entre 1,5 et 1,9 a été mesuré pour 21,6% des participants. L'INR mesuré le plus faible était à 1,05 ; le plus élevé à 10. Le prélèvement était insuffisant pour l'un des patients ; un deuxième prélèvement a été effectué 2h30 plus tard et révélera un INR à 6,59. (Figure 29)

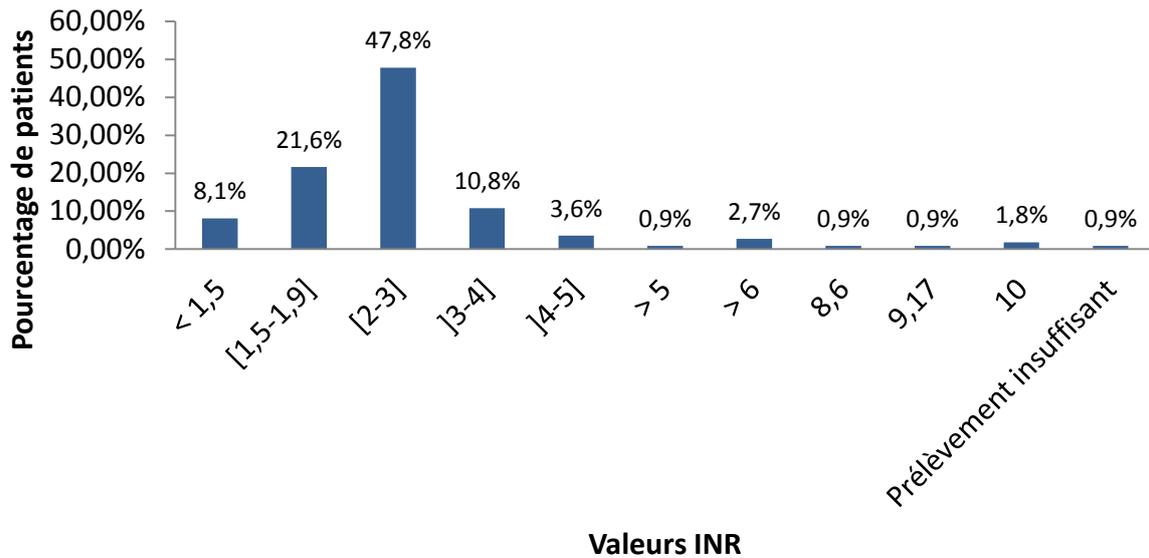


Figure 29 : Valeurs de l'INR (n = 111)

III.2.5.2 Mesure de la clairance

La clairance a été mesurée pour 91% des 151 participants, soit 138 patients.

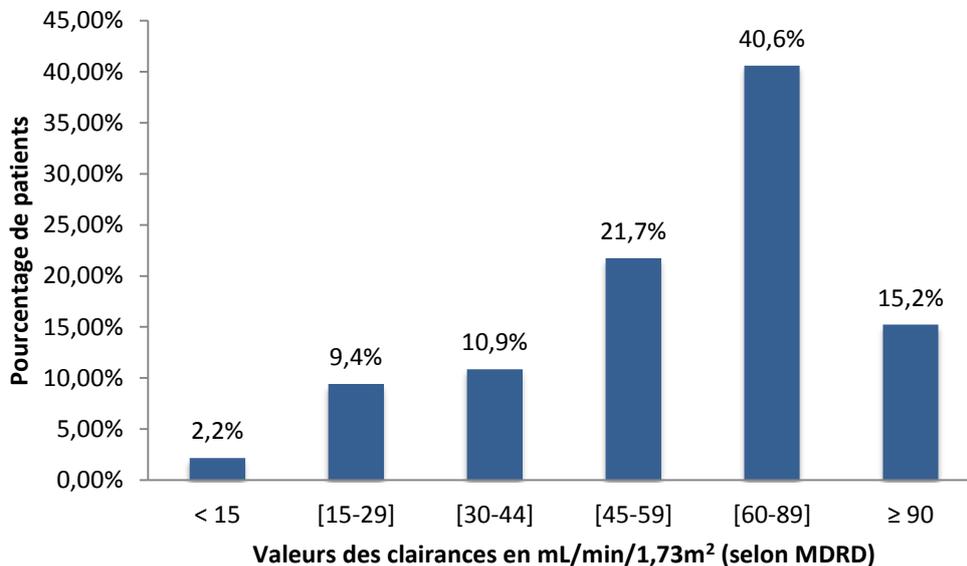


Figure 30 : Valeurs des clairances selon MDRD (n = 138)

Le débit de filtration glomérulaire ou DFG était pour 40,6% des patients compris entre 60 et 89 mL/min/1,73m² ; 15,2% avaient un DFG supérieur ou égal à 90 mL/min/1,73m² et 2,2% un DFG inférieur à 15 mL/min/1,73m². La clairance moyenne était de 64,4 mL/min/1,73m² (± 26,1) avec une valeur minimale à 7,7 mL/min/1,73m² et une valeur maximale à 120 mL/min/1,73m².

III.2.6. Conduite tenue selon le traitement anticoagulant

III.2.6.1 Patients sous AVK

- Nouvelle dose

Le passage dans le service des urgences des patients sous AVK a donné lieu à une modification des doses de l'anticoagulant oral dans 2% des cas, soit pour deux patients. Pour 69 patients, la dose n'a pas été modifiée. Dans 40% des cas (n = 48), aucune réponse n'était donnée. Ces deux changements de dose étaient en rapport avec des mesures d'INR à 1,41 et 3,31.

- Arrêt de l'AVK

Suite à leur admission aux urgences, un arrêt du traitement anticoagulant a été nécessaire dans 9% des cas, soit pour 11 des 119 patients traités par AVK. Le traitement a été poursuivi pour 76 patients (64%) et aucune réponse n'était mentionnée dans 27% des cas, soit pour 32 patients. Pour 6 des 11 patients ayant vu leur traitement AVK arrêté, l'arrêt était consécutif à une hémorragie traumatique grave (n = 3) et spontanée grave (n = 3). Les cinq autres patients pour lesquels le traitement a été arrêté avaient été admis sans hémorragie, mais étaient à risque de saignement ou devaient subir une intervention.

- Chirurgie d'hémostase ou embolisation prévue

Une chirurgie d'hémostase ou embolisation a été nécessaire pour un patient. Aucune réponse n'était renseignée dans 27% des cas.

- Antidotes

Le traitement par AVK a nécessité une antagonisation dans 9% des cas, ce qui représente 11 patients sur 119.

Parmi les 11 cas ayant entraîné un recours à un antidote, les motifs étaient les suivants :

- Hémorragie spontanée (n = 1),
- Hémorragie grave spontanée (n = 4),
- Hémorragie grave traumatique (n = 4),
- INR à 2,67 mais nécessité d'une chirurgie digestive (n = 1),
- Surdosage asymptomatique en AVK ; INR à 6,59 (n = 1).

Un recours au PPSB seul a été nécessaire dans 18% des cas (n = 2) ; à la vitamine K seule dans 9% des cas (n = 1) et au PPSB couplé à la vitamine K pour 73% (n = 8).

Concernant le PPSB utilisé seul, les doses administrées n'étaient pas renseignées. Pour la vitamine K seule, la dose était de 10 mg.

- Autres conduites tenues

Les autres conduites tenues étaient non renseignées pour 43 patients sur 119 (36%). Parmi les 15 participants pour lesquels une autre intervention a été nécessaire, on retrouve :

- Relai par HBPM (n = 2),
- Relai par HNF (n = 2),
- AVK déjà arrêté en ville (n = 1),
- Relai de l'AVK par acétylsalicylate de DL-Lysine (n = 1),
- Saut d'une prise (n = 1),
- IPP IVSE et Érythromycine (n = 1),
- Suture (n = 1),
- Méchage (n = 1),
- Consultation prochaine pour épreuve d'effort (n = 1),
- Pansement occlusif (n = 1),
- Furosémide après chaque culot globulaire (n = 1),
- Acétylsalicylate de DL-Lysine 300 mg IVD (n = 1),
- Acide tranexamique 1 gramme 3 fois par jour (n = 1).

- Recontrôles de l'INR

Aucun recontrôle de l'INR a été retrouvé dans 55,5% des cas (n = 66). (Figure 31)

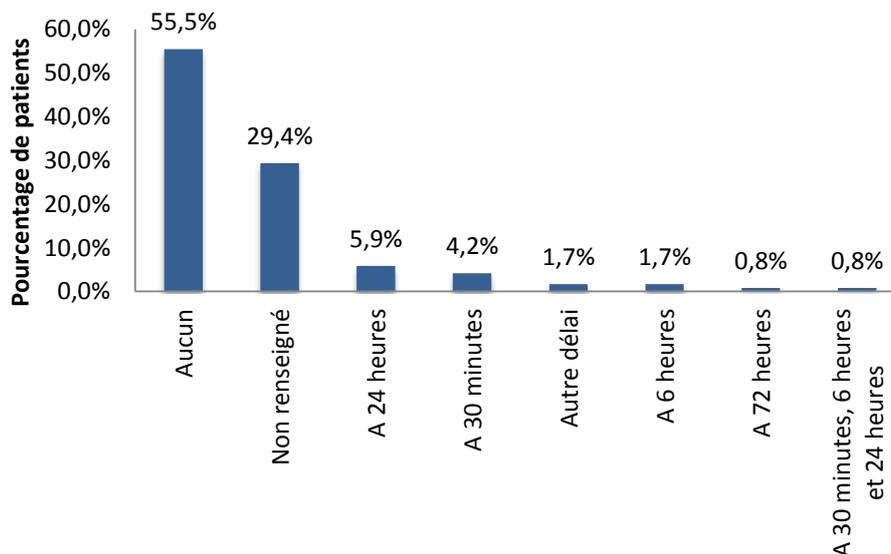


Figure 31 : Recontrôles de l'INR (n = 119)

Les éventuels suivis d'INR étaient non renseignés dans 29,4% des cas, soit pour 35 patients. Un nouveau contrôle a été effectué sous 24 heures pour 5,9% des patients (n = 7).

- Admission en rapport avec une thrombose

Les admissions en rapport avec une thrombose concernaient cinq des 119 patients traités par AVK, soit 4,2%. Sur ces cinq patients l'un d'entre eux avait un INR inférieur à 2 et les 4 autres un INR compris entre 2 et 3. L'admission en rapport avec une thrombose était :

- Un AVC ischémique (n = 2),
- Un AIT sans précision (n = 1),
- Une embolie pulmonaire (n = 1),
- Non renseignée (n = 1).

- Admission sans rapport avec l'AVK

Pour 35 des 119 patients sous AVK (29%), le traitement anticoagulant était responsable de l'admission dans le service des urgences.

- Hospitalisations

Au final, 63% des patients sous AVK ont été hospitalisés, ce qui représentait 75 patients.

III.2.6.2 Patients sous AOD

- Nouvelle dose

Sur les 32 patients traités par AOD inclus dans l'enquête, aucun changement de dose n'a été nécessaire pour 22 d'entre eux, soit 68,8% et aucune réponse n'était indiquée pour les 10 autres.

- Arrêt de l'AOD

Suite à leur admission dans le service des urgences, deux patients ont vu leur traitement par AOD arrêté, ce qui représente 6% de l'effectif total des patients sous AOD. Le traitement a été poursuivi dans 81% des cas (n = 26). Pour quatre patients (13%), aucune réponse n'était indiquée. (Figure 39)

- Chirurgie d'hémostase ou embolisation prévue

Aucune chirurgie d'hémostase ou embolisation n'était prévue pour 28 des 32 patients traités par AOD, soit pour 87,5% ; pour les quatre autres patients (12,5%), aucune réponse n'était indiquée.

- Antidotes

Le traitement par AOD a nécessité une antagonisation dans 3% des cas. Le motif de recours à un antidote était une hémorragie grave traumatique (hématome capsulo-lenticulaire).

L'antidote utilisé était le PPSB à une dose de 50 UI/kg.

- Autres conduites tenues

Les autres conduites tenues étaient non renseignées pour sept patients sur 32 (21,9%).

Parmi les huit participants pour lesquels une autre intervention a été nécessaire, on retrouve :

- Prescription d'un INR au retour à domicile (n = 1)
- Relai par AVK (n = 2),
- Demande d'avis neurologique (n = 1),
- Sortie contre avis médical (n = 1),
- Arrêt de tous les médicaments néphrotoxiques (n = 1),
- Méchage bilatéral et antibiothérapie probabiliste (n = 1),
- Hémorragie stoppée spontanément (n = 1).

- Admission en rapport avec une thrombose

Les admissions en rapport avec une thrombose concernaient deux des 32 patients traités par AOD et admis dans l'enquête, soit 6,3%. Les deux cas de thromboses étaient un AVC ischémique et une TVP à la jambe droite.

- Admission sans rapport avec l'AOD

Dans 28% des cas (n = 9), l'AOD était en cause dans l'admission aux urgences.

- Hospitalisations

Sur les 32 patients admis aux urgences pendant l'enquête et traités par AOD, 72% d'entre eux (n = 23) ont été hospitalisés.

III.3. Discussion

Cette étude menée sur 151 patients dans le service des urgences du CHU de Limoges a permis de dresser un état des lieux de la prise en charge de la population traitée par anticoagulant en Limousin admise dans un contexte d'urgence.

Les personnes admises aux urgences avec un traitement anticoagulant étaient majoritairement des hommes. La moyenne d'âge de 78,5 ans était élevée. L'âge élevé des patients s'explique également par un recours plus fréquent des sujets âgés aux services d'urgence notamment à cause de comorbidités plus nombreuses. Il faut également garder à l'esprit que la prévalence de la iatrogénie augmente avec l'âge liés à des profils de patients comorbides et polymédiqués, entraînant un accroissement du recours à des services de soins comme les urgences.

Ces résultats sont en accord avec des données en population générale qui démontrent une augmentation des pathologies cardiovasculaires au-delà de 65 ans et notamment à des âges plus avancés chez la femme. Les anticoagulants étaient très largement prescrits pour un motif de prévention primaire et notamment pour une FA. Cette pathologie étant l'arythmie la plus fréquente elle est responsable d'un grand nombre d'hospitalisations. L'incidence en augmentation quasi constante est la conséquence d'un vieillissement de la population couplé à une meilleure prise en charge des pathologies coronaires (56).

Le motif de prescription pour prévention secondaire le plus fréquent était la TVP, avec en principale complication l'EP, qui arrive en seconde position des motifs de prescription.

Les AVK étaient fortement majoritaires dans cette étude, ils représentaient 78% des traitements. Cela peut s'expliquer par une plus grande antériorité de ces molécules, qui sont les seules à avoir une AMM pour les FA valvulaires, et qui sont utilisables chez des patients en insuffisance rénale sévère (là où les AOD sont contre-indiqués). La fluidione comme le confirme les données nationales reste l'anticoagulant oral le plus prescrit toute catégorie confondue.

Le principal effet indésirable des traitements anticoagulants est le risque hémorragique. Parmi tous les diagnostics hémorragiques de l'enquête, les causes traumatiques étaient les plus importantes. En effet, les populations gériatriques sont les plus exposées aux chutes, notamment où les co-prescriptions de molécules entraînant des hypotensions orthostatiques, ou aux propriétés anticholinergiques sont fréquentes.

L'espérance de vie a augmenté ces dernières années, malgré tout, elle s'accompagne d'une fragilisation physique et fonctionnelle. À domicile, une personne âgée sur trois de plus de 65 ans chutera dans l'année, à tel point que la chute constitue la première cause de mortalité par traumatisme. La polymédication des sujets est un facteur de risque de chute non négligeable, c'est pourquoi il est important notamment lors de l'admission dans un service hospitalier, que le personnel soignant ait accès rapidement aux informations concernant les médicaments chroniques du patient.

L'étude a montré une proportion de 23% de saignements dans le groupe AVK contre 19% dans le groupe AOD. Si la réalisation d'un test statistique n'a pas permis de conclure sur un lien significatif entre les saignements et la prise d'un anticoagulant d'une classe ou d'une autre, il est à noter que la différence constatée s'inscrit dans les observations faites au niveau national. Aussi, une étude à plus grande échelle pourrait être envisagée afin de confirmer cette tendance.

De plus, les données actuelles démontrent que les AVK engendreraient plus de saignements majeurs, d'hémorragies intracrâniennes ou encore d'hémorragies mortelles que les AOD (46).

Les localisations des hémorragies étaient majoritairement des hématomes et des hémorragies digestives. Les saignements revêtant un caractère grave représentaient 41% du total des hémorragies sous AVK contre 17% dans le groupe AOD. La menace du pronostic vital était le principal critère de gravité. Le délai avant diagnostic d'une hémorragie dans le service d'urgences du CHU de Limoges était en moyenne d'1 heure et 36 minutes.

L'attitude à avoir face à une hémorragie sous AOD est la suivante :

- Saut d'une prise en fonction de la sévérité du saignement. Avec les AOD, le retour à une hémostase normale est fonction de la cinétique des molécules et se produit généralement dans un délai de 24 heures
- Remplissage volémique, transfusion et hémostase locale

Le recours à une neutralisation semble plus faible dans le groupe AOD (recours aux antidotes dans 3% des cas contre 9% pour les AVK dans cette étude) ; l'action anticoagulante peut être neutralisée par :

- Des moyens non spécifiques : concentrés de facteurs de la coagulation (PPSB...),
- Des moyens spécifiques : antidotes (Vitamine K, idarucizumab) (46).

Lorsque la mesure de l'INR était disponible, sa valeur se situait le plus souvent (47,8%) dans l'intervalle thérapeutique [2-3] ; malgré tout des écarts importants étaient observés avec un INR minimal mesuré à 1,05 et un INR maximal à 10 (l'un représentant un risque thrombo-embolique et le second un risque hémorragique).

