



*Université de POITIERS*

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2023

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement  
le 11 Décembre 2023 à POITIERS  
par **Monsieur Charles GHESTEM**

Entretiens pharmaceutiques Anti-Vitamine K et  
Anti-coagulants Oraux Directs

**Composition du jury :**

**Président** : Monsieur le Professeur Antoine Dupuis

**Membres** : Monsieur Thierry Lefaire, Pharmacien

**Directeur de thèse** : M Lydwin Hounkanlin, maître de conférence associé













*Université de POITIERS*

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2023

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement  
le 11 Décembre 2023 à POITIERS  
par **Monsieur Charles GHESTEM**

Entretiens pharmaceutiques Anti-Vitamine K et  
Anti-coagulants Oraux Directs

**Composition du jury :**

**Président** : Monsieur le Professeur Antoine Dupuis

**Membres** : Monsieur Thierry Lefaire, Pharmacien

**Directeur de thèse** : M Lydwin Hounkanlin, maître de conférence associé

**Faculté de Médecine et Pharmacie de Poitiers**

# LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

## SECTION PHARMACIE

### **Professeurs des universités-praticiens hospitaliers**

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

### **Professeurs des universités**

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

### **Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers**

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

### **Maîtres de conférences**

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie

- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

## **Maîtres de conférences associés - officine**

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

6 rue de la Milétrie- Bâtiment D1 TSA 51115- 86073 POITIERS Cedex 9 | FRANCE | T : 33 05 49 45 43 43 | Fax : (33 (0)5 49 45 43 05

[www.medphar.univ-poitiers.fr](http://www.medphar.univ-poitiers.fr)

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur Antoine Dupuis**

Pour présider mon jury. Je vous remercie de la confiance que vous m'accordez.

### **A Monsieur Lydwin Hounkanlin**

Pour m'avoir fait l'honneur de m'encadrer tout au long de cette thèse. Je vous remercie pour votre gentillesse et votre aide.

### **A Monsieur Thierry Lefaire**

Pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury et pour m'avoir tant appris.

### **A ma famille**

Sans qui je n'aurais jamais fait pharmacie

## Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	5
Professeurs des universités-praticiens hospitaliers.....	5
Professeurs des universités.....	5
Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers.....	5
Maîtres de conférences.....	6
Maîtres de conférences associés - officine.....	6
REMERCIEMENTS.....	7
Abreviation.....	11
Liste des figures et tableau.....	14
Introduction.....	31
I Les antivitamines K.....	35
I.1 L'historique des AVK.....	35
I.2 Les indications thérapeutiques des AVK.....	36
I.3 Les propriétés pharmacologiques des AVK.....	38
<i>I.3.1 Les propriétés pharmacocinétiques.....</i>	<i>38</i>
I.3.1 Les propriétés pharmacodynamiques.....	41
I.3.2 La posologie et la durée de traitement.....	43
I.4 La surveillance biologique par l'INR (International Normalized Ratio).....	48
I.5 Les effets indésirables.....	51
I.6.3 Un autre AVK : La Phénprocoumone.....	55
II Les anticoagulants d'action directe : AOD.....	56
II.1 Histoire des AOD/NACO.....	56
II.2 Indications des AOD.....	56
II.3 propriété pharmacocinétique.....	57
II.4 Posologie et durée de traitement.....	59
.5 Effets indésirables.....	60
II.6 Présentation des spécialités.....	61
II.6.1 Dabigatran.....	62
II.6.2 Rivaroxaban.....	62
II.6.3 Apixaban.....	63
II.6.4 édoxaban.....	65
II.7 Les antidotes.....	65

III. Les entretiens pharmaceutiques.....	66
III.1 Principes généraux.....	66
III.1.1 La convention nationale.....	66
III.1.2 Les entretiens AVK et AOD.....	69
III.2 Intérêt de entretien AVK/AOD (22).....	70
III.3 Les entretiens AVK en pratique.....	71
III.3.1 Les différents entretiens successifs.....	72
III.3.2 Des améliorations possibles pour le patient.....	73
III.3.3 Des améliorations possibles pour le pharmacien.....	80
IV Les entretiens AOD en pratique.....	91
IV.1 Les différents entretiens successifs.....	92
IV 1.1 Entretien d'évaluation.....	92
IV 1.2 Les entretiens thématiques.....	92
IV 1.3 Bilan et synthèse des conclusions.....	93
IV .2 Des améliorations possibles pour les patients.....	93
IV.2.1 Le recueil d'information.....	94
IV.2.2 Fiche de suivi de l'observance.....	97
Que faire en cas d'oubli d'une prise d'un AOD ?.....	99
Que faire en cas de soupçon de surdosage sans saignement ?.....	99
Que faire en cas de saignement sous AOD ?.....	99
IV.3 Des améliorations possibles pour le pharmacien.....	100
IV.3.1 Un rappel des spécificités des différents produits.....	100
IV.3.2 La gestion d'une insuffisance rénale chronique.....	101
IV.3.3 La gestion des patients âgés ou dénutris.....	102
IV.3.3 Le score de HAS-BLED.....	102
IV.3.4 Surveillance des effets indésirables.....	103
IV.3.5 Les interactions médicamenteuses.....	104
IV.3.6 Documents de liaison.....	107
Annex.....	110
Bibliographie.....	151
Résumé.....	154