Compte tenu de l'âge avancé des patients de l'étude, les valeurs des clairances étaient comprises pour la plupart entre 60 et 89 mL/min/1,73m² ce qui correspond à une insuffisance rénale légère. Environ 3% des patients étaient en insuffisance rénale chronique terminale. Deux patients étaient traités par AOD malgré une clairance inférieure à 30 mL/min/1,73m². Il s'agissait de deux patients traités respectivement par apixaban 2,5 mg deux fois par jour et rivaroxaban 15 mg par jour ; malgré une utilisation à dose réduite, l'emploi des AOD avec de telles clairances doit se faire avec prudence.

Les taux d'admissions en rapport avec le traitement anticoagulant étaient semblables avec les AVK ou les AOD. À l'heure actuelle la commission de la transparence de la HAS recommande les traitements par AVK en raison de l'existence d'un suivi permettant de mesurer en pratique courante le niveau d'anticoagulation ainsi que l'existence d'antidotes réservant l'utilisation des AOD aux situations suivantes :

- Impossibilité de maintien d'un INR dans la zone thérapeutique cible malgré un bon niveau d'observance,
- Contre-indication ou mauvaise tolérance des traitements AVK et des contraintes liées à leur suivi biologique (50).

Cette étude possède des forces et des faiblesses. Parmi les forces, nous pouvons citer le recueil des données qui a été de façon prospective. De plus, l'échantillon de patients n'est pas négligeable et le recrutement a été fait sur une période de 5 mois. Ces données peuvent laisser suggérer que notre échantillon était représentatif de la population Limousine.

La principale faiblesse est due aux données manquantes qui étaient importantes pour certains items du questionnaire. En effet, la longueur du questionnaire le rendait quelque peu chronophage pour le recueil d'information ce qui est une limite importante pour un service d'urgence où le personnel est à flux tendu. Les parties concernant le motif de prescription et sa durée étaient parfois difficiles à compléter dans la mesure où de nombreux patients ne connaissaient pas les réponses, principalement les sujets âgés, population majoritaire dans cette étude. L'affluence dans le service et la charge de travail des étudiants n'ont pas permis de sélectionner la totalité des patients entrant aux urgences sous anticoagulant dans les plages horaires retenues. La multiplicité des intervenants collectant les données ainsi que le fait que les questionnaires étaient remplis par des externes à partir d'une appréciation sur dossier constitue un biais d'information dans cette étude.

IV. Enquêtes sur les attitudes et pratiques des professionnels de santé en officine

IV.1. Méthode

IV.1.1. Présentation du questionnaire

Le recueil de données pour cette deuxième étude a été réalisé par un questionnaire. L'intérêt de ce questionnaire était d'avoir une description de la prise en charge et de l'accompagnement d'un patient sous anticoagulant oral dans une pharmacie d'officine. Le questionnaire comportait 16 items articulés autour de questions à réponses multiples, à réponses courtes ou encore des questions ouvertes. Le questionnaire est présenté en annexe 4.

Une fois rédigé, le questionnaire a été envoyé à la société Pharmagest Interactive afin qu'elle le diffuse auprès des professionnels de santé utilisant le logiciel LGPI pour la dispensation de leurs médicaments. « La société Pharmagest Interactive est expert dans le domaine de l'informatique officinale en France, avec 43 % de parts de marché, 9 800 clients et 700 collaborateurs. Partenaire privilégié des pharmaciens depuis plus de 30 ans, Pharmagest Interactive conçoit des solutions informatiques innovantes à destination des officines et met à disposition des pharmaciens des services permettant de répondre au double enjeu de leur profession : renforcer l'accompagnement thérapeutique et assurer la pérennité de leur officine. »

IV.1.2. Critères et période d'inclusion

Le questionnaire a été diffusé au sein de 8 946 officines ; il était accessible sur la page d'accueil du logiciel de dispensation LGPI. Toute personne travaillant en officine avec ce logiciel était donc en mesure de le remplir. Les données ont été recueillies du 20 au 30 octobre 2016 sur toute la France.

IV.1.3. Méthode de traitement des données

Les données recueillies, issues de ce questionnaire, ont été saisies automatiquement dans un tableau Excel®. Les résultats ont ensuite été analysés afin de décrire la prise en charge des patients dans le service des urgences et proposer des axes d'amélioration éventuels.

IV.2. Résultats

IV.2.1. Profil des professionnels de santé ayant répondu au questionnaire

Un total de 749 personnes a participé à l'enquête. La répartition hommes/femmes est représentée dans la Figure 32.

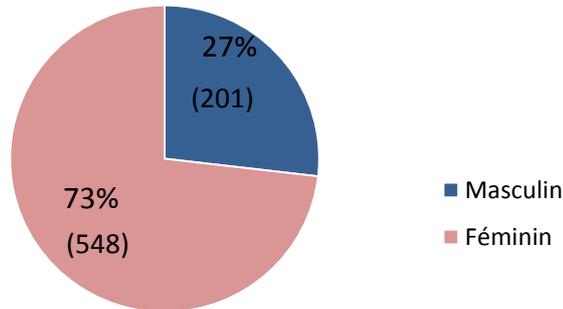


Figure 32 : Répartition des professionnels de santé par sexe (n = 749)

La moyenne d'âge était de 37,5 ans \pm 12,6 ans, avec une médiane à 33 ans. Le sujet répondant le plus jeune avait 19 ans, le plus âgé 79 ans. (Figure 33)

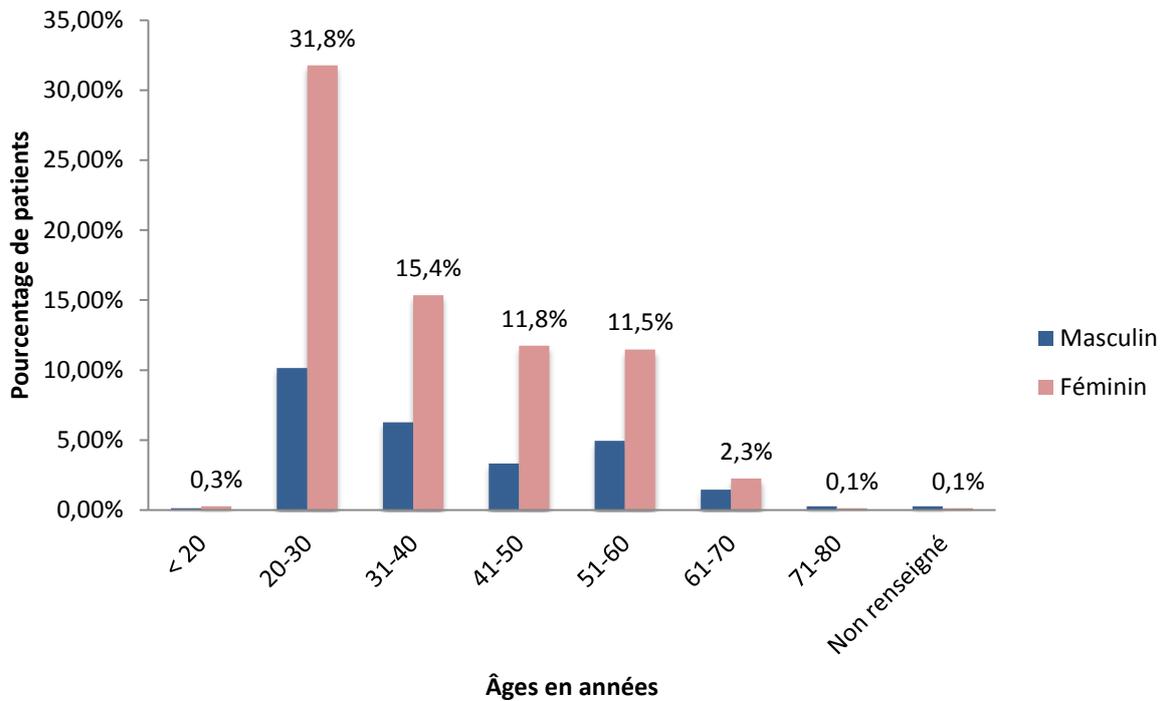


Figure 33 : Tranches d'âges par sexe (n = 748)

La plupart des personnes ayant complété le questionnaire étaient des pharmaciens adjoints (53,5% ; n = 401) puis des titulaires (21,8% ; n = 163), des préparateurs ou préparatrices (18,4% ; n = 138) et enfin des étudiants (6,3% ; n = 47). (Figure 34)

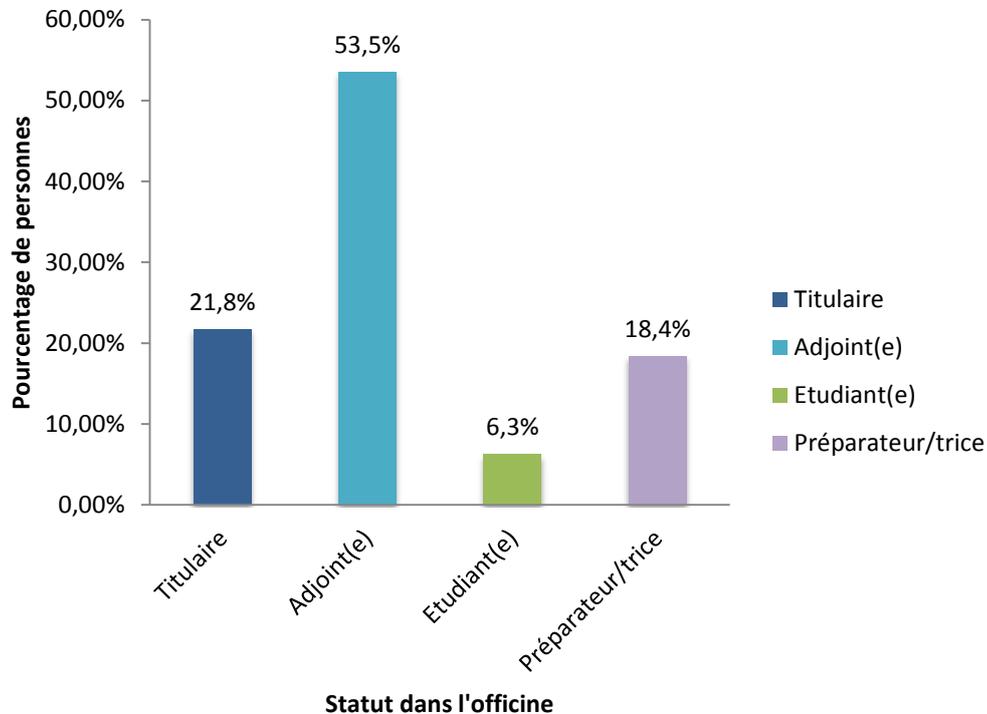


Figure 34 : Statut professionnel (n = 749)

IV.2.2. Les types de traitements anticoagulants

Les anticoagulants majoritairement dispensés dans les officines de ville étaient les AVK à 67% (n = 505). (Figure 35)

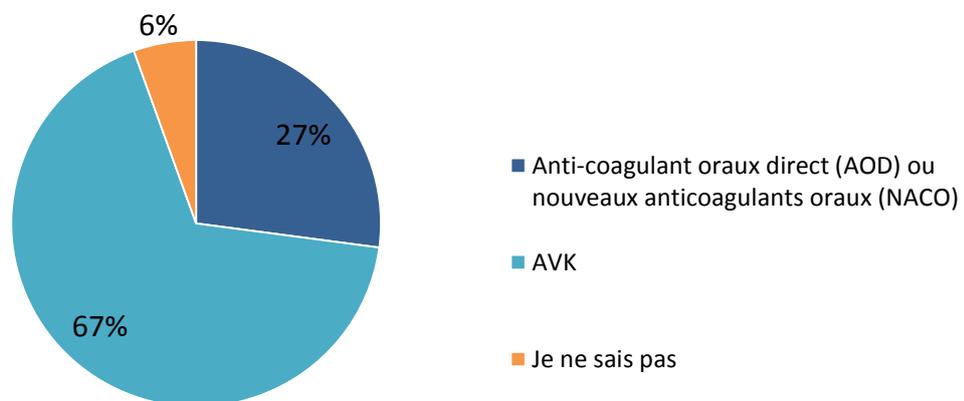


Figure 35 : Traitements anticoagulants majoritairement délivrés dans l'officine (n = 749)

IV.2.3. Prise en charge des patients à l'officine

Prise en charge d'un patient sous anticoagulant lors de la délivrance de médicaments conseils :

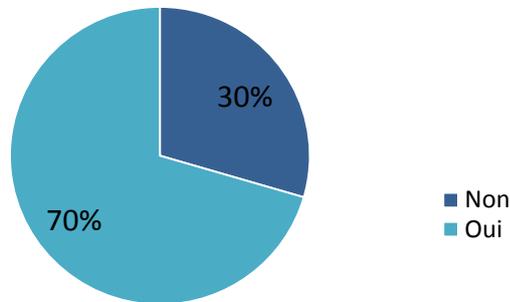


Figure 36 : Questionnement systématique sur la prise d'anticoagulant lors de la délivrance de médicaments conseils (n = 749)

Les professionnels de santé ont répondu à 70% s'assurer que les patients ne soient pas sous anticoagulant lors de la délivrance de médicaments conseils tels que les AINS, le millepertuis, l'aspirine. Le détail des réponses par fonction est présenté dans la Figure 37.

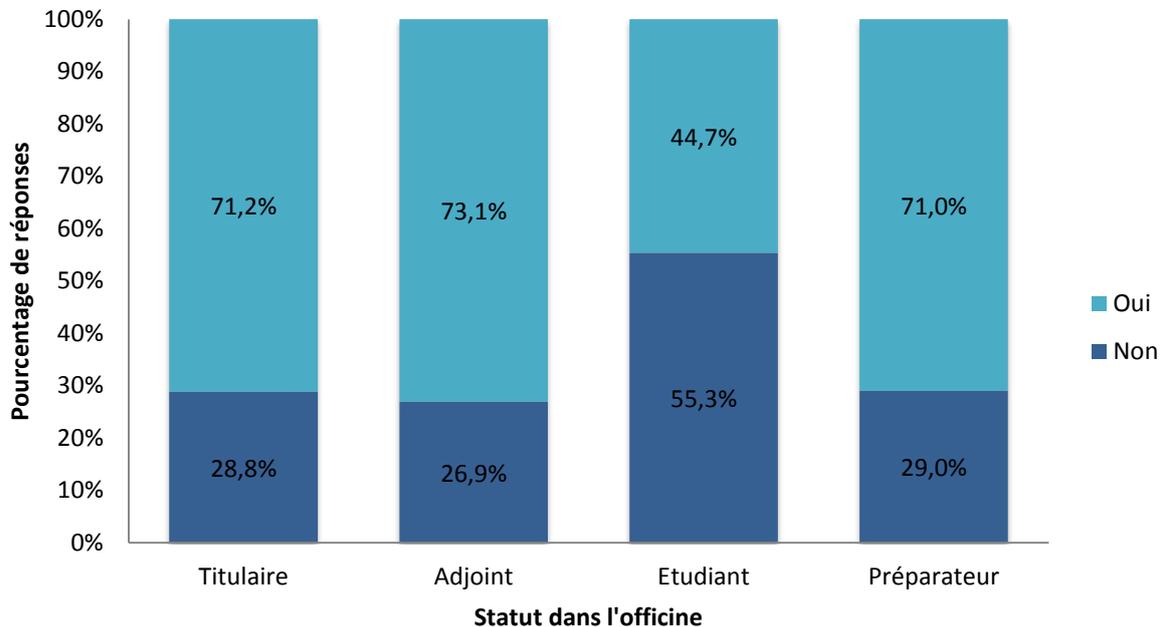


Figure 37 : Questionnement systématique sur la prise d'anticoagulant lors de la délivrance de médicaments conseils selon le statut dans l'officine (n = 749)

Les répondants ont déclaré à 92% (n = 690) posséder des carnets de suivi des traitements anticoagulant dans leur officine. La fréquence à laquelle les carnets de suivi sont proposés est détaillée dans la Figure 38.