# Abreviation

AVK antivitamine k

FDA Food and Drug Administration

INR rapport normaliser international

HBPM héparine à bas poids moléculaire

HNF héparine non fractionnée

CYP cytochrome

CP comprimé

HTA hypertension artériel

MTEV maladie thromboembolique veineuse

TQ temps de Quick

PAS Pression artérielle systolique

PAM Pression artérielle moyenne

AOD anticoagulants oraux directs

AVC accident vasculaire cérébral

ES l'embolie systémique

FA fibrillation auriculaire

EP embolie pulmonaire

ClCr clairance de créatinine

TVP Thrombose veineuse profonde

ETEVEV Evènements thromboemboliques veineux

IDM infarctus du myocarde

ANSM Agence nationale de sécurité du médicament

AMM Autorisation de mise sur le marché

AIT d'accident ischémique transitoire

ROSP Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

HAS haute autorité de sante

RCP résumé des caractéristiques du produit



# Liste des figures et tableaux

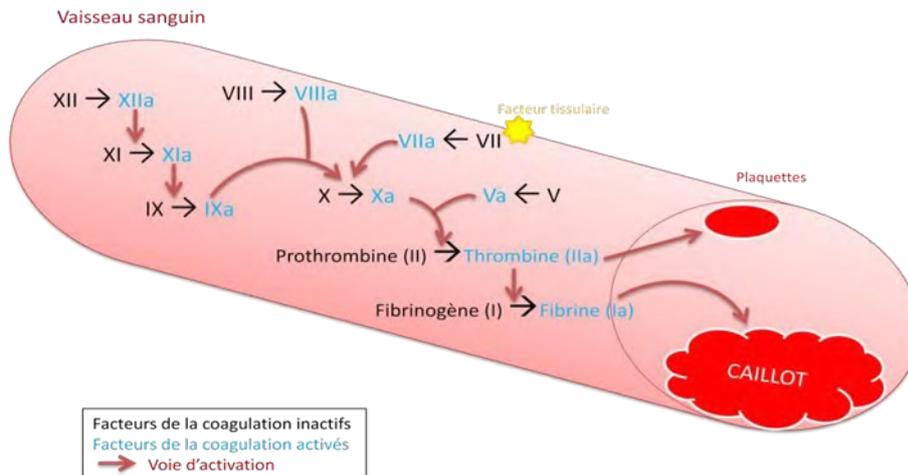


Figure 1 : Cascade des réactions enzymatiques de coagulation.

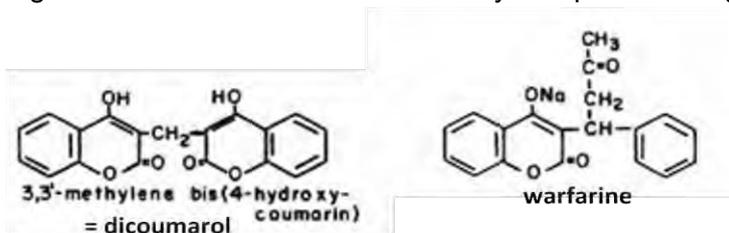


Figure 2 : Le dicoumarol et la warfarine.

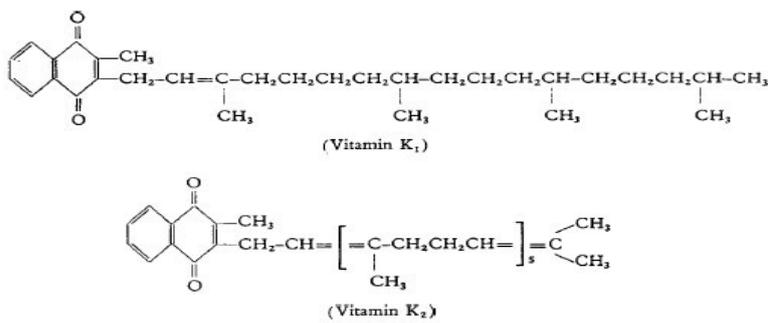
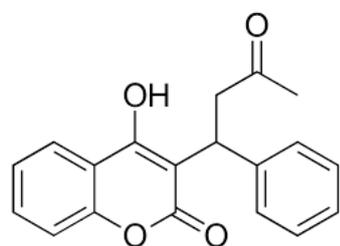


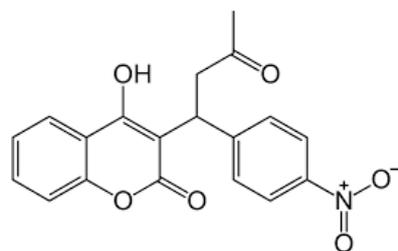
Figure 3 : La vitamine K1 et la vitamine K2.

SPECIALITES	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	PRESENTATION
<b>SINTROM® 4mg</b> Commercialisé par NOVARTIS	Acénocoumarol	Boîte de 30 comprimés blancs quadrisécables
<b>MINI-SINTROM® 1MG</b> <i>Commercialisé par</i> <i>NOVARTIS</i>	Acénocoumarol	Boîte de 20 comprimés blancs quadrisécables
<b>COUMADINE® 2mg</b> <i>Commercialisé par</i> <i>BRISTOL-MYERSSQUIBB</i>	Warfarine	Boîte de 20 comprimés blancs bisécables
<b>COUMADINE® 5mg</b> <i>Commercialisé par</i> <i>BRISTOL-MYERSSQUIBB</i>	Warfarine	Boîte de 30 comprimés blancs bisécables
<b>PREVISCAN® 20mg</b> <i>Commercialisé par</i> <i>MERCK SERONO</i>	Fluindione	Boîte de 30 comprimés blancs quadrisécables

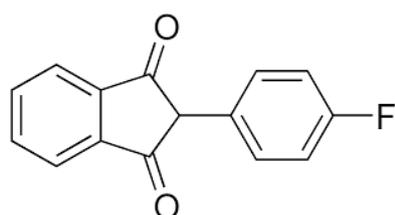
Tableau 1 : Les spécialités d'anticoagulants AVK



Warfarine/Coumadine



Acénocoumarol/Sintron ou Mini-Sintron



Fluindione/Prevican

Figure 4 : La warfarine, l'acénocoumarol (ou 4'-nitro-warfarine) et la fluindione

<b>DCI</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Temps de demi-vie : T1/2 (en heure)</b>	<b>Durée d'action (en jours)</b>	<b>Délai d'action (en heures)</b>
Acénocoumarol	SINTROM® MINISINTROM®	8-9	2-3	24-28
Warfarine	COUMADINE®	35-45	3-5	36-72
Fluindione	PREVISCAN®	30	3-4	36-72

Tableau 2 : Demi-vie d'élimination, durée et délai d'action des AVK.

<b>Facteurs vitamine K dépendant</b>	<b>Temps de demi-vie</b>
<b>Facteurs procoagulants</b>	
Proconvertine (VII)	4h à 6h
Anti-hémophilique B (IX)	24h
Stuart (X)	48h à 72h
Prothrombine (II)	60h à 72h
<b>Facteurs anticoagulants</b>	
Protéine C	8h
Protéine S	30h

Tableau 3 : Les demi-vies des facteurs vitamine K dépendant

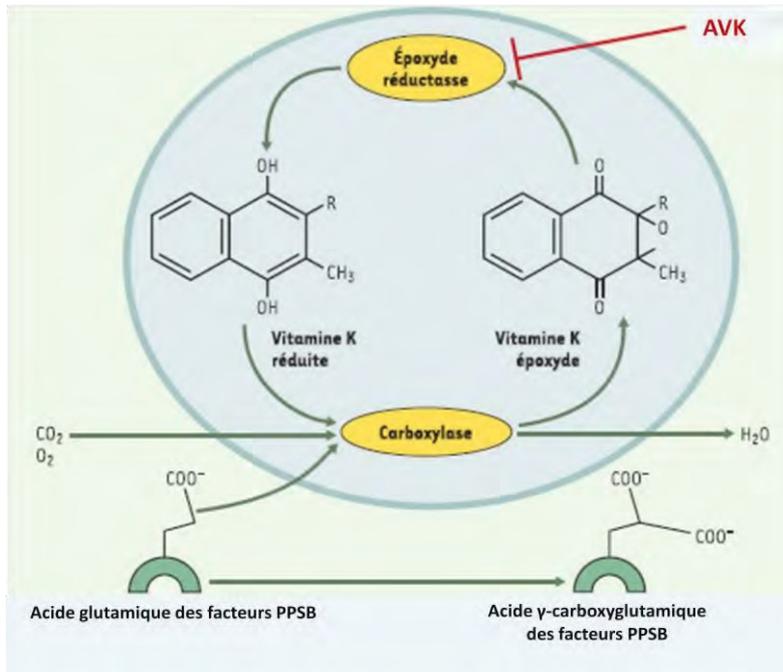


Figure 5 : Inhibition indirecte de la  $\gamma$ -carboxylation des facteurs de la coagulation par les AVK

Dénomination commune internationale	Spécialités pharmaceutiques	Forme galénique et dosage	Posologie
<b>Dérivés coumariniques</b>			
<i>Acécoumarol</i>	<i>SINTROM®</i>	<i>30 cp quadrisécables de 4mg</i>	<i>Dose initiale : 4mg/j puis paliers de 1 mg jusqu'à 1 à 8mg/j en 2 prises quotidiennes (matin et soir)</i>
	<i>MINISINTROM®</i>	<i>20 cp de 1 mg</i>	<i>Dose initiale : 4mg/j puis paliers de 1 mg jusqu'à 1 à 8mg/j en 2 prises quotidiennes (matin et soir)</i>
<i>Warfarine</i>	<i>COUMADINE®</i>	<i>20 cp sécables de 2 mg (cp rose) 30 cp sécables de 5mg (cp blanc)</i>	<i>Dose initiale : 4-5mg/j puis paliers de 1 mg jusqu'à 1 à 20mg/j en 1 prise quotidienne (moins de 10 mg dans 95% des cas)</i>
<b>Dérivés de l'indiane-dione</b>			
<i>Fluindione</i>	<i>PREVISCAN®</i>	<i>30 cp quadrisécables de 20 mg</i>	<i>Dose initiale : 20mg/j puis paliers de 5 mg jusqu'à 5 à 20mg/j en 1 prise quotidienne</i>

Tableau 4 : Posologie des Antivitamines K

Indication	Durée de traitement
<p>Troubles du rythme supra-ventriculaires selon les conditions suivantes</p> <p>&lt;75 ans avec facteurs de risque (antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète)</p> <p>En l'absence de facteur de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée</p> <p>&gt;75 ans après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque</p> <p>Valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur favorisante : FA ou flutter (trouble du rythme atrial), antécédent thromboembolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme</p> <p>Prothèses valvulaires Prothèse mécaniques Prothèse biologiques</p>	<p>A long terme</p> <p>A long terme</p> <p>A long terme</p> <p>3 mois</p>
Prevention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués	
Thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène ...	Au moins 3 mois (la poursuite du traitement est discutée au cas par cas)
<p>Contexte clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)</p> <p>-MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fractures des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)</p>	<p>Minimum 3 mois</p> <p>A moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulation</p> <p>3 mois</p>

-MTEV avec facteur de risque persistant majeur ( cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipidiques)	≥ 6mois, tant que le facteur persiste
-MTEV idiopatique	≥ 6mois

Tableau 5 : Durée du traitement AVK en fonction de l'indication.

$$INR = \left[ \frac{TQ_{\text{patient}}}{TQ_{\text{témoin}}} \right]^{ISI}$$

TQ<sub>patient</sub> : Temps de Quick mesuré pour le patient  
TQ<sub>témoin</sub> : Temps de Quick du sujet témoin  
ISI : Indice de sensibilité international du réactif

Figure 6: Formule de calcul de l'INR

Risques thrombotiques intrinsèques de la prothèse :	Facteurs de risque liés au patient*	
	Aucun	≥1
Faible : prothèse ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée	2.5	3
Elevé : prothèse d'ancienne génération, en particulier à bille	3.5	4
Moyen : toutes autres prothèses, y compris d'introduction récente	3	3.5

Tableau 6 : Valeur cible de l'INR en fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient

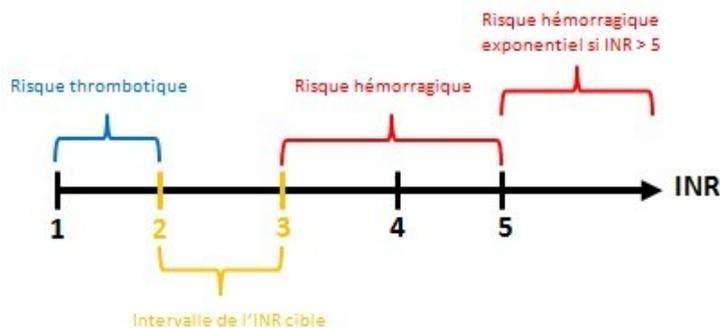


Figure 7 : Echelle des risques hémorragiques en fonction des valeurs de l'INR

INR mesuré	Mesures correctrices	
INR < 4	INR cible = 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre entre 2,5 et 3,5 ou 3 et 4,5)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de saut de prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saut d'une prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de saut de prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du traitement par AVK</li> <li>• 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) GRADE A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saut d'une prise</li> <li>• Avis d'un spécialiste est recommandé pour un éventuel traitement par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du traitement par AVK</li> <li>• 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) GRADE A</li> </ul>	Avis d'un spécialiste sans délai ou hospitalisation

Tableau 7 : Mesures correctives recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR