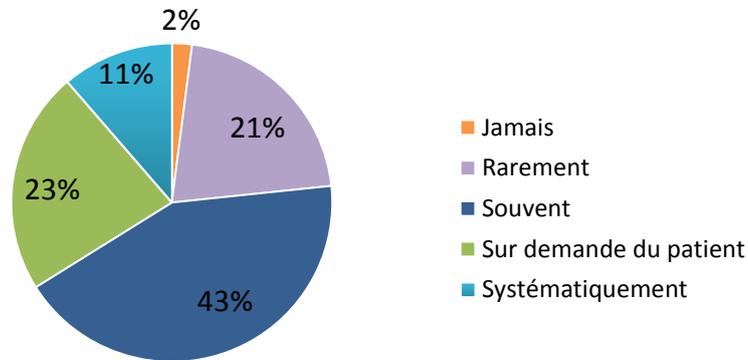


Figure 38: Fréquence à laquelle les carnets de suivi sont proposés dans l'officine (n = 690)

Il apparaît que les titulaires proposent plus les carnets de suivi que les autres professionnels de santé dans les officines, à savoir adjoints, étudiants et préparateurs. (Figure 39)

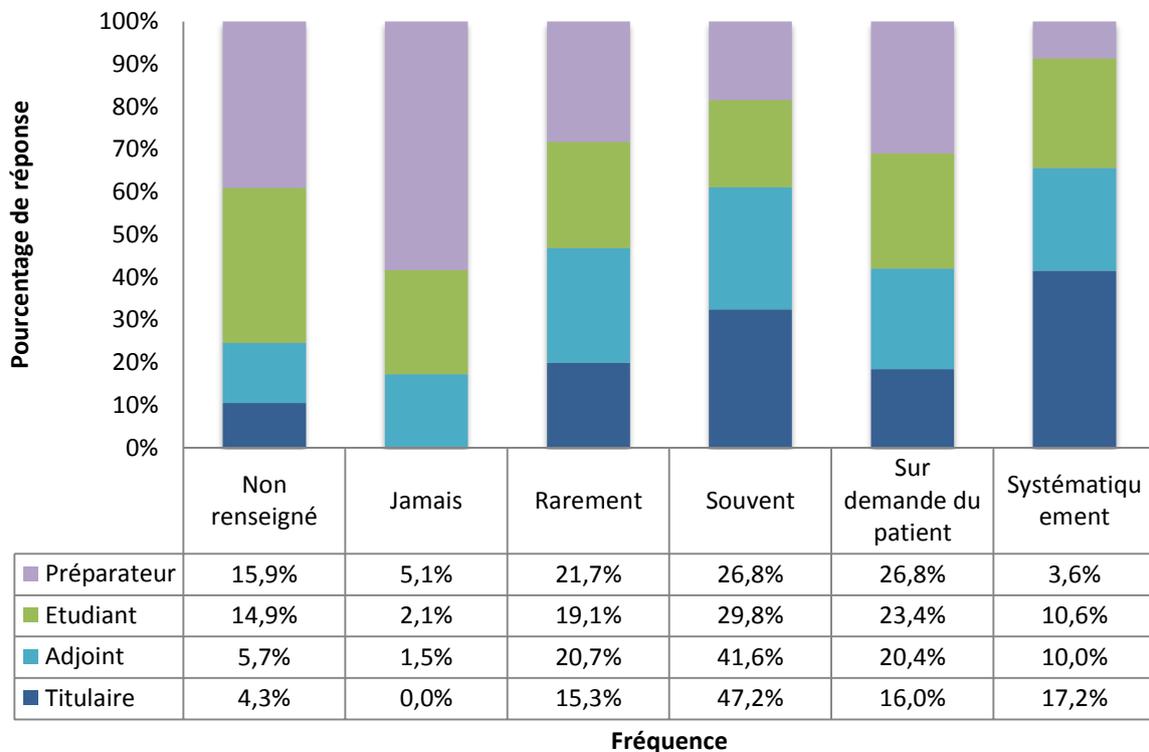


Figure 39 : Fréquence de proposition des carnets de suivi selon le statut dans l'officine (n = 749)

Les professionnels de santé ont déclaré contrôler l'observance à 62% (n = 464) pour tous leurs patients, à 22% (n = 166) pour les sujets âgés uniquement, à 14% (n = 102) pour les sujets pluri-pathologiques. (Figure 40)

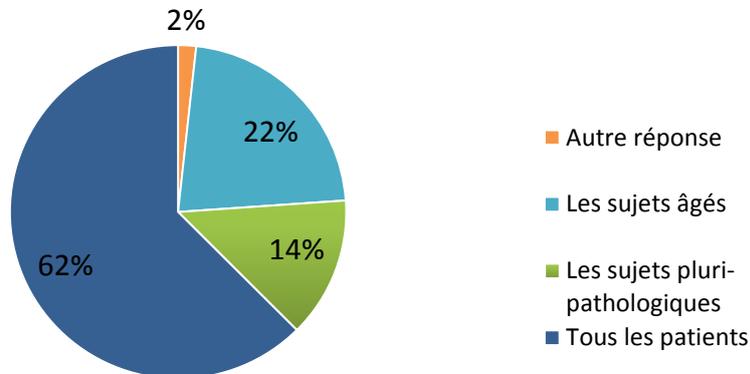


Figure 40 : Évaluation de l'observance (n = 749)

Les répondants ont choisi la réponse « autre réponse » dans 2% (n = 13) des cas et ont déclaré contrôler l'observance :

- Pour les initiations de traitements,
- Pour les nouveaux patients de l'officine,
- Pour les patients qui l'acceptent,
- Au cas par cas,
- Pour la majorité des patients,
- Pour peu ou très peu de patients,
- Pour aucun patient.

Globalement l'observance des patients en ville était jugée comme bonne à 70% (n = 524) voire même très bonne à 10% (n = 74).

Les professionnels de santé ont jugé l'observance de leurs patients comme moyenne pour 13% (n = 101), comme très hétérogène d'un patient à l'autre pour 6% (n = 42) et comme mauvaise pour 1% (n = 7). (Figure 41)

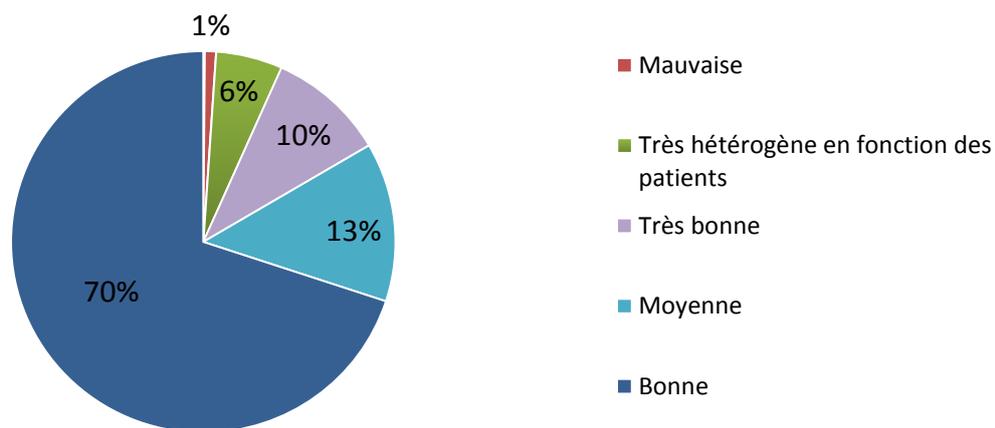


Figure 41 : Qualité de l'observance des patients (n = 749)

Sur la base des réponses obtenues, l'observance est évaluée compte tenu de la qualité des résultats des analyses biologiques (valeurs de l'INR), la fréquence des renouvellements des traitements (calcul du Medication Possession Ratio – MPR, historique patient, dossier pharmaceutique), par des questions ouvertes au comptoir.

L'utilisation des questionnaires d'évaluation de l'observance disponibles sur le site ameli.fr a également été mentionnée. La discussion au comptoir est propice au rappel des règles hygiéno-diététiques et précautions en rapport avec les traitements anticoagulants.

IV.2.4. Les entretiens AVK

Les professionnels de santé assuraient pour 55% (n = 412) d'entre eux que les entretiens AVK avait été mis en place dans la pharmacie où ils travaillent ; 39% (n = 292) répondaient qu'aucun entretien n'avait été mené sur leur lieu de travail et 6% (n = 45) que ces entretiens n'étaient pas applicables dans leur officine. (Figure 42)

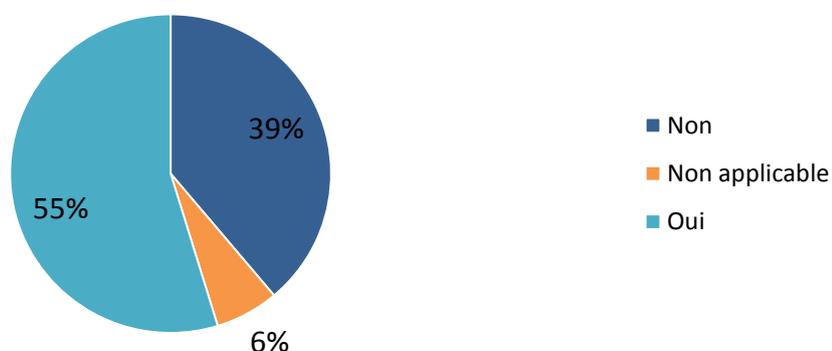


Figure 42 : Réalisation d'entretiens AVK (n = 749)

Sur les 410 professionnels où les entretiens AVK étaient réalisés, la grande majorité estimait à 30 minutes le temps passé avec chaque patient en entretien. (Figure 43)

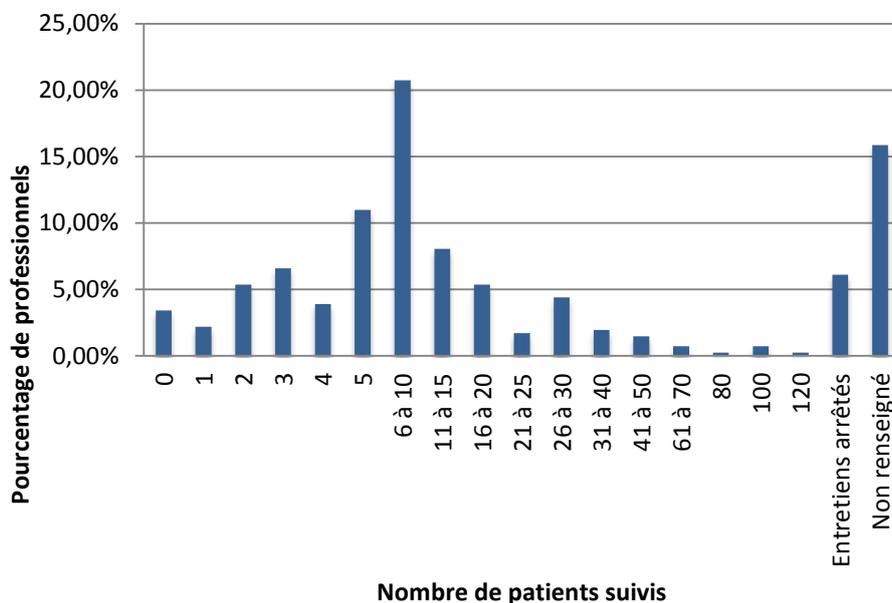


Figure 43 : Nombre de patients suivis en entretien (n = 410)

La majorité des officines suivaient en entretien entre 1 et 10 patients avec 20,7% de professionnels suivant de 6 à 10 patients. La moyenne était à $5,8 \pm 12,4$ patients. L'officine suivant le plus de patients en entretien en suivait 120.

Les professionnels ont mis fin aux entretiens pour 6,1% d'entre eux et ne suivent donc plus aucun patient.

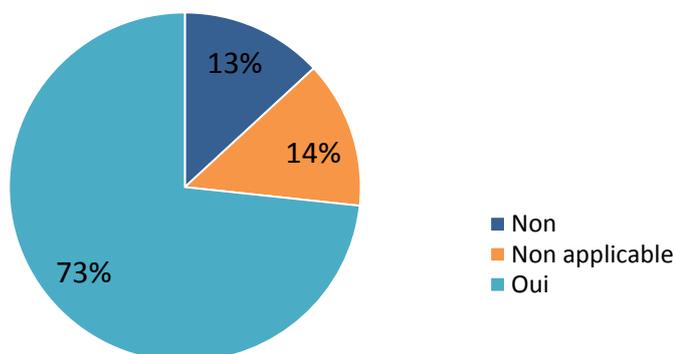


Figure 44 : Adéquation des entretiens AVK à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse et la minimisation du risque iatrogène (n = 749)

Les entretiens AVK étaient jugés comme adaptés à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse ainsi qu'à la diminution du risque iatrogène par 73% des répondants ; 13% les jugent inadéquats ; 14% non applicables.

Les principaux motifs évoqués par les personnes ayant répondu à l'enquête quant à la non réalisation des entretiens anticoagulants sont :

- Le manque de temps : en effet ces entretiens sont qualifiés de chronophages par les professionnels,
- Un manque d'intérêt des patients pour ces rendez-vous avec de nombreux refus de suivis,
- Des patients déjà très informés sur les tenants et les aboutissants de leur traitement,
- Des entretiens inadaptés se présentant comme des interrogatoires,
- Suivi du traitement considéré comme étant le rôle du médecin, les entretiens étant parfois à l'origine de mésentente avec les généralistes notamment dans les petites villes,
- Les entretiens n'apportent rien de plus que le rôle de conseil du pharmacien lors de la délivrance des médicaments au comptoir,
- Les patients les plus motivés et demandeurs sont également les plus informés et observants,
- Une rémunération très faible et perçue avec un délai trop important,
- Une difficulté de mise en œuvre pour la gestion du temps, les documents administratifs nécessaires,
- Un manque de personnalisation des entretiens,
- Une nécessité de réaliser ces entretiens dès l'instauration du traitement anticoagulant et non après un délai plus ou moins long est pointée du doigt,
- Un côté angoissant des entretiens pour les patients qui se sentent assaillis de questions et jugés sur leur comportement médical,
- Un accès difficile aux patients les plus à risque se faisant porter les médicaments par un tiers.

IV.2.5. Résultats biologiques

Au comptoir, lors de la délivrance d'anticoagulants oraux, 16% des professionnels déclaraient n'avoir jamais accès aux résultats biologiques (INR, TP...) du patient, 53% y avoir accès rarement, 27% souvent et 4% systématiquement (Figure 45).

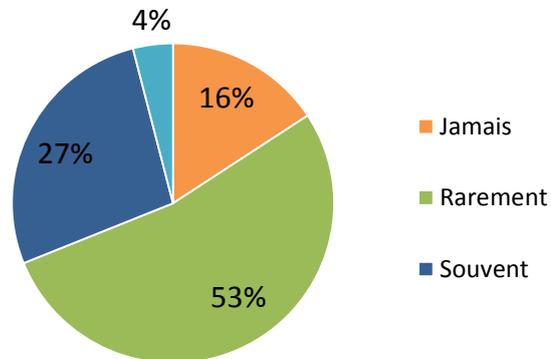


Figure 45 : Accès aux résultats biologiques lors de la dispensation (n = 749)

Sur les 516 professionnels n'ayant jamais ou rarement accès aux bilans biologiques du patient, 75% d'entre eux souhaiteraient pouvoir les consulter avant la délivrance et 25% ne souhaiteraient pas en disposer.

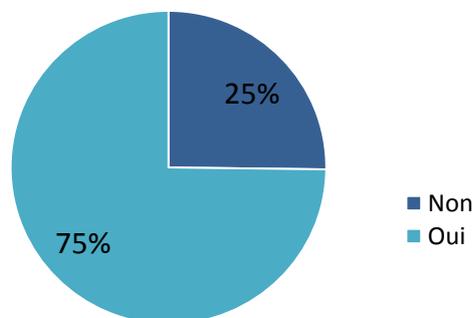


Figure 46 : Souhait d'avoir accès au bilan biologique avant délivrance d'anticoagulants (n = 516)

IV.2.6. Commentaires

Une partie intitulée « commentaires » permettait de laisser libre cours à l'expression. Dans cette partie les répondants pouvaient parler du questionnaire, des anticoagulants, des entretiens ou suggérer toute amélioration leur tenant à cœur.

La synthèse des réponses obtenues permet de dégager les points suivants :

- Des entretiens ennuyeux pour le patient et non adapté à leur demande,
- Les entretiens sont assimilés au rôle des médecins avec risque de mésentente avec eux, la place du pharmacien serait plus à la réalisation d'entretiens d'observance, de iatrogénie et d'effets indésirables survenant dans le temps,
- La nécessité d'un dossier médical partagé afin de connaître l'indication pour laquelle l'anticoagulant a été prescrit,
- Une meilleure coordination interprofessionnelle serait bénéfique avec notamment un lien ville-hôpital permettant aux officinaux d'être informés des modifications de traitements de leurs patients,
- La nécessité d'un autre type d'entretien,
- L'éventualité d'un honoraire de conseil au comptoir,
- Une mise en place des entretiens dès l'instauration du traitement anticoagulant,
- Le pharmacien est un acteur de proximité qui pourrait palier au délai entre les résultats des analyses biologiques et les modifications de posologies chez le médecin,
- Une rémunération trop faible par rapport au temps consacré, et une lourdeur administrative contre-productive.

IV.3. Discussion

Globalement, en analysant les réponses obtenues, il en ressort que les patients semblent bien connaître leur anticoagulant ce qui se traduit par une bonne observance. Malgré une apparente maîtrise de leur traitement, il est du devoir des professionnels de santé et notamment du pharmacien de les accompagner dans leur démarche thérapeutique.

Selon l'article R.4235-48 du Code de la Santé Publique, le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale ;
- 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 (57). Ainsi le pharmacien s'assure qu'aucune de ses délivrances que ce soit pour un médicament prescrit ou pour un médicament conseil ne puisse mettre en danger la santé de son patient. Les étudiants ayant répondu au questionnaire semblent s'intéresser moins que les autres professionnels de santé à la prise éventuelle d'un anticoagulant lors de la délivrance de médicaments conseils. Les carnets de suivi de traitement semblent bien distribués et ce majoritairement par les pharmaciens titulaires suivis de près par les adjoints. Les préparateurs sont les professionnels de santé les proposant le moins fréquemment.

Les AVK dominent une fois de plus les prescriptions. Plus de la moitié des professionnels de santé déclarent que les entretiens AVK ont été mis en place dans leur officine avec en moyenne 5,8 patients suivis dans les pharmacies. Le bilan des entretiens pharmaceutiques démontre selon l'UPSO (Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine) une amélioration de l'observance des patients sous AVK. Avec un seuil de plus de 80% de persistance moyenne, les entretiens ont démontré leur utilité dans la diminution des complications et des dépenses de santé. Un score d'observance inférieur à 80% étant corrélé à un risque trois fois plus important de récurrence de TVP.

Cependant, le maintien de ces entretiens nécessite quelques améliorations notamment :

- Les modalités de rémunération (niveau, délai),
- Une meilleure communication par l'Assurance Maladie afin de relayer plus efficacement l'information aux patients,
- Des questionnaires plus courts et plus adaptés aux besoins du patient et aux recommandations des pharmaciens,
- Une organisation autour d'un forfait annuel selon les objectifs d'acquisitions et d'informations des patients et non plus un nombre d'entretiens (58).

L'accompagnement du patient passe notamment par l'éducation thérapeutique permettant le renforcement positif de leur comportement. Selon la définition de l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que les accompagnants) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie » (59).

La principale force de cette étude réside dans le grand nombre de réponses qui a pu être collecté et ce sur toute la France, permettant d'avoir un échantillon relativement représentatif. Cependant, la nécessité pour l'officine de posséder le logiciel LGPI pour avoir accès au questionnaire peut constituer un biais de sélection. Le questionnaire était facile d'accès puisque présenté en page d'accueil du logiciel de dispensation et rapide à remplir, avec un temps moyen de réponse à 6 minutes 33 secondes. Diffusé dans 8 946 officines, le questionnaire a été consulté 1 526 fois mais complétés uniquement 749 fois, le taux de réponse était de 49%.

Malgré un recueil de données anonyme, il était possible que les professionnels de santé aient tentés d'améliorer certaines de leurs réponses notamment en ce qui concerne la prise en charge au comptoir des patients sous anticoagulants (prise en compte des traitements, délivrance des carnets, méthodes de suivi).

V. Enquête sur les connaissances, attitudes et pratiques des patients traités par anticoagulant

V.1. Méthode

V.1.1. Présentation du questionnaire

Les questionnaires étaient proposés aux patients sous anticoagulants oraux lors de mon stage officinal de fin de 6^{ème} année. Le but était de décrire les connaissances, attitudes et pratiques des patients vis à vis de leur traitement anticoagulant.

Le questionnaire comportait 10 questions articulées autour de questions à choix multiple et d'une question ouverte à réponse courte. Le questionnaire est présenté en annexe 5.

V.1.2. Critères et période d'inclusion

Le questionnaire s'adressait aux patients de tout âge sous anticoagulants oraux AVK ou AOD. Le recueil des données s'est effectué du 1^{er} décembre 2016 au 27 juin 2017 à la pharmacie Pasquet à Bosmie l'Aiguille.

V.1.3. Méthode de traitement des données

Les données ont été anonymisées et saisies manuellement dans un tableau Excel® afin d'être analysées.

V.2. Résultats

V.2.1. Profil des patients ayant répondu au questionnaire officiel

Un total de 16 patients ont accepté de répondre à l'enquête. Les patients ayant répondu à l'enquête étaient majoritairement des hommes (88% d'hommes ; n = 14 et 12% de femmes ; n = 2).

La moyenne d'âge était de $71,5 \pm 10,9$ ans avec une médiane à 70 ans ; le sujet répondant le plus jeune avait 48 ans, le plus âgé 87 ans. (Figure 47)

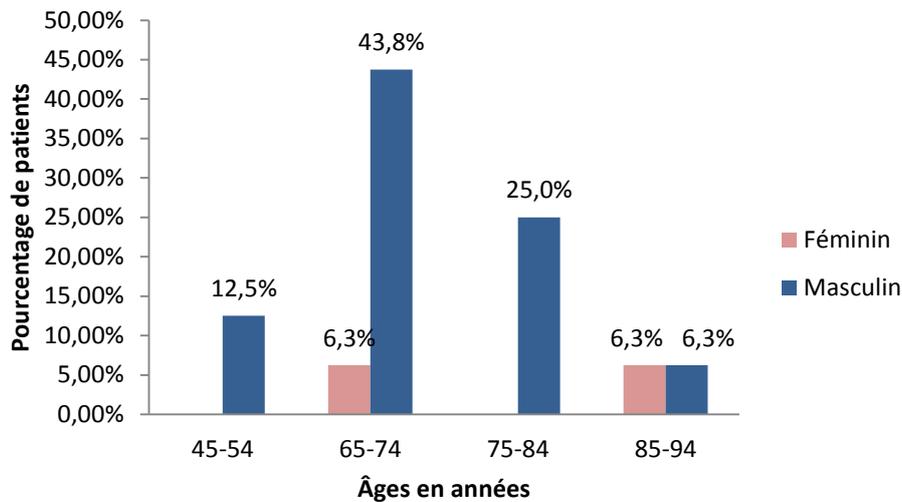


Figure 47 : Répartition de l'âge en fonction du sexe (n = 16)

V.2.2. Les traitements anticoagulants

La majorité, soit 63% (n = 10) des patients étaient traités par AOD contre 37% (n = 6) par des AVK. Parmi les AOD, le rivaroxaban était majoritairement représenté avec 70% (n = 7) des patients puis l'apixaban avec 30% (n = 3). Aucun patient ayant participé à l'enquête n'était traité par dabigatran.

La warfarine représentait 50% (n = 3) des traitements par AVK de cette étude, la fluindione 33% (n = 2) et l'acénocoumarol 17% (n = 1).

Les posologies et dosages des AOD étaient connus dans 100% des cas. L'apixaban 5 mg était utilisé à un rythme de deux prises par jour et le rivaroxaban 15 et 20 mg à un rythme d'une prise par jour, ce qui était conforme aux recommandations.

Les posologies et dosages des AVK étaient connus pour 83,3% des patients de cette enquête. La posologie des AVK est strictement individuelle et doit être adaptée en fonction des analyses biologiques et de la situation personnelle du patient.

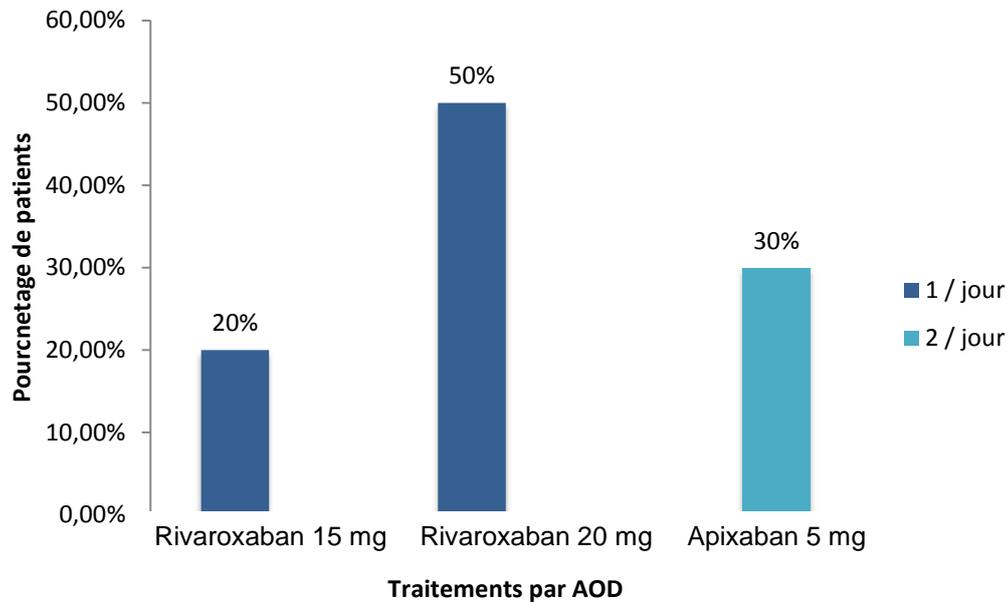


Figure 48 : Posologies et dosages AOD (n = 10)

V.2.2.1 Suivi des traitements AVK

Tous les patients traités par AVK et ayant répondu à ce questionnaire étaient informés de l'existence d'un suivi biologique pour leur traitement et en connaissaient le nom.

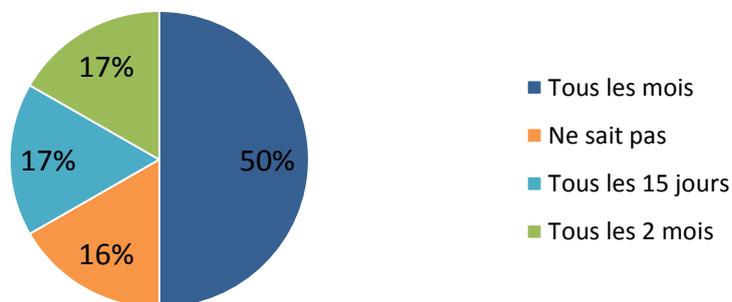


Figure 49 : Fréquence des contrôles INR (n = 6)

La moitié des patients réalisaient leur contrôle tous les mois, 17% tous les quinze jours ou tous les deux mois et 17% ne connaissent pas la fréquence de leurs analyses.

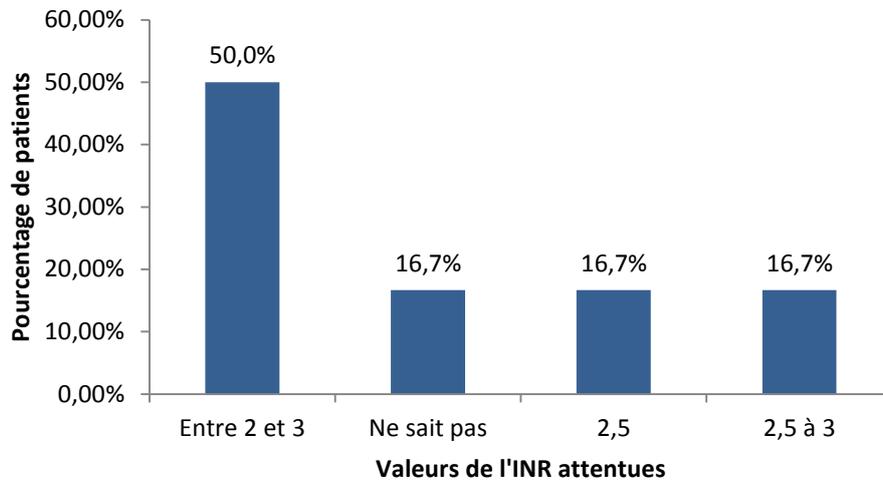


Figure 50 : Intervalle de valeurs de l'INR (n = 6)

Les patients connaissaient dans 83,3% des cas l'intervalle de valeurs dans lequel doit se situer leur INR lors des contrôles.

V.2.2.2 Accompagnement des patients

Lorsque l'on interroge les patients sur les professionnels de santé les accompagnant dans la gestion de leur traitement (plusieurs réponses étant possibles), le médecin est cité dans 100% des cas, le pharmacien dans 68,8%, l'infirmier dans 31,3% et le biologiste dans 25% des cas. (Figure 51)

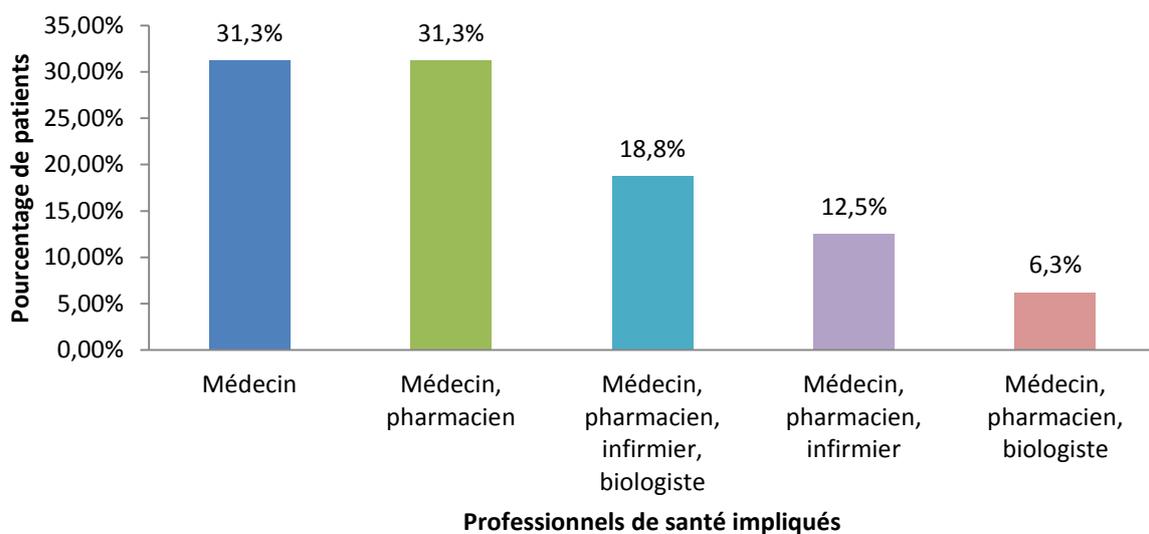


Figure 51 : Professionnels de santé impliqués dans le traitement (n = 16)

Les patients déclaraient prendre leur traitement à heure fixe pour 88% d'entre eux. Les horaires de prises indiqués par les participants correspondaient à ceux des petits déjeuners (entre 6h et 9h) et dîner (entre 18h et 21h). Les patients ont déclaré utiliser un mémo leur permettant de ne pas oublier leur traitement pour 25% d'entre eux.

Les « pense-bêtes » cités étaient :

- Le pilulier à 18,7%,
- Le smartphone à 6,2%.

La dernière question impliquant une réponse ouverte s'intéressait à la connaissance par les patients des précautions à prendre avec leur traitement, que ce soit dans les tâches de vie courante, dans l'alimentation ou dans l'automédication.

Les réponses obtenues étaient les suivantes :

- Pas d'anti-inflammatoires et de choux,
- Pas d'anti-inflammatoires,
- Faire attention aux coupures, coups et à l'alimentation,
- Aspirine,
- Aspirine et alcool,
- Coupure, AINS, aspirine,
- Alimentation, coupures,
- Alimentation,
- Aspirine, éviter les AINS, préférer le paracétamol, attention aux coupures et surveiller les gencives,
- Ne connaît pas les recommandations et ne les appliquerait pas.

Aucune réponse n'a été donnée pour quatre patients.

V.3. Discussion

Les patients sous traitement anticoagulant oral sont souvent âgés et traités depuis longtemps. Il en ressort parfois un épuisement ainsi qu'un éloignement des règles hygiéno-diététiques imposées par leur thérapeutique voire un arrêt complet du traitement. Sous traitement AVK, le suivi biologique par contrôle de l'INR permet de surveiller le niveau d'anticoagulation obtenu par le traitement. Globalement, les patients de cette étude semblaient informés sur la nécessité de ce suivi et ses modalités (fréquence, intervalles, adaptation posologique).

Il est important de rappeler qu'avec les AOD, il n'existe aucune possibilité d'évaluer précisément le niveau d'anticoagulation. Une prise irrégulière du traitement est à éviter essentiellement en raison de la sensibilité particulière de ces traitements à l'oubli d'une dose.

La prise à heure fixe permet à la fois de limiter les oublis mais également de favoriser la bonne cinétique du traitement. De façon rassurante, 88% des patients ont déclaré prendre leur traitement à heure fixe.

L'adhésion au traitement est généralement définie comme la conformité du comportement du patient aux recommandations faites par les professionnels de santé. L'adhésion se compose de trois paramètres, l'acceptation, la persistance et l'observance. L'acceptation correspond à la prise du traitement, la persistance à la poursuite du traitement dans le temps et l'observance au respect des doses et posologies (60). Une bonne adhésion du patient à son traitement est corrélée à une amélioration de la qualité de vie mais également à une diminution des dépenses pour le système de santé. Une mauvaise observance ayant un impact direct sur l'efficacité et l'efficacité du traitement, il est du rôle des professionnels de santé d'accompagner les patients dans leur démarche thérapeutique.

Les pharmaciens de par leur proximité et leur facilité d'accès sont indispensables dans le suivi des traitements et l'accompagnement des patients. La fréquence des renouvellements, la discussion au comptoir et la réalisation des entretiens pharmaceutiques leur permettent d'apprécier l'adhésion des patients à leur traitement. Ils sont cités en deuxième position juste après le médecin comme professionnel de santé accompagnant le patient dans le processus de soin. La qualité de l'observance peut également être appréciée par la réalisation du questionnaire de Morisky. Il existe plusieurs versions de ce test qui peut être à 4, 8 ou 9 questions. Le plus utilisé est le Morisky à 8 questions. Un score de 8 ou plus est corrélé à une bonne observance, un score de 6 à 7 à une observance moyenne et enfin un score inférieur à 6 à une observance faible. Ce test a l'avantage d'avoir une bonne sensibilité et spécificité vis à vis de l'observance à un traitement et d'être facilement réalisable au comptoir.

Les fluctuations observées dépendent de facteurs propres à la personne (fréquence des oublis), à ses croyances (effets indésirables, efficacité du traitement) ou bien au traitement en lui-même. L'observance semble meilleure pour les traitements à une seule prise quotidienne, ainsi que pour certaines classes ou formes thérapeutiques (60). L'éducation thérapeutique est l'une des solutions permettant de favoriser la bonne adhésion au traitement. En effet, elle permet de positionner le patient en acteur central dans la gestion de sa santé. A l'heure actuelle, de nombreux outils permettent d'accompagner les patients pour avoir une bonne observance : pilulier, applications pour smartphone, mémos, alarme, etc. Selon les réponses obtenues et sûrement en raison de l'âge avancé des patients, ils ne sont exploités que dans seulement 25% des cas.

La prise médicamenteuse doit s'inscrire dans la routine quotidienne du patient et ne doit pas être vécue comme une contrainte. Il est donc important de s'intéresser aux habitudes de vie du patient pour l'aider à y intégrer son traitement (60).

Le questionnaire permettait de s'adresser directement aux participants, sa simplicité avait pour objectif de se mettre à la portée d'un maximum de patients. Le faible échantillon de personnes ayant pris part à l'enquête ne permet pas d'avoir une description significative. Un biais de prévarication a pu être généré par le fait que les patients répondaient directement dans l'officine pouvant pousser les patients à donner des réponses attendues par les professionnels de santé.