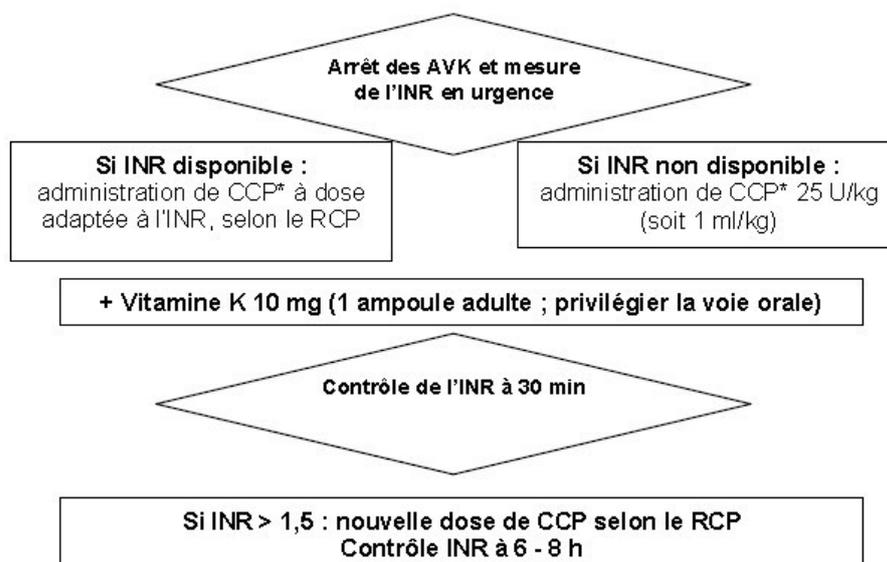


Figure 8: Schéma de prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave

<b>Recommandation posologique</b>	
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	300 mg de dabigatran, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour
Traitement et prévention des récurrences des Thrombose veineuse profonde et des EP(embolie pulmonaire), chez l'adulte	300 mg de dabigatran, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours
<b><u>Réduction posologique recommandée</u></b>	
Patients âgés de 80 ans ou plus	220 mg de dabigatran par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour
Patients traités de façon concomitante par du vérapamil	
<b><u>Réduction posologique à envisager</u></b>	
Patients âgés de 75 à 80 ans	La dose quotidienne de dabigatran de 300 mg ou 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement
Patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min)	
Patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien	
Autres patients présentant un risque augmenté de saignement	

Tableau 8 : posologie du dabigatran (1)

	<b>Période de traitement</b>	<b>Posologie</b>	<b>Dose quotidienne totale</b>
Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	Jours 1-21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les Thrombose veineuse profonde et les EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

Tableau 9 : posologie du rivaroxaban

(1)

	<b>Schéma d'administration</b>	<b>Dose maximale quotidienne</b>
Traitement de la TVP ou de l'EP	10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours	20 mg
	suivis de 5 mg deux fois par jour	10 mg
Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une Thrombose veineuse profonde ou une EP	2,5 mg deux fois par jour	5 mg

Tableau 10 : posologie du rivaroxaban

**Fiche pratique AVK n° 1 : recueil « à froid », à remplir par le patient préalablement au premier entretien.**

**NOM**

**PRÉNOM**

**ADRESSE**

**ÂGE POIDS**

**NOM DU MÉDECIN TRAITANT**

**Quelles sont les maladies dont vous souffrez ?**

**Quels sont vos traitements (médicaments) ?**

**Savez-vous, pour chaque médicament, à quoi il sert ?**

**Suivez-vous un régime alimentaire ?**

**Quelle activité physique avez-vous ?**

**Quelle est votre opinion sur vos traitements ? Pensez vous que les médicaments vous conviennent ? Sont adaptés à votre cas ? Sont trop nombreux ?**

**Avez-vous ressenti des effets indésirables de vos traitements ? Lesquels ? Comment y réagissez-vous ?**

**Avez-vous réalisé une surveillance biologique (prise de sang) récemment ?**

**Date du dernier contrôle ?**

**Ces résultats sont-ils transmis à votre médecin ? Si oui, avez-vous pris contact avec lui ?**

**Pouvez-vous me les expliquer ?**

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 $\geq 3$ (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Pas de saut de prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<del> </del>
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Saut d'une prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Pas de saut de prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Arrêt du traitement</li> <li>▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Saut d'une prise</li> <li>▸ 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)</li> </ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Arrêt du traitement</li> <li>▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

Tableau 11 : mesure correctrices en fonction de l'INR

Vous suivez un traitement  
anticoagulant par AVK  
(antivitamine K)

**Avez-vous  
votre carnet ?**



Ayez toujours avec vous ce carnet, remis par votre médecin, votre pharmacien ou votre biologiste (laboratoire d'analyses médicales) : il vous aide à mieux comprendre votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) en rassemblant les données de votre surveillance (résultats des examens de laboratoire, nom du médicament, dose...).

Pour plus d'informations :  
[ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)

### Les 7 règles d'or

- 1 Respectez la dose prescrite et les heures de prise
- 2 Faites pratiquer très régulièrement vos examens de laboratoire (INR)
- 3 Signalez que vous suivez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez
- 4 Contactez rapidement votre médecin si vous présentez un saignement
- 5 Remplissez régulièrement votre carnet
- 6 Ayez une alimentation équilibrée
- 7 Demandez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soin de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage...

Figure 9 : les 7 règles d'or pour la prise d'AVK

<b>Traitement préventif</b>	<b>INR cible</b>
Fibrillation auriculaire (FA)	2,5 (2 à 3)
Valvulopathie mitrale associée à une dilatation de l'oreillette gauche et/ou à une image de contraste spontané décelée en échographie transœsophagienne et/ou à un thrombus intra-auriculaire gauche	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique mitrale	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique aortique avec un autre facteur de risque embolique ou 1 <sup>re</sup> génération de prothèse	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique aortique sans autre facteur de risque ou 2 <sup>e</sup> génération de prothèse	2,5 (2 à 3)
Prothèse mécanique tricuspide	2,5 (2 à 3)
Prothèse biologique	2,5 (2 à 3)
Prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	2,5 (2 à 3)
Prévention de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	2,5 (2 à 3)
Syndrome des antiphospholipides avec antécédent thromboembolique artériel ou veineux	2,5 (2 à 3) plutôt que 3 à 4,5
<b>Traitement curatif</b>	<b>INR cible</b>
Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	2,5 (2 à 3)

Tableau 11 : INR cible

**Fiche pratique AOD n° 1 : recueil « à froid », à remplir par le patient préalablement au premier entretien.**

**NOM**

**PRÉNOM**

**ADRESSE**

**ÂGE POIDS**

**NOM DU MÉDECIN TRAITANT**

**Quelles sont les maladies dont vous souffrez ?**

**Quels sont vos traitements (médicaments) ?**

**Savez-vous, pour chaque médicament, à quoi il sert ?**

**Avez-vous des documents spéciaux pour certains médicaments (carte, carnet, etc.)**

**Suivez-vous un régime alimentaire ?**

**Quelle activité physique avez-vous ?**

**Quelle est votre opinion sur vos traitements ? Pensez vous que les médicaments vous conviennent ? Sont adaptés à votre cas ? Sont trop nombreux ?**