VI. Synthèse globale

VI.1. Les traitements

Les ventes d'anticoagulants oraux sont en constante évolution en France. L'analyse de cette progression repose sur le recueil des déclarations de vente des laboratoires pharmaceutiques par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ainsi que sur l'échantillon généraliste des bénéficiaires de la Caisse d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Les données présentées dans cette synthèse sont celles exposées dans le rapport d'avril 2014 de l'ANSM « Les anticoagulants en France en 2014 : états des lieux, synthèse et surveillance » et recueillies auprès des laboratoires pharmaceutiques de 2000 à 2012. Pour l'année 2013, les données de vente sont basées sur les publications du Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS), ce qui n'inclue pas les départements d'Outre-Mer. Pour être analysées, les données d'utilisation nationale sont converties en nombre de doses définies journalières ou DDJ. La DDJ représente alors la posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos concernant l'indication principale de chaque molécule. Cette dose permet de s'affranchir des contraintes liées à la taille des conditionnements ainsi que de la multiplicité des dosages pour une même substance active.

Les ventes d'anticoagulants oraux en France ont doublées entre 2000 et 2012 avec une plus forte accentuation depuis 2011. Concernant les AVK, leur consommation passe de 195 millions de DDJ en 2000 à 361 millions en 2012 avec décroissance à partir de 2013 pour atteindre 313 millions de DDJ. Les AOD, introduits dès 2009 sur le marché français ont connu une augmentation rapide de leur consommation : 1 million de DDJ en 2009 et 117 millions en 2013. Sur l'année 2013, 11 310 patients (soit 2,1% des personnes couvertes par le régime général) ont perçu un minimum d'un remboursement pour une prescription d'anticoagulants oraux. En extrapolant, le nombre de personnes traitées par anticoagulant oral sur l'année 2013 est estimé à 1,49 millions. La prévalence d'utilisation des anticoagulants oraux suit la même tendance que celle des ventes, l'augmentation de consommation des AOD en 2011 est corrélée à un infléchissement de l'utilisation des AVK à partir de 2012. Le volume des ventes d'AVK est fortement influencé par celui de la fluindione, molécule représentant à elle seule 80% des utilisateurs d'AVK en 2013.

L'acénocoumarol et la warfarine totalisent des pourcentages de ventes similaires bien que l'acénocoumarol voit sa consommation diminuer alors même que la warfarine connaît une augmentation d'utilisation par les patients.

La consommation des AOD a connu une augmentation rapide entre 2011 et 2013 certainement corrélée à l'extension de leur indication à la prise en charge des fibrillations auriculaires non-valvulaires. Le rivaroxaban domine actuellement les prescriptions.

Cependant, les actions de sensibilisations quant aux risques liés à l'utilisation des AOD menées par la HAS, l'ANSM, et la CNAMTS est responsable d'un ralentissement de leur utilisation depuis 2013.

Par ordre décroissant, les anticoagulants oraux les plus prescrits sont :

- Fluindione (62,1%)
- Rivaroxaban (12,6%)
- Warfarine (9,8%)
- Dabigatran (9,1%)
- Acénocoumarol (6,1%)
- Apixaban (0,3%)

Les résultats de l'étude en milieu hospitalier sont en accord avec ces tendances avec une prédominance des patients admis sous fluindione, warfarine et rivaroxaban.

Le service médical rendu (SMR) n'est pas le même pour tous les AOD. La Commission de la Transparence de la HAS a établi que le SMR d'apixaban et de rivaroxaban est important alors qu'il est modéré pour le dabigatran. En comparaison avec les AVK, même si l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est mineure pour l'apixaban, elle est nulle pour le rivaroxaban et le dabigatran.

Dans notre étude, la proportion hommes-femmes est la même quel que soit le type d'anticoagulant oral. Les patients sous traitement AVK semblent plus âgés que ceux sous AOD. En effet, les patients inclus dans l'enquête aux urgences montraient une moyenne d'âge de 79,6 ans pour les AVK contre 74,8 ans pour les AOD, ce qui est en accord avec les données nationales (73,7 ans pour les AVK contre 71,3 ans pour les AOD).

Cette différence d'âge peut s'expliquer par le maintien des traitements AVK chez les patients stabilisés et une augmentation des initiations de traitements par AOD (50).

Comme pour toute thérapeutique, il n'existe pas de panacée et les anticoagulants oraux présentent une somme d'effets indésirables non négligeable. Le principal risque lié à leur utilisation est le risque hémorragique. Les hémorragies peuvent se manifester dans différentes parties du corps (cerveau, psoas, abdomen, articulations...) et revêtir un caractère plus ou moins grave (épistaxis, hémorragie intracérébrale...) (46). Les AVK tiennent le premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves et seraient responsables d'environ 5 000 accidents mortels par hémorragie. Outre les cas les plus graves, ils entraînent la plus forte incidence d'hospitalisations pour iatrogénie (50). Nos résultats obtenus dans l'étude aux urgences démontrent que pour 29% des patients admis avec un traitement AVK, l'anticoagulant était en cause. Les AOD présentent le même risque hémorragique, cependant ils seraient associés à un plus faible taux d'hémorragies intracrâniennes que les AVK, mais entraîneraient plus d'hémorragies intra-abdominales.

Il est primordial avant l'instauration du traitement d'évaluer les fonctions rénales et hépatiques du patient ainsi que les facteurs de risque liés à son état. Les paramètres à prendre en compte sont entre autres l'âge du patient, ses comorbidités, son poids corporels, les possibilités d'interactions médicamenteuses. Lors de l'étude nous avons pu constater que deux patients étaient traités par AOD malgré une clairance inférieure à 30 mL/min/1,73m².

Selon les recommandations, la fonction rénale devrait être évaluée au minimum chaque année. Cette durée peut être réduite à 6 mois si l'âge du patient dépasse 75 ans, si son poids est inférieur à 60 kilogrammes ou si sa clairance est comprise entre 60 et 30 mL/min/1,73m², voire même à 3 mois pour une clairance inférieure à 30 mL/min/1,73m².

Ces médicaments font l'objet d'un suivi tant au niveau national qu'europpéen. Sur le plan national, un bilan de suivi est présenté en comité technique de pharmacovigilance tous les 6 mois ; au niveau européen, le comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques évalue chaque semestre les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance. Selon le dernier bilan de pharmacovigilance, la majorité des prescriptions se font en accord avec les indications de l'AMM et aucun mésusage important n'a été mis en avant (50).

VI.2. Accompagnement des patients de la théorie à la réalité

La première étude dans le service des urgences a permis de mettre en évidence le fait que les AVK dominent les prescriptions puisqu'ils représentaient 78% du total des patients sous anticoagulant oral admis dans le service. Les participants étaient majoritairement des personnes âgées admises plus fréquemment en services hospitaliers et en particulier aux urgences que le reste de la population. De plus, il s'avère difficile lorsque ces patients se présentent dans un service d'obtenir toutes les informations relatives à leur traitement anticoagulant (date de début de traitement, posologie, dosage, indication). La coopération avec les professionnels de ville pourrait permettre de recueillir plus facilement ces informations. Le pharmacien d'officine constitue une source sûre puisqu'il dispose des dernières ordonnances du patient ; la population âgée étant celle pratiquant le moins le nomadisme d'officine.

Lorsque ces patients étaient admis pour une hémorragie, elle était dans la majorité des cas d'origine traumatique (à 55% dans le groupe AVK et à 67% dans le groupe AOD). Il pourrait être intéressant dans ces situations d'envisager en accord avec les patients et leur entourage des solutions d'aménagement de leur domicile notamment afin de limiter le risque de chute lors de leur sortie d'hospitalisation. Une des perspectives de cette étude sera d'investiguer également les co-prescriptions chez ces patients pour notamment mesurer le poids cholinergique et la proportion de traitements pouvant générer des fluctuations de la tension artérielle, facteurs de risque de chutes.

La deuxième étude menée auprès des professionnels de santé en officine révèle une difficulté pour ces derniers d'obtenir les informations nécessaires à l'amélioration du suivi qu'ils offrent à leurs patients. Ainsi 53% des professionnels déclarent avoir rarement accès aux résultats biologiques de leurs patients et 16% n'y avoir même jamais accès. Lorsqu'ils n'ont jamais ou rarement accès à ces résultats, ils sont 75% à affirmer souhaiter pouvoir les consulter avant dispensation des traitements.

Les entretiens AVK semblent majoritairement appréciés des patients ayant déjà de solides connaissances sur leur traitement, tandis que les patients nécessitant des rappels de bases leur portent peu d'intérêt. Une prise en charge plus approfondie au comptoir pourrait être une alternative pour ces patients leur permettant de s'affranchir de la prise d'un rendez-vous pour entretien.

La troisième et dernière étude s'intéressait plus précisément aux patients. Elle met en évidence le fait que malgré une apparente bonne maîtrise de leur traitement (bon usage, effets indésirables) la chronicité est à l'origine d'un épuisement des patients. L'éducation thérapeutique est une approche pertinente permettant d'impliquer d'avantage les patients dans la gestion de leur santé. Cependant, le faible nombre de participants ne permet pas de conclusions significatives, un recueil plus et/ou via un autre mode de recueil pourrait être envisagé.

Il est très important de rappeler à chaque patient qu'il doit systématiquement informer les professionnels de santé (médecin, dentiste, pharmacien) du fait qu'il est sous anticoagulant. En effet, avant chaque intervention il est nécessaire d'évaluer le risque de saignement. La conduite à tenir vis à vis du patient est fonction de la gravité du risque encouru mais également fonction de l'anticoagulant oral par lequel il est traité.

La connaissance du traitement anticoagulant est également essentielle pour le professionnel de santé qu'est le pharmacien lors de ses délivrances de médicaments à la fois sur ordonnance mais aussi de médicaments conseils. De nombreuses spécialités sont susceptibles d'avoir un impact sur le traitement anticoagulant lorsqu'elles lui sont associées.

L'accompagnement optimal des patients passe par la multidisciplinarité et un mode de communication commun entre les différents intervenants professionnels de santé. L'un des outils adapté à la prise en charge multidisciplinaire des patients traités par anticoagulant oral est la conciliation médicamenteuse. La HAS définit la conciliation médicamenteuse comme « *un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts.* »

Le fondement même de la conciliation est le partage d'informations complètes et exactes entre les différents intervenants médicaux et non médicaux tout au long du parcours de soin du patient. A l'initiative des établissements de santé elle implique nécessairement la participation des professionnels de ville (médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers, ...).

En renforçant le lien ville-hôpital, cette méthode vise à assurer la continuité et la qualité des traitements prodigués aux patients. Il s'agit là d'une action d'intérêt de santé publique puisqu'en interceptant les erreurs médicamenteuses, elle permet de réduire le nombre d'hospitalisations. Actuellement en France, les problèmes liés au traitement du patient sont à l'origine de 21,7% d'hospitalisations chez les personnes âgées et constitueraient le premier motif de ré-hospitalisations. Les médicaments cardiovasculaires ainsi que les anticoagulants sont les médicaments les plus souvent impliqués dans les erreurs identifiées par la conciliation.

Les principales erreurs concernent :

- L'omission d'un médicament
- L'erreur de dose avec sur ou sous dose
- L'erreur du patient
- L'erreur de médicament
- L'erreur de modalité d'administration
- L'erreur de moment d'administration
- L'erreur de durée d'administration

Selon la HAS, la démarche de conciliation médicamenteuse s'articule autour de quatre séquences :

- Le recueil d'informations concernant les traitements pris ou à prendre par le patient (sur prescription ou en automédication),
- La rédaction d'un bilan médicamenteux de synthèse,
- La validation du bilan médicamenteux,
- Le partage et l'exploitation du bilan médicamenteux.

La rédaction du bilan médicamenteux optimisé comporte pour chaque médicament le nom de marque ou la dénomination commune, la forme galénique, la posologie (dose et rythme) et la voie d'administration. Ce bilan se doit d'être le reflet exact de tous les médicaments pris par le patient à l'instant t, il doit être le plus exhaustif possible. Une fois le bilan médicamenteux rédigé, la fiche de conciliation des traitements permet d'établir une comparaison entre les traitements pris par le patient avant son admission dans le service et ceux prescrits suite à l'hospitalisation.

La conciliation permet donc avant tout de réduire les erreurs pour le patient lors de sa transition dans le parcours de soin (admission, sortie, transfert), erreurs qui peuvent être préjudiciables à sa santé.

Elle permet également de transmettre toutes les informations relatives aux traitements du patient aux professionnels de ville et notamment au pharmacien d'officine qui est l'exécuteur des prescriptions établies par le service de soin. Le pharmacien est alors en mesure d'analyser toutes ces informations afin de sécuriser au maximum sa délivrance.

La coordination des différents intervenants et leur travail en coopération permettent une meilleure prise en charge et ce entre autre pour les personnes traitées par anticoagulants oraux faisant fréquemment l'objet d'erreur(s) médicamenteuse(s) (61, 62).

C'est pour cette raison que les anticoagulants oraux font l'objet d'un suivi renforcé et de plans de gestion des risques au niveau européen. Ces mesures comportent :

- Des études d'utilisation afin de garantir leur bon usage,
- Une évaluation de la sécurité d'emploi en pratique courante par des études de cohorte non-interventionnelles,
- Des documents d'informations relatifs au risque de saignements, validés par l'ANSM :
 - Un guide de prescription destiné aux professionnels de santé,
 - Une carte de surveillance à destination des patients (50).

Conclusion

Les AOD et les AVK sont d'utilisation délicate. Le rapport bénéfice/risque est conditionné par une prescription minutieuse en accord avec l'AMM permettant le bon usage de ces traitements.

À l'heure où une population de plus en plus âgée et de plus en plus nombreuse est prise en charge, il paraît primordial que tous les moyens soient mis à disposition des professionnels de santé afin de travailler conjointement à un suivi plus efficient des patients.

Il a été démontré que les risques hémorragiques et thrombo-emboliques diminuent avec l'augmentation de l'observance. L'assiduité des patients à prendre leur traitement est l'un des enjeux de l'éducation thérapeutique ainsi que des entretiens pharmaceutiques.

Le partage d'informations entre les différents acteurs de santé est essentiel, il permet notamment de réduire la fréquence des erreurs médicamenteuses engendrées par la multiplicité d'intervenants dans le circuit de soin du patient et par la difficulté du recueil d'informations sur ses traitements. Le fait de renforcer le lien ville-hôpital et de permettre une meilleure communication entre les différents acteurs de santé, constitue un axe d'amélioration important dans la prise en charge des patients et notamment ceux sous anticoagulants.

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé de proximité, il a donc un rôle éducatif primordial. En effet, la chronicité des traitements anticoagulants est parfois à l'origine d'un épuisement chez les patients, le pharmacien peut alors avoir un rôle motivationnel en leur rappelant l'importance de leurs traitements.

La légitimité du pharmacien passe par la formation continue qui doit être exploitée au maximum, et l'accompagnement des patients au travers des entretiens pharmaceutiques de plus en plus diversifiés et personnalisés.

Pour compléter son analyse, il apparaît indispensable que le pharmacien puisse disposer pour chaque patient qu'il accompagne, de l'indication pour laquelle le traitement anticoagulant a été prescrit ainsi que des résultats biologiques qui découlent de son suivi. L'absence de ces éléments constituent un réel frein qu'il faudra lever afin d'optimiser la place et le rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soins des patients.

Le bilan de médication, introduit par l'avenant n°12 à la convention nationale pharmaceutique et expérimenté en 2018, consituera une avancée majeure dans l'amélioration et la sécurisation du parcours de soins des patients.

La possibilité d'adaptation posologique en cas de besoin et en accord avec le médecin traitant de certaines thérapeutiques pourrait constituer une évolution intéressante. Ceci permettrait d'être plus réactif à certaines situations dans un contexte actuel où l'accès à la médecine de ville devient compliqué pour certaine population.

Références bibliographiques

1. Cambus J. Physiologie de l'hémostase [Internet]. 2002 [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/cardio_vasc/telechargement/Physiologie_de_l_hemostase.pdf
2. Coagulation proprement dite : les facteurs impliqués [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-coagulation/coagulation-proprement-dite-facteurs-impliques/>
3. Structure of Phylloquinone [Internet]. 2011 [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phylloquinone_is.svg
4. Bourdariat B, Buxeraud J. Comparaison des antivitaminiques K et des nouveaux anticoagulants oraux: entretien pharmaceutique à l'officine des patients traités au long cours par AVK. [Limoges]: S.C.D. de l'Université; 2014.
5. Menadione. In: Wikipédia [Internet]. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Menadione.svg>
6. Martin A. Apports nutritionnels conseillés de la population française. Tech&Doc; 2001.
7. Coxam V, Davicco M-J, Wauquier F, Wittrant Y. Vitamine K et physiologie osseuse. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 sept 2009;44(4):163- 72.
8. St Jacques R. L'hémostase (la coagulation) [Internet]. 2014 [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: http://www.corpshumain.ca/Coagulation_hemostase.php
9. Fourrier F. Inhibiteurs de la coagulation et états septiques graves. La Revue de Médecine Interne. 1 mai 2003;24(5):295- 304.
10. Godeau P. La thrombomoduline en médecine interne. La Revue de Médecine Interne. 1 févr 1997;18(2):107- 8.
11. Brungs T, Saru-Donnard M. Anticoagulants oraux directs: impacts des résultats du bilan d'hémostase de routine dans le dialogue clinico-biologique. [Limoges]: S.C.D. de l'Université de Limoges; 2014.
12. Sarlon-Bartoli G, Wahl D. Chapitre 29 - Activateurs du plasminogène. Lacroix P, éditeur. La maladie thrombo-embolique veineuse [Internet]. [cité 9 oct 2017]. p. 259- 63. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294744891000292>
13. Hanss M. Anomalies constitutionnelles de la fibrinolyse et syndromes hémorragiques. Revue Francophone des Laboratoires. 1 juin 2012;2012(443):39- 45.
14. Davy J-M, Tri Cung T, Cransac F, Massin F, Tapiero A, Roubille F, et al. La fibrillation atriale permanente. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 1 déc 2011;3(3):225- 35.
15. Bergerot C. Fibrillation atriale et diabète de type 2. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 juin 2015;9(4):385- 90.
16. Bezanson C. Les accidents vasculaires cérébraux. Revue Francophone d'Orthoptie. 1 avr 2016;9(2):63- 7.

17. Sgard B. Maladie veineuse thrombo-embolique – Session 2. Médecine Nucléaire. 1 sept 2017;41(5):349- 52.
18. Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A. Fiche 23 - Thrombose veineuse profonde. Méga-Guide Pratique des Urgences [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 15 oct 2017]. p. 189- 95.
19. Hallouët P. FICHE 130 - Phlébite/Embolie pulmonaire. Méga Mémo IFSI (2e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 15 oct 2017]. p. 1017- 20. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294749247501366>
20. Daubert J-C. Les nouveaux enjeux dans la prise en charge de la fibrillation atriale. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 1 déc 2010;59(Supplement 1):S1- 3.
21. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groot P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Archives of Cardiovascular Diseases. 1 févr 2011;104(2):115- 24.
22. Fibrillation atriale : enjeux cliniques, morbimortalité et espérance de vie. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 1 déc 2009;58(Supplement 1):S17- 8.
23. Le Heuzey J-Y. La fibrillation atriale : un facteur ou un marqueur du risque thromboembolique ? Du concept à la thérapie. La Presse Médicale. 1 juill 2017;46(7, Part 1):751- 7.
24. Giroud M. Groupe des trois Registres AVC de Dijon, Brest, Lille. Comparaison des taux d'accidents vasculaires cérébraux entre les femmes et les hommes : apports des Registres de Dijon, Brest et Lille, 2008-2012. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(7- 8):109- 17.
25. Bruder N, Boussen S. Accident vasculaire cérébral ischémique. Anesthésie & Réanimation. 1 janv 2017;3(1):25- 36.
26. Hallouët P. FICHE 134 - Accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral (AVC). Méga Mémo IFSI (2e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 26 oct 2017]. p. 1037- 44. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294749247501408>
27. Giroud M. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux : quelles leçons du passé et quelles cibles pour le futur ? Pratique Neurologique - FMC. 1 avr 2011;2(2):94- 7.
28. Bejot Y, Caillier M, Rouaud O, Benatru I, Maugras C, Osseby G-V, et al. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux: Impacts sur la décision thérapeutique. La Presse Médicale. 1 janv 2007;36(1, Part 2):117- 27.
29. Moulin T. Épidémiologie, physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Journal des Maladies Vasculaires. 1 mars 2005;30(Supplement 1):5- 6.
30. Lacut K. Chapitre 4 - Épidémiologie de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire. Lacroix P, éditeur. La maladie thrombo-embolique veineuse [Internet]. Paris: Content Repository Only!; 2015 [cité 28 oct 2017]. p. 23- 31. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294744891000048>
31. Bénard E, Priollet P, Delecroix M. Prise en charge hospitalière et ambulatoire de la maladie veineuse thromboembolique en France : un état des lieux. Journal des Maladies

Vasculaires. 1 juill 2004;29(3):139- 44.

32. Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 févr 2012;29(2):254- 66.
33. Bénard É, Lafuma A, Ravaud P. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *La Presse Médicale*. 1 mars 2005;34(6):415- 9.
34. Bosson J-L. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *Journal des Maladies Vasculaires*. 1 sept 2008;33(Supplement 2):S58.
35. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antivitamines K (AVK) [Internet]. 2008 [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbeb448.pdf
36. Fluindione. Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fluindione&oldid=141905690>
37. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 19 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
38. Acenocoumarol. Wikipedia [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Acenocoumarol.svg>
39. Warfarin. Wikipedia [Internet]. 2017 [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Warfarin&oldid=806750064>
40. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) [Internet]. 2012. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf
41. Faure S, Buxeraud J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2014;53(541, Supplement):1- 10.
42. Dabigatran. Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 2 déc 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dabigatran&oldid=141723334>
43. Rivaroxaban. Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 2 déc 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rivaroxaban&oldid=138181495>
44. Apixaban. Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 2 déc 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Apixaban&oldid=140546919>
45. Edoxaban. Wikipedia [Internet]. 2018 [cité 13 févr 2018]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Edoxaban&oldid=822008724>
46. Hainaut P. Les anticoagulants oraux directs. *Louvain Med*. 2016;253- 8.
47. VARIN R. Up date Anticoagulants. 2014; Grenoble.
48. Guide parcours de soins - Fibrillation atriale [Internet]. 2014 [cité 23 déc 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf
49. Mansourati J. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) sur

la fibrillation atriale [Internet]. [cité 23 déc 2017]. Disponible sur: https://sfcadio.fr/sites/default/files/pdf/presse/2017/mansourati_tw_dp17.pdf

50. Abane M, Boudali L, Hay B, Pallot D, Bouillon K, Zureik M, et al. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014 avr [cité 1 janv 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf

51. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants. Chest. févr 2012;141(2):e24S- e43S.

52. Réévaluation des NACO : une efficacité différente selon les substances actives [Internet]. VIDAL. [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/14880/reevaluation_des_naco_une_efficacite_differee_selon_les_substances_actives/

53. HAS, GEHT. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. [Internet]. 2008 [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf

54. PRAXBIND, l'antidote spécifique de PRADAXA. [Internet]. VIDAL. [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19377/praxbind_l_antidote_specifique_de_pradaxa_est_commercialise_a_l_hopital/

55. Godier A, Martin A-C. Les antidotes des anticoagulants oraux directs. JMV-Journal de Médecine Vasculaire. 1 mars 2017;42(2):77.

56. Monsuez J-J. Fibrillation atriale. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique. 1 sept 2014;2014(230):46- 7.

57. Code de la santé publique - Article R4235-48.

58. USPO. Amélioration de l'observance des patients sous AVK grâce aux entretiens pharmaceutiques [Internet]. 2017 [cité 30 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.uspo.fr/amelioration-de-lobservance-des-patients-sous-avk-grace-aux-entretiens-pharmaceutiques/>

59. Haute Autorité de Santé. Éducation thérapeutique du patient - Définition, finalités et organisation [Internet]. 2007 [cité 30 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf

60. Guénette L, Moisan J, Guillaumie L. L'adhésion aux traitements médicamenteux - Concepts et moyens pour la maintenir ou l'améliorer. oct 2011 [cité 24 févr 2018]; Disponible sur: http://www.professionsante.ca/files/2011/11/LAP_vol19_no8_2011_10.pdf

61. HAS. Rapport d'expérimentation du projet Med'Rec - Annexe 1 Mode opératoire de la conciliation des traitements médicamenteux à l'admission [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015->

11/annexe_1_mode_operatoire_de_la_conciliation_des_traitements_medicamenteux_a_lad mission.pdf

62. Conciliation des traitements médicamenteux - Prévenir les erreurs. [cité 2 mars 2018]; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2735359/fr/conciliation-medicamenteuse-prevenir-et-intercepter-les-erreurs

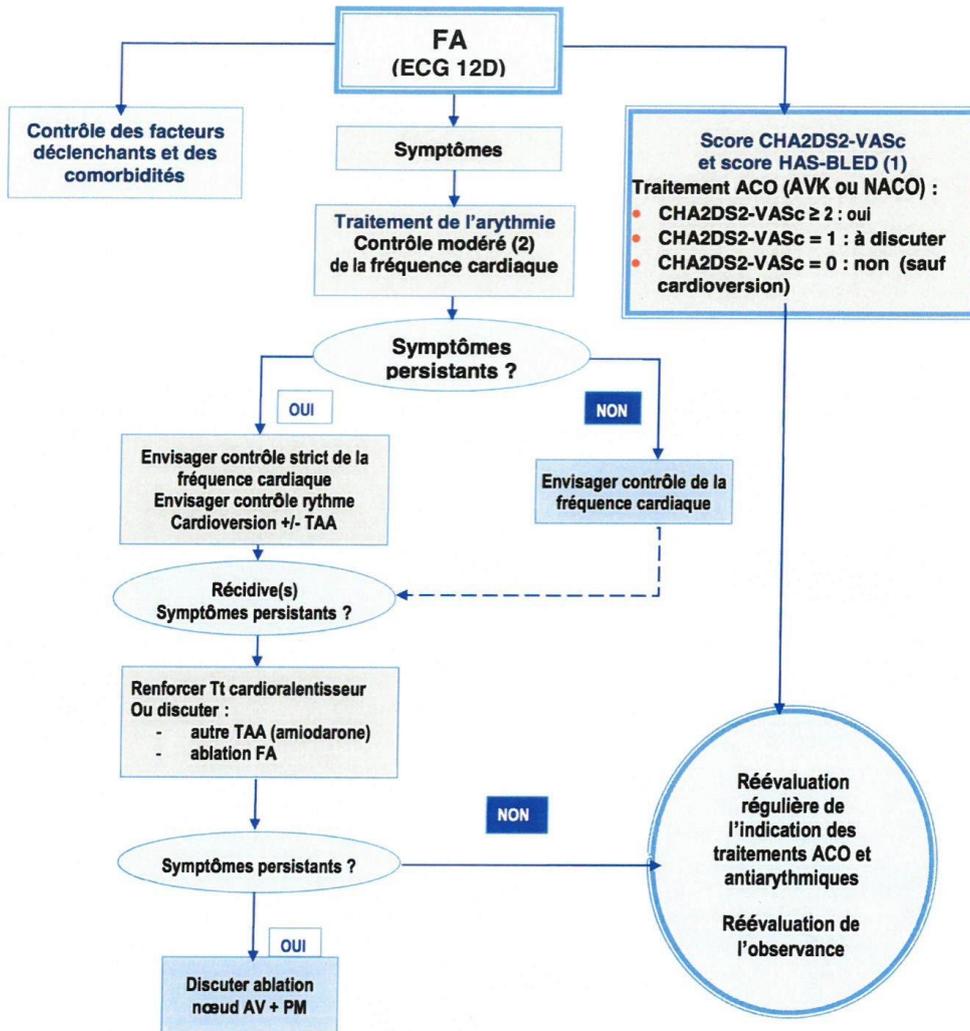
Annexes

Annexe 1. Schéma général de prise en charge de la fibrillation atriale	127
Annexe 2. Présentation du projet de questionnaire dans le service des urgences	128
Annexe 3. Questionnaire présenté en service hospitalier.....	137
Annexe 4. Questionnaire à destination des professionnels de santé en ville	141
Annexe 5. Questionnaire à destination des patients en officine	143
Annexe 6. Carnet AVK.....	144
Annexe 7. Carnet AOD	149

Annexe 1. Schéma général de prise en charge de la fibrillation atriale

Synthèse guide parcours de soins fibrillation atriale

Schéma général de prise en charge de la FA



(1) Ou score HAEMORRHAGE chez les sujets âgés
 (2) Le contrôle strict de la fréquence cardiaque correspond à :
 60 < fréquence cardiaque < 80 battements/minute au repos ;
 90 < fréquence cardiaque < 115 battements/minute à l'exercice (Holter).
 Le contrôle modéré recherche une fréquence cardiaque < 110 battements/minute au repos.

Revue d'utilisation des anticoagulants

Camille NONY
DFASP2
Service des urgences
2015 - 2016



Types d'anticoagulants visés

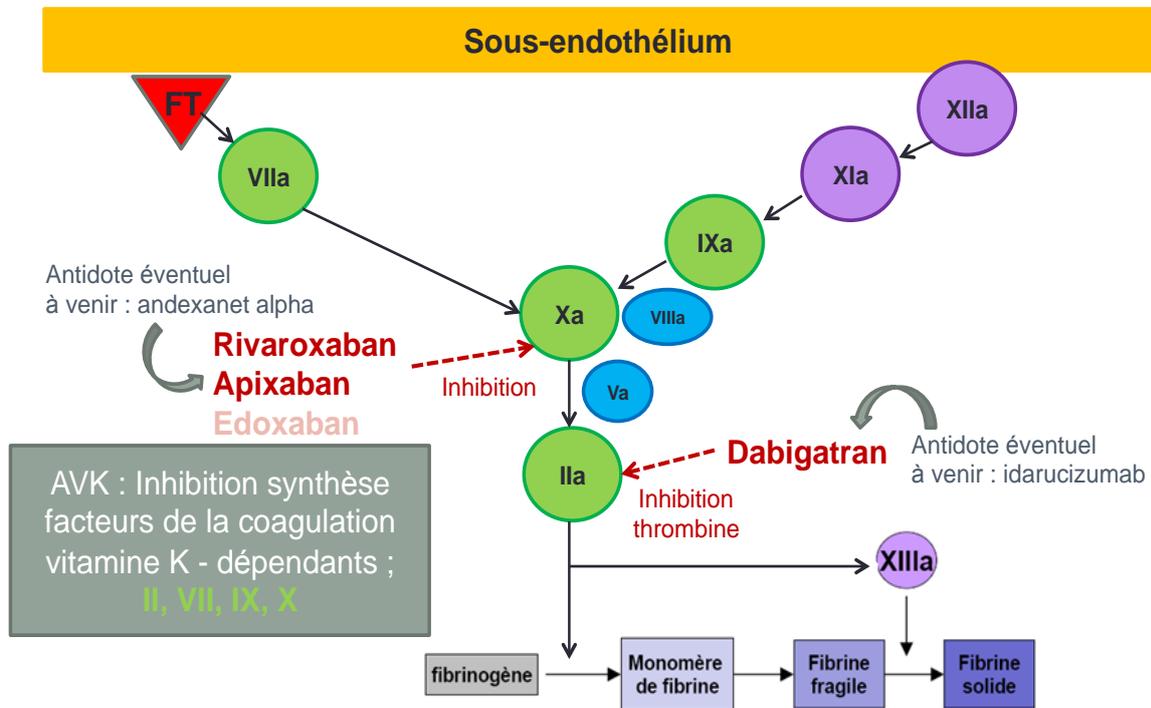
• AVK

- Coumadine ® (Warfarine)
- Préviscan ® (Fluindione)
- Sintrom ® (Acénocoumarol 4 mg)
- Minisintron ® (Acénocoumarol 1 mg)

• NACO

- Pradaxa ® (Dabigatran)
- Xarelto ® (Rivaroxaban)
- Eliquis ® (Apixaban)
- Lixiana ® (Edoxaban)

Cascade de la coagulation



Comparaison NACO - AVK

	AVK				NACO		
	Warfarine (Coumadine) 5mg	Acenocoumarol (Mini-sintrom) 1mg	Acenocoumarol (Sintrom) 4mg	Fluindione (Previscan) 20mg	Dabigatran (Pradaxa) 150mg	Rivaroxaban (Xarelto) 20mg	Apixaban (Eliquis) 5mg
Posologie journalière	5mg	1mg	4mg	20mg	300mg	20mg	10mg
Demie vie	35-45 H	8-11H	8-11H	31H	11H	4.5H	12H
Mode d'action	AVK	AVK	AVK	AVK	Inhibiteur facteur IIa Thrombine	Anti Xa	Anti Xa

Comparaison NACO - AVK

	NACO	AVK
Délai d'action	Court	Long
Efficacité	Comparable	Comparable
Risque hémorragique	Comparable	Comparable
Tests hémostase de routine	Non	Oui
Antidote	Non	Oui
Interactions médicamenteuses	Oui	Oui
Interactions alimentaires	Non	Oui

Motif de prescription du traitement anticoagulant

Traitement Curatif

NON OUI
0 1

Début du traitement depuis | | | | mm/aaaa
NON OUI

Fibrillation Atriale 0 1

Maladie Thrombo-embolique veineuse 0 1

Autre indication (si AVK) 0 1

Motif en clair.....

Hors AMM (si NACO) 0 1

Si hors AMM motif en clair.....

Traitement préventif (maladie thrombo-embolique veineuse)

NON OUI
0 1

Début du traitement depuis | | | | mm/aaaa
NON OUI

Maladie Thrombo-embolique veineuse en orthopédie (hanche et genou) 0 1

Hors AMM 0 1

Si hors AMM Motif en clair.....

Les AVK

- Indications : à la fois en curatif et en préventif
 - ❖ Utilisés dans le traitement préventif et curatif des accidents thromboemboliques.
 - ❖ Traitement des thromboses veineuses ou de l'embolie pulmonaire
 - ❖ Prévention de la maladie thromboembolique veineuse (TEV)
 - ❖ Prothèses valvulaires
 - ❖ Fibrillation atriale (AC/FA)
- Bilan préalable : NFS, créatininémie, bilan hépatique, TP, protéine C
- Surveillance : TP et INR tous les 2 j, puis 1x/semaine, puis tous les mois
- INR cible :
 - ❖ Prévention de la maladie thrombo embolique veineuse (INR 2-3)
 - ❖ Traitement de la maladie thrombo embolique veineuse (INR 2-3)
 - ❖ Prothèses valvulaires mécaniques en position mitrale (INR 2.5-3.5)
 - ❖ Prothèse valvulaire mécanique (à ailettes) en position aortique (INR 2-3)
 - ❖ Prothèse valvulaire avec autre facteur de risque d'AVC (INR 2.5-3.5)

Les NACO

- Indications : à la fois en curatif et en préventif
 - ❖ Prévention de la maladie thrombo-embolique
 - ❖ Prothèse valvulaire, valvulopathie
 - ❖ Fibrillation auriculaire
 - ❖ IDM compliqué d'insuffisance cardiaque ou troubles du rythme, ou anévrisme ventriculaire
 - ❖ Embolies systémiques récidivantes
- Surveillance : pas de nécessité de surveillance biologique
 - ❖ Risques de mésusages/non observance et de iatrogénie importants
 - ❖ Absence d'antidote et de données validées concernant la surveillance biologique
 - ❖ Risque d'accumulation si IR
 - ❖ Mesure de l'INR n'est en aucun cas reflet de l'activité d'un NACO.