**Avez-vous ressenti des effets indésirables de vos traitements ? Lesquels ? Comment y réagissez-vous ?**

**Avez-vous réalisé une surveillance biologique (prise de sang) récemment ?**

**Date du dernier contrôle ?**

**Ces résultats sont ils transmis à votre médecin ? Si oui, avez-vous pris contact avec lui ?**

**Pouvez-vous me les expliquer ?**

**Identification du patient**

**Identification du médecin**

**TRAITEMENT PAR ANTICOAGULANT D'ACTION DIRECTE (AOD)**

**Date des consultations :**

**Résultats des analyses :**

**Date :                      Créatinine :                      ClairanceCréatinine :**

**Hémoglobine :**

**Date :                      Créatinine :                      ClairanceCréatinine :**

**Hémoglobine :**

**Date :                      Créatinine :                      ClairanceCréatinine :**

**Hémoglobine :**



# Introduction

Environ 1.5 millions de patients ont un traitement anticoagulant oral en France. (2)

Les anticoagulants sont des médicaments indispensables pour la prévention et le traitement des pathologies thrombo-emboliques. Ils sont utilisés depuis plus de 60 ans dans de nombreuses situations cliniques. Ils concernent une population de plus en plus large, souvent âgée et fragile. Leur rapport bénéfice/risque est bien établi. (2)

Le rapport bénéfice/risque favorable des anticoagulants, toutes classes confondues, est conditionné par leur bon usage, c'est-à-dire :

- une très bonne connaissance et le strict respect par les prescripteurs des conditions d'utilisation de ces médicaments (indications, posologies, schéma d'administration, durées de traitement, contre-indications et précautions d'emploi, prise en compte des interactions médicamenteuses, etc.),
- le respect des recommandations de bon usage de la Haute autorité de santé,
- un usage adapté à chaque patient
- la surveillance en cours de traitement avec réévaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité
- une coordination optimale du parcours de soins,
- une bonne adhésion des patients au traitement (information, observance, éducation thérapeutique). (2)

Le risque majeur associé à leur utilisation est le risque hémorragique. Cette iatrogénie est liée à leur mode d'action pharmacologique et est majorée dans certaines situations : patients âgés, polypathologie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, faible poids corporel, interactions médicamenteuses, gestes à risque hémorragique. Des administrations inappropriées ou des erreurs médicamenteuses peuvent également être à l'origine d'un risque hémorragique.

Ces médicaments sont de forts pourvoyeurs d'iatrogénie médicamenteuse, (3) et les antivitamines K (AVK) en particulier sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables graves. (3) La prévention et la prise en charge de ce risque iatrogène constitue un enjeu majeur de santé publique. (3)

Parmi les professionnels de santé de proximité, le pharmacien reste un acteur central. Grâce aux nouvelles missions issues de la loi Hôpital Patient Santé Territoire, le pharmacien est à

même de proposer un accompagnement approfondi et un suivi du patient traité par anticoagulant oraux. (3)

Après un rappel de la physiologie de la coagulation, et une présentation des différents médicaments anticoagulants oraux, nous aborderons les entretiens pharmaceutiques dits « entretiens AVK » (même si, en pratique, ils s'adressent aussi aux patients auxquels sont administrés d'autres anticoagulants). Les modalités de ces entretiens sont fixées assez précisément par la réglementation, nous en envisagerons le détail et les modalités pratiques. Nous formulerons ensuite quelques propositions pour en optimiser l'efficacité auprès des patients.

## Rappels sur la physiologie de la coagulation

Le sang reste fluide dans les vaisseaux car il existe un équilibre entre les facteurs procoagulants (favorisant la formation de caillots) et les mécanismes qui s'y opposent ou les détruisent. La thrombose provient de la rupture de cet équilibre et son déplacement vers des phénomènes de coagulation. La formation de ce thrombus peut avoir des conséquences graves (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde,...).

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques protéolytiques. Le substrat, chaîne peptidique, subit une coupure via l'enzyme, change de conformation et, dans le système de coagulation, devient lui-même une enzyme active pour un autre substrat. On appelle proenzymes, les protéines inactives qui deviennent enzymes après la coupure par une autre enzyme. Plusieurs facteurs de la coagulation sont des proenzymes. La nomenclature usuelle désigne par des chiffres romains les facteurs de la coagulation et l'on ajoute un post-fixe « a » pour « activé » aux enzymes correspondantes.

Exemple : La prothrombine (facteur II) est le précurseur de la thrombine (facteur IIa).

Ces réactions enzymatiques sont catalysées par des co-facteurs, dont certains facteurs de la coagulation (facteurs VIIIa et Va). Ils circulent sous forme inactive dans le plasma et sont activés localement en cas de besoin. Ainsi l'enzyme (facteur de coagulation activé), le substrat (facteur de coagulation ou proenzyme inactif) et le cofacteur vont former un complexe d'activation.

Tous les facteurs de la coagulation sont synthétisés dans les hépatocytes sauf le facteur VIII synthétisé au niveau vasculaire.

Les facteurs vitamines K dépendant doivent s'associer aux phospholipides, en présence de calcium ionisé, dans les complexes d'activation de la coagulation, pour cela il faut qu'ils subissent une carboxylation par une carboxylase qui nécessite la présence de vitamine K. Certains facteurs (facteurs II, VII, IX et X) de la coagulation sont alors dits vitamine K-dépendants.