Indications	Chirurgie de prothèse	Prévention lors de troubles du rythme cardiaque	Thromboses et embolies
Pradaxa 150 mg		1 cp. 2x/J	1 cp. 2x/J
Pradaxa 110 mg	2 cp./J (une prise)		
Pradaxa 75 mg *	2 cp./J (une prise)		
Xarelto 20 mg		1 prise/J	1 prise/J
Xarelto 15 mg		1 prise/J	2 prises/J puis 1 prise/J
Xarelto 10 mg	1 cp./J		
Xarelto 2,5 mg		2 prises/J	
Eliquis 10 mg **			1 cp. 2x/J (7j) Puis 5 mg 2x/J en traitement
Eliquis 5 mg	1 cp./J	1 cp. en 2 prises /J	
Eliquis 2,5 mg	1 cp. 2x/J	2 cp. en 2 prises /J	En prévention : 1 cp. 2x/J

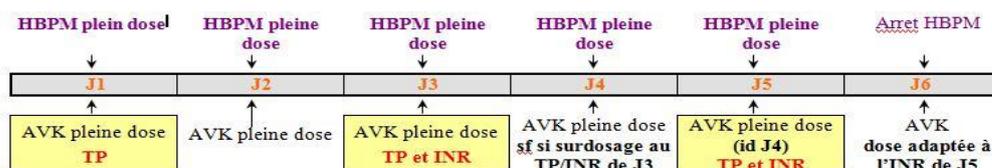
*Pradaxa : fonction rénale diminuée de plus de moitié ou âge > 75 ans, tt concomitant par amiodarone, quinidine ou vérapamil, 150 mg : 2 gélules de 75 mg en une prise/J.

**Eliquis : 2,5 mg 2x/J chez les patients atteints de fibrillation atriale et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL

Les relais

• Relais héparine – AVK

- ❖ Relais HBPM - AVK : traitements associés pendant 2 à 5 jours.



- ❖ Interruption AVK (explorations invasives, ttt chirurgicaux) : arrêt AVK 4 à 5 jours avant le geste et débuter un ttt par HBPM 36 heures après l'arrêt des AVK.

- ❖ NB. Le délai d'arrêt des AVK peut être réduit en administrant de la vitamine K1, l'effet des AVK est inhibé en 24 à 48 heures.

• Relais héparine – NACO

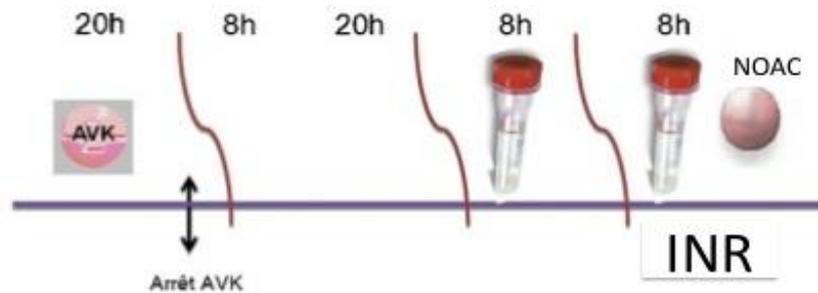
- ❖ Relais NACO → héparine

Commencer héparine 2h avant prise prévue du NACO

- ❖ Relais Héparine → NACO

Arrêter l'héparine au moment de la prise du NACO heure prévue d'administration d'HBPM

Relai AVK-NOAC : comment ?



Arrêt de l'administration de l'AVK

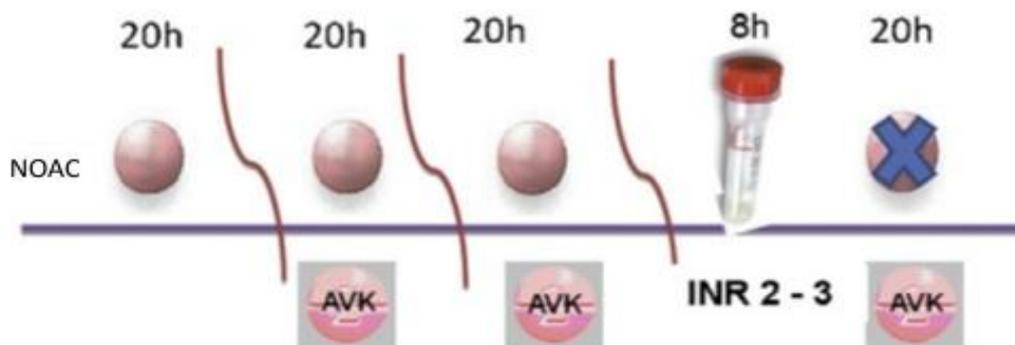
Mesure quotidienne de l'INR

La première prise de NOAC sera donnée au premier contrôle d'INR :

< 2 pour le Pradaxa®

< 3 pour Xarelto®

Relais NOAC-AVK: comment ?



Chevauchement des 2 traitements en raison du délai d'action de l'AVK.

Les protocoles usuels d'ajustement anticipé de la dose d'AVK ne sont donc pas applicables dans cette situation.

Traitements à l'admission

IV/ TRAITEMENTS A L'ADMISSION

Traitement habituel connu : 0 NON 1 OUI

Si oui, liste des médicaments :

Présence d'interaction(s) médicamenteuse(s) avec l'anticoagulant : 0 NON 1 OUI

Si oui :

- type d'interaction (cotations SFPC) : 1:___;2:___;3:___;4:___

- molécule(s) responsable(s) (DCI) :

- SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

Différents cas d'admission

V/ HEMORRAGIE A L'ADMISSION

NON OUI
0 1 Heure du Diagnostic :

Si la réponse à la question précédente est OUI :

Il s'agit d'une hémorragie :

Traumatique

NON OUI
0 1

Spontanée

0 1

Hémorragie grave : (sur quel(s) critère(s))

0 1

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels 0 1 Quels moyens ?

- Instabilité hémodynamique 0 1

- Nécessité d'un geste hémostatique urgent 0 1 Quel geste ?

- Nécessité de transfusion de culots globulaires 0 1 Combien ?

- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel 0 1 Où ?

VI/ ADMISSION AVEC ABSENCE DE SAIGNEMENT

NON OUI

0 1

Mais risque suspecté

0 1 Motif du risque :

Chirurgie ou intervention invasive prévue

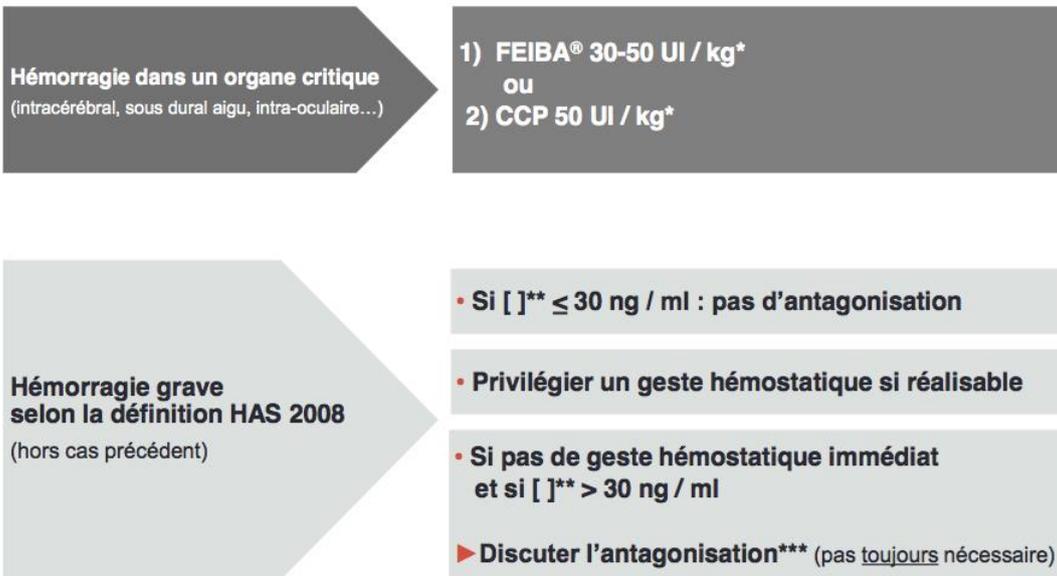
0 1

VII/ ADMISSION EN RAPPORT AVEC UNE THROMBOSE

0 NON 1 OUI

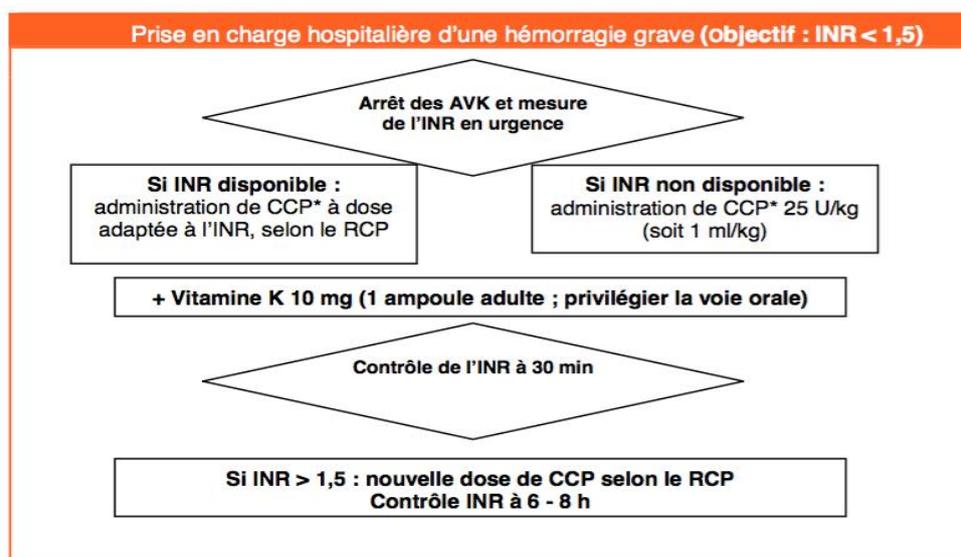
Localisation :

INR mesuré : INR CIBLE :



Le FVIIa n'est pas utilisé en 1^{ère} intention

Surdosage AVK - Hémorragies



* CCP = concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB. L'administration accélérée des CCP est possible en cas d'extrême urgence.

Surdosage AVK - asymptomatique

SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE

- **Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet.**
- **Préférer l'hospitalisation** s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

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 ≤ 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 ≤ 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

- **Contrôler l'INR le lendemain.** Si l'INR reste supratherapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.

Conduite tenue

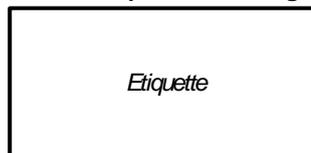
VII. CONDUITE TENUE

-MESURE DE L'INR REALISEE	NON	OUI	
INR mesuré : INR CIBLE :	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	Heure du prélèvement :
- Diminution de dose de l'anticoagulant	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	nouvelle dose :
- Arrêt anticoagulant	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	
-Neutralisation, antidote(s) utilisé(s) :	NON	OUI	
CCP (PPSB)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	dose administrée :
Facteur VIIa (Novoseven®)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	dose administrée :
Hémodialyse	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	
Charbon activé	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	
Vit K	NON	OUI	
- per os	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	dose administrée :
- IV	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	dose administrée :
- Embolisation, chirurgie d'hémostase	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	
Autre	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	préciser :
.....			
Contrôle de l'INR réalisé à 30 minutes	NON	OUI	
Contrôle de l'INR réalisé à 6 heures	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	
Contrôle de l'INR réalisé à 24 heures	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	

Pour Dabigatran et les AVK uniquement

Annexe 3. Questionnaire présenté en service hospitalier

Questionnaire au patient admis aux Urgences dont le traitement habituel comporte un anticoagulant oral



I/ IDENTIFICATION

Date de recueil : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| |jj/mm/aaaa
 Patient n° :
 Date d'admission : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| |jj/mm/aaaa
 Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| |jj/mm/aaaa
 Age :
 Sexe : 1 Masculin 2 Féminin
 Poids :
 Département :

Pharmacie de ville habituelle :

Admission liée à un événement indésirable dû à l'anticoagulant : 0 NON 1 OUI
 Si non, motif d'admission :
 Déclaration au CRPV 0 NON 1 OUI
 Patient avec néoplasie en cours 0 NON 1 OUI

II/ MOTIF DE PRESCRIPTION DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Posologie Curative

NON OUI
 0 1

Début du traitement depuis |_|_| |_|_|_|_|_| mm/aaaa

NON OUI

Fibrillation Atriale 0 1

Maladie Thrombo-embolique veineuse : 0 1 Nombre d'épisodes.....

- Embolie Pulmonaire 0 1

- Thrombose veineuse profonde 0 1

Autre indication (si AVK) 0 1

Motif en clair.....

Hors AMM (si NACO) 0 1

Si hors AMM motif en clair.....

Posologie préventive (maladie thrombo-embolique veineuse)

NON OUI
 0 1

Début du traitement depuis |_|_| |_|_|_|_|_| mm/aaaa

NON OUI

Maladie Thrombo-embolique veineuse en orthopédie (hanche et genou) 0 1

Hors AMM 0 1

Si hors AMM Motif en clair.....

Motif de prescription de l'anticoagulant indéterminé 0 NON 1 OUI

IDENTIFICATION

Patient n° :

Cahier de recueil_revue d'utilisation des anticoagulants_2015

1

III/ TYPE D'ANTICOAGULANT

	NON	OUI
Coumadine® (warfarine)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> posologie :
Préviscan® (fluidione)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> posologie :
Sintrom® (acénocoumarol)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> posologie :
Minisintrom® (acénocoumarol)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> posologie :

	NON	OUI
Pradaxa® (Dabigatran)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
100 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
150 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
110 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
75 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Non déterminée	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Autre :	

	NON	OUI
Xarelto® (Rivaroxaban)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
20 mg /j	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
15 mg /j	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
15 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
10 mg / j	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
2,5 mg / j	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Non déterminée	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Autre :	

	NON	OUI
Eliquis® (Apixaban)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
10 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
5 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
2,5 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Non déterminée	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Autre :	

	NON	OUI
Lixiana ® (Edoxaban)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
60 mg / J	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
30 mg /J	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Non déterminée	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Autre :	

IV/ TRAITEMENTS A L'ADMISSION

IDENTIFICATION

Patient n° :

Cahier de recueil _revue d'utilisation des anticoagulants_2015

2

Traitement habituel connu : 0 NON 1 OUI

Si oui, liste des médicaments avec posologie :
.....
.....

Présence d'interaction(s) médicamenteuse(s) avec l'anticoagulant : 0 NON 1 OUI

Si oui :

- type d'interaction (cotations SFPC) : 1: __; 2: __; 3: __; 4: __

- molécule(s) responsable(s) (DCI) :

VI/ HÉMORRAGIE A L'ADMISSION

NON OUI

→ Hémorragie grave :

0 1 Heure du Diagnostic :

Diagnostic (Localisation de l'hémorragie) :

Si la réponse à la question précédente est OUI :

Il s'agit d'une hémorragie :

NON OUI

Traumatique

0 1

Spontanée

0 1

Hémorragie grave : (sur quel(s) critère(s))

0 1

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels

0 1 Quels moyens ?

- Instabilité hémodynamique

0 1

- Nécessité d'un geste hémostatique urgent

0 1 Quel geste ?

- Nécessité de transfusion de culots globulaires

0 1 Combien ?

- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel

0 1 Où ?

→ Hémorragie non grave :

0 1 Heure du Diagnostic :

Diagnostic (Localisation de l'hémorragie) :

NON OUI

VI/ ADMISSION AVEC ABSENCE DE SAIGNEMENT

0 1

Mais risque suspecté

0 1 Motif du risque :

Chirurgie ou intervention invasive prévue

0 1

NON OUI

MESURE DE L'INR REALISEE

0 1 Heure du prélèvement :

INR mesuré : INR CIBLE :

Clairance (mL/min) : (Formule MDRD ; Cockcroft et Gault)

IDENTIFICATION

Patient n° :

3

Cahier de recueil_revue d'utilisation des anticoagulants_2015

VII/ CONDUITE TENUE

- | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| | NON | OUI | |
| - Diminution de dose de l'anticoagulant | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | nouvelle dose : |
| - Arrêt anticoagulant | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | |
| | NON | OUI | |
| -Neutralisation, antidote(s) utilisé(s) : | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | |
| CCP (PPSB) | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | dose administrée :..... |
| Facteur VIIa (<i>Novoseven</i> [®]) | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | dose administrée :..... |
| Hémodialyse | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | |
| Charbon activé | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | |
| Vit K | NON | OUI | |
| - per os | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | dose administrée :..... |
| - IV | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | dose administrée :..... |
| - Embolisation, chirurgie d'hémostase | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | |
| Autre | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | préciser : |

- | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| | NON | OUI |
| Contrôle de l'INR réalisé à 30 minutes | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> |
| Contrôle de l'INR réalisé à 6 heures | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> |
| Contrôle de l'INR réalisé à 24 heures | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> |

VI/ ADMISSION EN RAPPORT AVEC UNE THROMBOSE

0 NON 1 OUI

Localisation :

INR mesuré : INR CIBLE :

VII/ ADMISSION SANS RAPPORT AVEC L'ANTICOAGULATION

0 NON 1 OUI

VIII/ DEVENIR DU PATIENT

Durée de présence aux Urgences :avant :

HOSPITALISATION

NON OUI
0 1

RETOUR A DOMICILE

0 1

DIAGNOSTIC FINAL :
.....
.....

IDENTIFICATION

Patient n° :

4

Cahier de recueil_revue d'utilisation des anticoagulants_2015

Annexe 4. Questionnaire à destination des professionnels de santé en ville

Date de recueil :/...../.....

Ville de recueil :

Questionnaire professionnel de santé – projet ACO

Renseignements démographiques :

Homme

Femme

Date de naissance : __/__/____

1. Vous êtes ?

Pharmacien

Etudiant en pharmacie

Préparateur en pharmacie

2. Dans votre officine, les traitements anticoagulants majoritairement prescrits sont ?

1 Anti-coagulant oraux direct (AOD) ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

2 AVK

3 Je ne sais pas

3. Lors de la délivrance de médicaments conseils (AINS, millepertuis, aspirine...), demandez-vous systématiquement au patient s'il est sous traitement anticoagulant ?

0 NON 1 OUI

4. Disposez-vous dans votre officine de carnets d'information et de suivi des traitements anticoagulants ?

0 NON 1 OUI

5. Si la réponse à la question précédente est OUI, à quelle fréquence les proposez-vous aux patients ?

Systématiquement

Souvent

Rarement

Jamais

Sur demande du patient

6. Comment évaluez-vous l'observance de vos patients ?

.....
.....

7. Vous évaluez l'observance de vos patients pour :

Tous les patients

Les sujets âgés

Les sujets pluri-pathologiques

Autre réponse :

8. Globalement, vous jugez l'observance des traitements anticoagulants suivis par les patients de votre officine comme ?

Très bonne Bonne Moyenne

Mauvaise Très hétérogène en fonction des patients

9. Avez-vous déjà réalisés des entretiens pharmaceutiques « AVK » dans votre officine ?

0 NON 1 OUI 2 Non applicable

10. Si la réponse à la question précédente est OUI, combien de temps en moyenne passez-vous par entretien ?

11. Jugez-vous ces entretiens AVK adaptés pour améliorer la prise en charge médicamenteuse et minimiser le risque iatrogène ?

0 NON 1 OUI 2 Non applicable

12. Si la réponse à la question précédente est NON, pourquoi ?

.....
.....
.....
.....

13. Combien de patients environ suivez-vous en entretien ?

14. Avez-vous accès aux résultats biologiques de vos patients (ex. INR) ?

Systématiquement Souvent Rarement

Jamais

15. Si vous n'avez pas accès systématiquement au bilan biologique, souhaiteriez-vous y avoir accès avant chaque délivrance d'anticoagulant ?

0 NON 1 OUI

16. Commentaires, remarques :

Annexe 5. Questionnaire à destination des patients en officine

Questionnaire patient – projet NACO – à remplir par l'étudiant en pharmacie participant au projet

1. Quel est le nom de votre traitement anticoagulant ? *
2. Savez-vous qu'il y a un suivi régulier à faire avec sous anticoagulant ?
0 NON 1 OUI
3. S'il sait ; pouvez-vous me donner le nom l'analyse biologique à effectuer sous anticoagulant ? *
.....
4. S'il sait ; dans quelle fourchette la valeur de cette analyse de sang doit-elle se trouver ? *
.....
5. A quelle fréquence cette surveillance doit-elle se faire ? *
.....
6. Quel(s) professionnel(s) de santé vous accompagne(nt) et vous conseille(nt) dans ce suivi ?
(plusieurs réponses possibles)
 Médecin Infirmier Biologiste
 Pharmacien Aucun Autre ; préciser :
7. Est-ce que vous prenez votre traitement anticoagulant à heure fixe ? *
0 NON 1 OUI Si oui, laquelle :
8. Avez-vous un moyen qui vous permet de penser à prendre votre traitement anticoagulant ?
0 NON 1 OUI
9. De quel moyen s'agit-il ?
 Pilulier Alarme
 Smartphone Aucun
 Passage infirmier Autre, préciser :
10. Pouvez-vous me dire d'autres précautions à prendre lorsqu'on est sous anticoagulant ? *
.....
.....
.....

** N.B : si non, lui rappeler les bonnes pratiques et les recommandation HAS.*

IDENTIFICATION

Patient n° :

MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

Comment commencer votre traitement par AVK ?

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

Comment surveiller votre traitement par AVK ?

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...). L'effet anticoagulant des AVK est retardé de 2 à 4 jours après la première dose et ils agissent encore quelques jours après l'arrêt du traitement.

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

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

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

2

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

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

Vous devez connaître ces valeurs car :

- ☒ si votre INR dépasse cette valeur haute, il y a un risque de saignements important (traitement surdosé → hémorragie);
- ☒ si votre INR est en dessous de la valeur basse, il existe un risque de formation de caillots (traitement sous-dosé → thrombose) et parfois de récurrence de la maladie.

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

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

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin :

- ☒ en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- ☒ en cas d'apparition de saignement, même minime,
- ☒ en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

3

COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK ?

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

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

- ☒ **En cas d'oubli**, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de **8 heures** après l'heure habituelle de prise. Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain. Il ne faut surtout pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée.

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

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

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

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

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

4

QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT PAR AVK ?

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

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

- ☒ **INR supérieur à la valeur haute** fixée par votre médecin traitant
- ☒ **Apparition d'un saignement**, même s'il semble mineur :
 - ▷ saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
 - ▷ présence de sang dans les urines,
 - ▷ règles anormalement abondantes,
 - ▷ apparition de « bleus » (hématomes),
 - ▷ présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
 - ▷ vomissements ou crachats sanglants,
 - ▷ saignement qui ne s'arrête pas.

- ☒ **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible** :
 - ▷ fatigue inhabituelle, essouffement anormal,
 - ▷ pâleur inhabituelle,
 - ▷ mal de tête ne cédant pas au traitement,
 - ▷ malaise inexplicable.

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

Cas particulier : la grossesse

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

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

5


Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

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

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

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

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

www.ansm.sante.fr

18


ÉDUCATION ET PRÉVENTION
POUR LA SANTÉ

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

Le Cespharm est, au sein de l'Ordre national des pharmaciens, chargé d'aider les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice (officinaux, biologistes, hospitaliers...), à s'impliquer dans l'éducation pour la santé et la prévention.

Il met à leur disposition une sélection de documents (affiches, brochures...) sur des thèmes aussi divers que la prévention et le traitement des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète...), les vaccinations ou le bon usage des médicaments. Les patients et leurs proches peuvent ainsi s'informer sur ces thèmes auprès de leur pharmacien.

www.cespharm.fr

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

19


Fédération Française
de Cardiologie
Association de lutte contre les
maladies cardiovasculaires
www.fedecardia.org

Reconnue d'utilité publique en 1977, la Fédération Française de Cardiologie (FFC) se bat depuis 50 ans pour faire reculer la prévalence des maladies cardiovasculaires. Elle s'appuie sur un réseau de 300 cardiologues bénévoles qui dirigent et animent 26 Associations de Cardiologie Régionales, plus de 210 Clubs Cœur et Santé et 1600 bénévoles.

La FFC a pour principales missions de :

1. prévenir les maladies cardiovasculaires par l'information,
2. financer la recherche en cardiologie clinique,
3. accompagner les patients cardiaques,
4. mobiliser autour d'États Généraux vers un Plan Cœur,
5. inciter à se former aux gestes qui sauvent.

Chaque année, la Fédération Française de Cardiologie :

- > organise environ 1500 Parcours du Cœur et le Donocœur,
- > finance plus de 40 bourses et travaux de recherche,
- > diffuse gratuitement près de 2 millions de supports de prévention,
- > aide à la réadaptation de 12000 cardiaques.

La FFC œuvre sans subventions, grâce à la générosité de ses donateurs. 98 % de ses actions sont financées par les dons, legs et assurance-vie.

Retrouvez tous les supports de la FFC téléchargeables gratuitement ainsi que toutes les informations sur les maladies et les traitements sur son site : www.fedecardia.org

Fédération Française de Cardiologie
5 rue des Colannes du Trône – 75012 Paris
Tel: 01 44 90 83 83 – Fax: 01 43 87 98 12
e-mail: infos@fedecardm.com

20

Entretiens avec votre pharmacien

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

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

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

Date d'entretien	Coordonnées du pharmacien réalisant l'entretien

**COMMENT SE PROCURER
LE CARNET AVK?**

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

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

Biologistes ou pharmaciens
Auprès du **Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm)**
TSA 500 36, 4 avenue Ruysdaël, 75379 Paris cedex 08
Mail : cespharm@ordre.pharmacien.fr

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





Carte à découper
et à insérer dans
votre portefeuille

**Je prends un traitement
anticoagulant par AVK**

✂

NOM :

Médicament AVK prescrit :

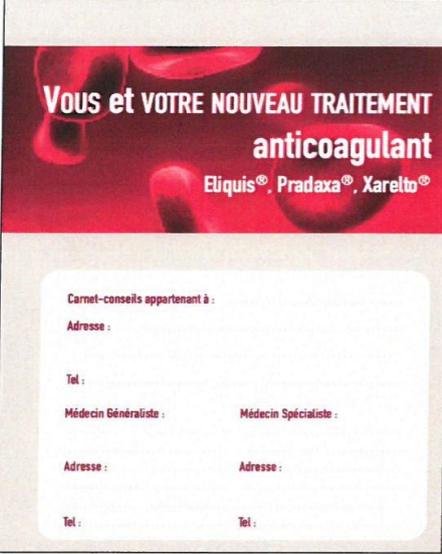
Mon INR cible est de :

En cas d'urgence :

Nom de mon médecin traitant :

Tel :

Carnet patient GITA^[29]



Carnet-conseils appartenant à :

Adresse :

Tel :

Médecin Généraliste : Médecin Spécialiste :

Adresse : Adresse :

Tel : Tel :

Comité de relecture

sous la présidence du Pr M.-M. Samama

Conseil et comité scientifiques de la Ligue française contre la maladie VEineuse thrombo-embolique (LIVE) et Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA)

Dr A. Achkar Pr P. Albaladejo Pr J.-F. Bergmann Pr J.-P. Bassand Dr J.-P. Benigni Pr H. Boccalon Pr A. Bura-Rivière Dr M. Cazaubon Dr J. Conard Pr J. Constans Dr F. Couturaud Dr I. Crassard Pr J.-L. Diehl Pr H. Decousus Pr L. Drouet Pr I. Elatamy Pr J. Emmerich Pr E. Ferrari Dr P. Girard Pr J.-C. Gris Pr Y. Gruel Pr G. Heilt Dr M.-H. Horellou	Mme S. Laporte Pr G. Le Gal Pr T. Lecompte Pr A. Leizorovicz Dr J. Lepeccq Pr C. Leroyer Dr E. Marret Pr G. Meyer Pr P. Mismetti Pr D. Mottier Pr D. Musset Dr P. Nicolini Dr F. Parent Pr I. Querré Dr M.-P. Revel Pr P.-M. Roy Pr C.-M. Samama Pr A. Sautet Pr F. Schiele Pr P. Sié Pr M. Vayssairat Pr C. Vieipeau Pr D. Wahl
--	--

« Mieux vaut prévenir que guérir »

À lire attentivement et à relire souvent.

- Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un anticoagulant.
- Ce carnet-conseils a pour but de vous informer sur ce que vous devez savoir et respecter concernant votre traitement.
- Les médicaments anticoagulants vous protègent contre la survenue de « caillots » ou thromboses dans les vaisseaux (phlébites, qui peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux par infarctus cérébral, etc...)
- Les 3 nouveaux médicaments disponibles par voie orale sont le : Pradaxa® ou dabigatran éxtilate, Xarelto® ou rivaroxaban, Eliquis® ou apixaban
- Votre médecin vous a prescrit l'un de ces médicaments pour une période limitée, ou prolongée dans le temps.

Dans votre cas particulier, votre médecin a jugé que l'un de ces 3 nouveaux médicaments était plus adapté à votre traitement que les antivitamines K. Il est au moins aussi efficace et sûr que ceux-ci, et d'utilisation plus commode puisqu'il ne nécessite pas de surveillance régulière de la coagulation (INR), ni d'adaptation de posologie. Néanmoins, c'est un anticoagulant puissant et, à ce titre, il doit faire l'objet d'une attention particulière. Il est recommandé de lire et de relire régulièrement la notice de votre médicament.

Les saignements sont le principal risque de tout traitement anticoagulant

De ce fait, les nouveaux, comme les anciens anticoagulants, peuvent être à l'origine de saignements anormaux plus ou moins sévères – ecchymoses au niveau de la peau, hématomes musculaires, saignements de plaies ou de blessures, saignement en cas d'intervention chirurgicale, de traumatisme, de chute, de sport violent... Il est conseillé de surveiller la couleur de vos urines et de vos selles. Les injections intramusculaires et les infiltrations sont contre-indiquées. La survenue d'un saignement extériorisé ou l'apparition de signes évocateurs d'un saignement interne non visible (voir tableau) doit vous conduire à informer votre médecin. S'il vous est possible de voir votre médecin dans un délai de 12 heures, alors vous pouvez ajourner la prise de votre médicament jusqu'à la consultation. Vous pouvez prévenir les incidents ou accidents hémorragiques :

- en limitant le risque de traumatisme et de chute, en évitant les sports dangereux et
- en évitant la prise de certains médicaments courants comme l'Aspirine et médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires, sauf s'ils vous ont été prescrits par votre médecin. Le paracétamol sous toutes ses formes (Doliprane, Efferalgan, etc...) est autorisé.

Saignements visibles	Saignements internes non visibles
<ul style="list-style-type: none"> saignement des gencives saignement du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale) apparition de « bleus » (échy-moses, nématomes) présence de sang dans les urines régles anormalement abondantes présence de sang rouge dans les selles ou selles noires vomissements ou crachats sanglants saignement qui ne s'arrête pas 	<ul style="list-style-type: none"> fatigue inhabituelle essoufflement anormal pâleur inattendue mal de tête ne cédant pas au traitement maïaise insolite

Régime alimentaire

Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de régime alimentaire particulier.

Médicaments associés

Certains médicaments peuvent modifier l'action de votre médicament, c'est-à-dire augmenter son action (risque de saignement) ou la diminuer (risque d'échec du traitement).

[29] http://www.gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetR5_carnetR5.pdf

Serment de Galien

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

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

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

Management of a patient treated with oral anticoagulant according to health structures (hospital, pharmacy) : how to improve exchanges for better management.

Introduction : Les anticoagulants oraux sont des médicaments incontournables mais leur utilisation reste délicate à cause du risque hémorragique. La prise en charge optimale des patients passe par une maîtrise de ces traitements par les professionnels de santé mais également par le patient. La multiplicité des intervenants et les parcours de soins complexes peuvent générer des erreurs médicamenteuses évitables. Le but de ce travail était de décrire la prise en charge de patients sous anticoagulant et d'identifier des pistes d'améliorations et de sécurisation. **Objectifs et méthode :** La première étude s'est intéressée à décrire la prise en charge des patients sous anticoagulant admis dans un service d'urgence. La seconde étude avait pour objectif d'investiguer les attitudes et pratiques concernant les anticoagulants des professionnels de santé à l'officine. La dernière étude avait pour objectif d'investiguer les connaissances, attitudes et pratiques des patients traités par anticoagulant. Les recueils de données dans les trois études ont été faits par le biais de questionnaires. **Résultats :** Dans la première étude, les AVK dominaient les prescriptions chez 78% des patients. Les admissions pour hémorragie étaient dans la majorité des cas d'origine traumatique (55% dans le groupe AVK et à 67% dans le groupe AOD). Une observation majeure était la difficulté pour le médecin des urgences d'obtenir toutes les informations relatives à l'anticoagulant (date de début de traitement, posologie, dosage, indication). La deuxième étude a révélé une difficulté d'obtenir les informations nécessaires à l'amélioration du suivi de leurs patients. Ainsi, 53% des professionnels déclaraient avoir rarement accès aux résultats biologiques de leurs patients et 16% n'y avoir jamais accès. Ils sont 75% à affirmer souhaiter pouvoir les consulter avant dispensation des traitements. La troisième étude a mis en évidence le fait que malgré une apparente bonne connaissance de leur traitement, la chronicité est à l'origine d'un épuisement des patients. **Discussion :** La coopération avec les professionnels de ville pourrait permettre de recueillir plus facilement des informations essentielles. Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé de proximité, il a donc un rôle éducatif primordial. Il peut avoir un rôle motivationnel dans le contexte de pathologies chroniques nécessitant la prise de traitements au long cours.

Mots-clés : anticoagulants oraux, hémorragie, coopération

Management of a patient treated with oral anticoagulant according to health structures (hospital, pharmacy) : how to improve exchanges for better management.

Introduction: Oral anticoagulants are essential drugs but their use remains delicate because of the risk of bleeding. The optimal management of patients requires control of these treatments by health professionals but also by the patient. Multiple providers and complex care pathways can lead to preventable medication errors. The aim of this work was to describe the management of patients under anticoagulant and to identify potential improvement. **Objectives and Methodology:** The first study focused on describing the management of patients on anticoagulants admitted to an emergency department. The second study aimed to investigate attitudes and practices regarding anticoagulants among healthcare professionals at the pharmacy. The last study aimed to investigate the knowledge, attitudes and practices of patients treated with anticoagulants. Data collection in all three studies was done through questionnaires. **Results:** In the first study, VKA dominated prescriptions in 78% of patients. The majority of admissions for bleeding were traumatic (55% in the VKA group and 67% in the NAOC group). A major observation was the difficulty for the emergency physician to obtain all the information relating to the anticoagulant (starting date of treatment, strength, dosage, etc.). The second study revealed a difficulty in obtaining the information necessary to improve the follow-up of their patients. For example, 53% of professionals reported that they rarely had access to their patients' biological results and 16% never did. They were 75% to affirm want to consult them before dispensation of treatments. The third study highlighted the fact that despite an apparent good knowledge of their treatment, chronicity is the cause of a loss of adherence. **Discussion:** Cooperation with pharmacist could facilitate the collection of essential information. The pharmacist is the primary health professional and therefore has an essential educational role. It can have a motivational role in the context of chronic pathologies requiring long-term treatment.

Keywords : oral anticoagulants, hemorrhage, cooperation