Il existe à la surface de certaines cellules, un récepteur du facteur VII de la coagulation appelé facteur tissulaire. Ce dernier n'est en contact avec la circulation sanguine que lors d'une brèche vasculaire. À ce moment, la liaison du facteur VII à son récepteur va fortement augmenter son activité enzymatique VIIa. Ce complexe d'activation va alors convertir une proportion plasmatique du facteur X en Xa, proportion encore faible à ce stade. Puis c'est par action rétroactive du facteur Xa sur le facteur VII que la vitesse de réaction enzymatique va rapidement augmenter. Ainsi, la cascade de coagulation en chaîne va s'amorcer, le complexe VIIA-facteur tissulaire va activer le facteur IX (facteur

antihémophilique B) en IXa, qui à son tour va activer l'acteur X (Facteur Stuart) en Xa, lui-même activant la prothrombine (facteur II) en thrombine (IIa). (3)

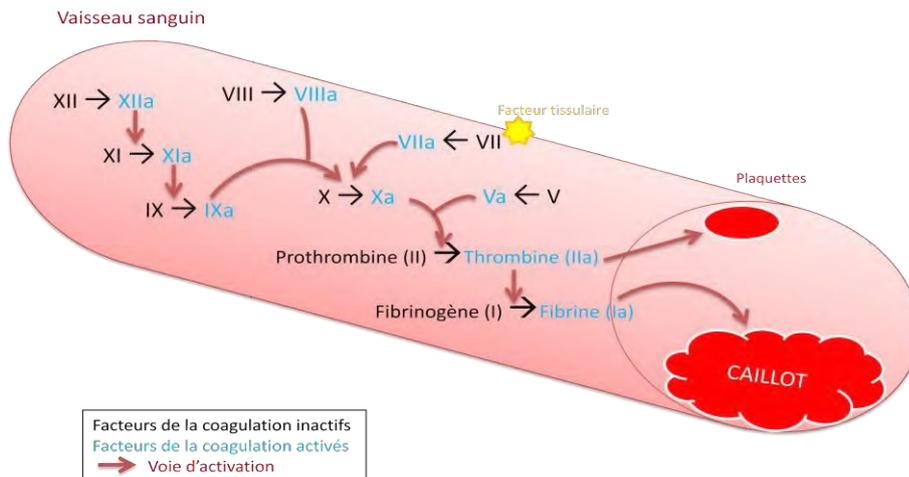


Figure 1 : Cascade des réactions enzymatiques de coagulation.

La thrombine ainsi générée, mais encore en faible quantité, va considérablement accélérer le phénomène de coagulation. En effet, la thrombine est une enzyme qui agit sur de nombreux substrats dont les pro-cofacteurs de la coagulation : les facteurs V et VIII. Parallèlement, elle va activer le facteur XI en XIa qui lui-même contribue à l'activation du facteur IX.

La thrombine est le plus puissant des agonistes plaquettaires. Cette activation des plaquettes provoque une déstabilisation membranaire qui aboutit à la production de microvésicules riches en phospholipides, mettant en évidence leur structure pro-coagulante.

La thrombine conduit donc aux deux éléments indispensables à sa formation, que sont les cofacteurs activés et une surface catalytique (les phospholipides). Formée enfin en grande quantité, la thrombine va transformer le fibrinogène soluble, dernier facteur de la coagulation en monomère de fibrine permettant la stabilisation de l'agrégat plaquettaire. Le caillot ainsi constitué, obstrue la brèche vasculaire.

Sans arrimage des complexes d'activation aux plaquettes (phospholipides), la réaction de coagulation serait beaucoup trop lente pour colmater la brèche. La concentration des activités enzymatiques permet une amplification exponentielle du signal moléculaire de départ pour aboutir à l'hémostase. (3)

# I Les antivitamines K

## I.1 L'historique des AVK

C'est fortuitement, dans les années 1920 aux Etats-Unis, qu'ont été découverts les anticoagulants oraux antivitamines K. En effet, de nombreuses hémorragies avaient été observées parmi un troupeau de bétails qui avait consommé du trèfle doux avarié (*Melilotus alba*). (4) Il faudra attendre 1939 pour que Karl Paul LINK et son équipe de l'université du Wisconsin identifie l'agent responsable : la 3,3'-diméthylène-(4-hydroxy)-coumarine ou dicoumarol. Il mettra également en évidence l'inhibition de l'action du dicoumarol par la vitamine K. Suite à la découverte de K.P. LINK, la warfarine sera pour la première fois synthétisée en 1948, mais d'abord utilisé comme raticide. (3) Son nom provient de la Wisconsin Alumni Research Foundation qui a financé les recherches de K.P. LINK et qui détient le brevet, suivi de la terminaison -arine pour son lien avec la coumarine. En 1954, la warfarine est enregistrée auprès de la FDA pour une utilisation clinique chez l'Homme. Elle est administrée avec succès, pour son efficacité supérieure au dicoumarol, au président américain Dwight EISENHOWER en 1955 à la suite de sa crise cardiaque. (3) La warfarine reste à ce jour la molécule la plus documentée des AVK. (3)

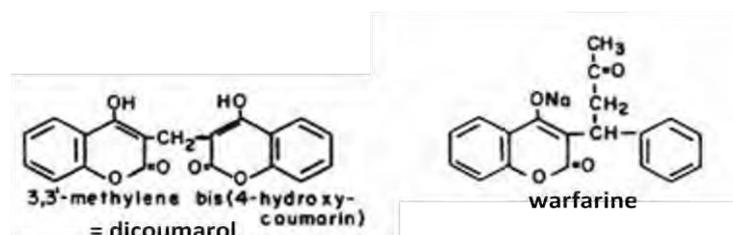


Figure 2 : Le dicoumarol et la warfarine.

La vitamine K fut découverte dans les années 1928 à 1930 par Henrik DAM un biochimiste danois. Il étudiait le rôle du cholestérol dans l'alimentation par l'observation des effets d'un régime pauvre en lipides sur des poulets. S'apercevant que ce régime provoquait la mort des poulets par hémorragie (même après une supplémentation en cholestérol de l'alimentation des poulets), il en déduisit qu'une autre substance, retirée de leur alimentation était responsable d'une action coagulante. Il découvrit ainsi la vitamine K, K pour « Koagulation » en allemand. (3)

En 1936, H. DAM isole la vitamine K à partir de la luzerne et c'est Edward DOISY qui la synthétisera en 1939. Ces deux scientifiques obtiendront le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 1943 pour leurs découvertes sur la vitamine K.

La vitamine K comporte une chaîne hydrophobe qui varie suivant son origine végétale (K1) ou bactérienne (K2). (3)

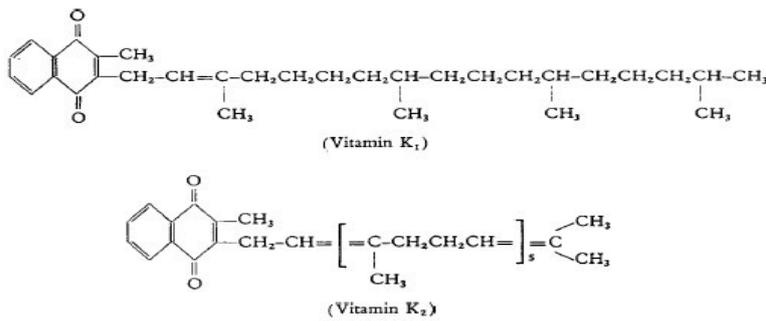


Figure 3 : La vitamine K1 et la vitamine K2.

## I.2 Les indications thérapeutiques des AVK

L'objectif de la prise en charge par un traitement AVK est la prévention de la formation et/ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie (5). Cette thrombose peut se manifester au niveau d'une veine, c'est la thrombose veineuse profonde, qui peut notamment se compliquer en embolie pulmonaire lorsque ce thrombus migre jusqu'à l'artère pulmonaire. Au niveau des artères, la thrombose affecte le cerveau lors d'accident vasculaire cérébral ischémique lié à une fibrillation auriculaire, ou le cœur lors d'angor et d'infarctus du myocarde. (3)

Les AVK sont donc utilisés dans:

- Les cardiopathies emboligènes, c'est-à-dire dans la prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires.
- Le traitement des thromboses veineuses profondes, de l'embolie pulmonaire et de la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.
- La prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme ou d'anévrisme ventriculaire, et en cas d'embolies systémiques récidivantes.
- La prévention des thromboses sur cathéter. (6)

Le traitement par AVK est donc majoritairement chronique (environ 80% des prescriptions). Ainsi plus de 50% des pathologies visées sont des cardiopathies de type arythmies, l'insuffisance cardiaque, les endocardites sur valve.

En ce qui concerne les traitements de courte durée, de 3 à 6 mois, il s'agit essentiellement de la prévention et du traitement des thrombophlébites et des embolies pulmonaires. (5)

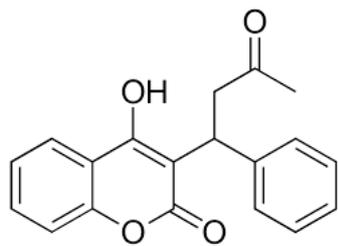
Le traitement par AVK est le plus souvent initié par un spécialiste, et c'est le médecin traitant qui réalise les adaptations posologiques. Lors de l'instauration d'un traitement AVK, il convient d'évaluer de façon individuelle le rapport bénéfice/risque non seulement vis-à-vis du risque thrombotique mais également du risque de complication hémorragique. Il est important de prendre en compte les fonctions cognitives du patient et le contexte psychologique et social, car ces traitements impliquent certaines contraintes, notamment la surveillance mensuelle de l'INR. (5)

L'évaluation du rapport bénéfice/risque devra être répétée régulièrement au cours du traitement. Si le rapport devient défavorable, il faut savoir arrêter un traitement AVK et opter pour une autre thérapeutique comme de l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM), de l'héparine non fractionnée (HNF) ou un antiagrégant plaquettaire. (7)

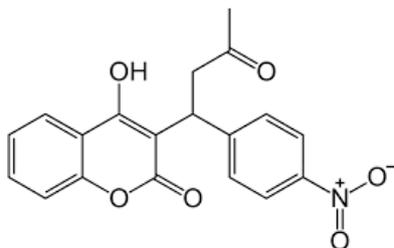
Actuellement, cinq spécialités d'AVK sont commercialisées en France :

<b>SPECIALITES</b>	<b>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE</b>	<b>PRESENTATION</b>
<b>SINTROM® 4mg</b> Commercialisé par NOVARTIS	Acénocoumarol	Boîte de 30 comprimés blancs quadrisécables
<b>MINI-SINTROM® 1MG</b> <i>Commercialisé par NOVARTIS</i>	Acénocoumarol	Boîte de 20 comprimés blancs quadrisécables
<b>COUMADINE® 2mg</b> <i>Commercialisé par BRISTOL-MYERSSQUIBB</i>	Warfarine	Boîte de 20 comprimés blancs bisécables
<b>COUMADINE® 5mg</b> <i>Commercialisé par BRISTOL-MYERSSQUIBB</i>	Warfarine	Boîte de 30 comprimés blancs bisécables
<b>PREVISCAN® 20mg</b> <i>Commercialisé par MERCK SERONO</i>	Fluindione	Boîte de 30 comprimés blancs quadrisécables

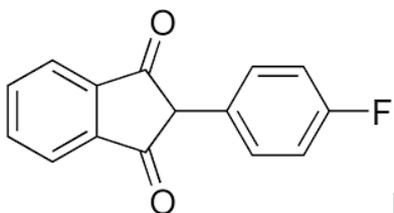
Tableau 1 : Les spécialités d'anticoagulants AVK (8)



Warfarine/Coumadine



Acénocoumarol/Sintron ou Mini-Sintron



Fluindione/Previscan

Figure 4 : La warfarine, l'acénocoumarol (ou 4'-nitro-warfarine) et la fluindione.

## I.3 Les propriétés pharmacologiques des AVK

### I.3.1 Les propriétés pharmacocinétiques

La warfarine et l'acénocoumarol existent sous forme racémique. Ainsi les spécialités COUMADINE®, SINTROM® et MINI-SINTROM® contiennent un mélange équivalent d'énantiomères R et S. Cette stéréo-isomérie influence les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AVK.

Ainsi l'action anticoagulante de l'énantiomère S de la warfarine est de 2 à 5 fois plus importante que celle de l'énantiomère R chez l'Homme. Quant à l'acénocoumarol, c'est l'énantiomère R qui possède une activité anticoagulante significativement plus élevée. La majorité des études ayant été faites sur la warfarine, peu de données sont disponibles concernant les propriétés de la fluindione. (3)

### **I.3.1.1 L'absorption**

L'administration des AVK se fait par voie orale avec un coefficient de biodisponibilité supérieur à 75%. Comme la vitamine K, ce sont des molécules liposolubles. L'absorption digestive des AVK s'effectue au niveau de l'estomac et du jéjunum. (8)

### **I.3.1.2 Le métabolisme**

Les AVK sont essentiellement métabolisés par l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450, pour laquelle des polymorphismes génétiques ont été décrits, puis minoritairement par les isoenzymes 1A2, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450.

Il existe une grande variabilité inter-individuelle des traitements AVK. Environ 40% de cette variabilité pourrait s'expliquer par la présence de polymorphismes sur le gène codant pour l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (les variants CYP2C9\*2 et CYP2C9\*3) et sur le gène codant pour la sous unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase (VKORC1). (3)

Chez les patients ayant un polymorphisme allélique du CYP2C9, qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes, il a été constaté que la dose d'entretien de warfarine était plus faible et que le risque d'anticoagulation excessive était accru. De même, pour l'acénocoumarol, une étude portant sur 7983 patients durant 7 ans a montré que ceux qui possédaient les variants alléliques CYP2C9\*2 et/ou CYP2C9\*3 avaient une activité réduite de cette enzyme et un risque de survenue d'hémorragies majeures significativement augmenté. (3)

Quant aux polymorphismes génétiques de la VKORC1, ils sont à l'origine d'une hypersensibilité et plus rarement d'une résistance aux traitements AVK. Les patients possédant ces variants alléliques nécessitent des doses réduites de warfarine. (3)

### **I.3.1.3 La distribution**

Le volume de distribution est faible, de l'ordre de 0,14 l/kg pour la warfarine et de 0,16-0,18 l/kg pour l'énantiomère R et 0,22-0,34 l/kg pour l'énantiomère S de l'acénocoumarol. En effet, ce volume est limité par la forte fixation protéique (environ 97%), réversible, de ces molécules à l'albumine. (8)

Il est à noter que les AVK ont un passage transplacentaire et un passage dans le lait maternel (sauf pour la warfarine, COUMADINE®). Il y a donc un risque d'avortement spontané et d'hémorragies fœtales. Les AVK ne seront utilisés au 1<sup>er</sup> et au 3<sup>ème</sup> trimestre que si les héparines ne peuvent être administrées. (8)

### **I.3.1.4 L'élimination**

La demi-vie (T1/2) des AVK varient selon la molécule utilisée de 8 à 45h :

<b>DCI</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Temps de demi-vie : T1/2 (en heure)</b>	<b>Durée d'action (en jours)</b>	<b>Délai d'action (en heures)</b>
Acénocoumarol	SINTROM® MINISINTROM®	8-9	2-3	24-28
Warfarine	COUMADINE®	35-45	3-5	36-72
Fluindione	PREVISCAN®	30	3-4	36-72

Tableau 2 : Demi-vie d'élimination, durée et délai d'action des AVK.

Du fait de sa courte demi-vie, l'acécoumarol devra être prescrit en 2 prises quotidiennes, matin et soir. En effet, il a été observé des variations significatives de au cours des 24 heures lors de prise unique. Les AVK a ½ vie longue (fluindione et warfarine) doivent être privilégiés à l'acécoumarol car ils permettent d'obtenir une action anticoagulante plus stable. (8)

L'équilibre du traitement par AVK demande entre 2 à 6 jours (environ 4 fois la demi-vie). En effet, il est fonction du délai d'action de l'anticoagulant choisi mais également de la demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant qui varie de 6 h (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). L'action anticoagulante des AVK dépend fortement de la diminution de la concentration de prothrombine dont la ½ vie est de 60 à 72h. (9) La chute précoce de la protéine C anticoagulante de demi-vie courte induite par des doses importantes d'AVK peut conduire à des thromboses ischémiques et des nécroses cutanées.

C'est pourquoi le traitement par AVK ne doit pas être débuté avec des doses de charge.

<b>Facteurs vitamine K dépendant</b>	<b>Temps de demi-vie</b>
<b>Facteurs procoagulants</b>	
Proconvertine (VII)	4h à 6h
Anti-hémophilique B (IX)	24h
Stuart (X)	48h à 72h
Prothrombine (II)	60h à 72h
<b>Facteurs anticoagulants</b>	
Protéine C	8h
Protéine S	30h

(3) Tableau 3 : Les demi-vies des facteurs vitamine K dépendant. (3)

### **I.3.1 Les propriétés pharmacodynamiques**

Les AVK sont des anticoagulants d'action différée qui agissent par inhibition de l'enzyme vitamine K époxyde réductase qui participe au cycle de la vitamine K dont dépend la  $\gamma$ -carboxylation hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendant (facteurs II, VII, IX et X respectivement prothrombine, proconvertine, antihémophilique B, Stuart ou PPBS).

En effet, l'inhibition de la régénération de la forme hydroquinone de la vitamine K à partir de sa forme époxyde, empêche la transformation ( $\gamma$ -carboxylation) des précurseurs peptidiques en facteurs pro-coagulants au niveau des hépatocytes. (10) Les AVK, de structure chimique voisine de celle de la vitamine K, vont entrer en compétition avec elle au niveau des sites de fixation de l'époxyde réductase. (3) En l'absence de cette  $\gamma$ -carboxylation, les précurseurs des facteurs PPBS vont être sécrétés, par les hépatocytes, sans aucun rôle pro-coagulant dans la circulation sanguine. (3)

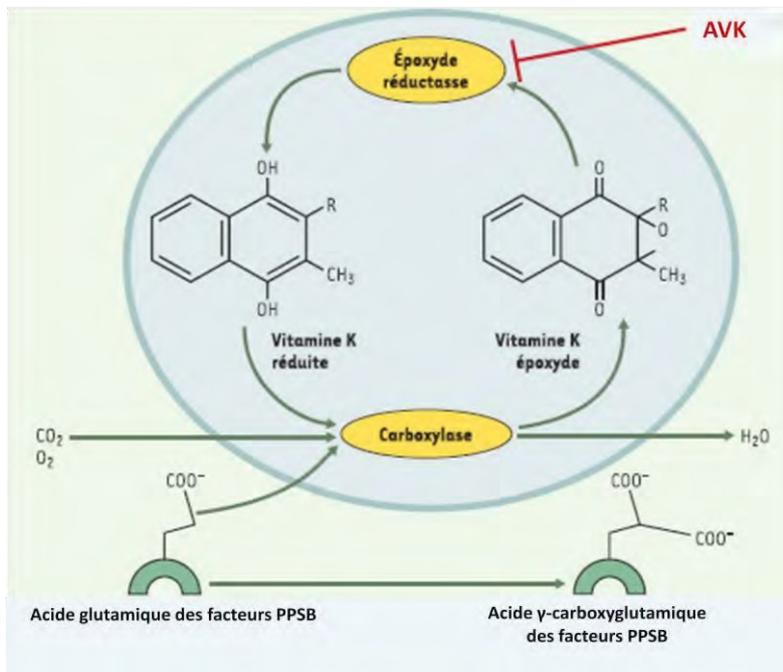


Figure 5 : Inhibition indirecte de la  $\gamma$ -carboxylation des facteurs de la coagulation par les AVK. (11)

Ce mode d'action indirect explique que le traitement anticoagulant soit la conséquence d'un équilibre entre des effets opposés :

- Au niveau de l'apport de vitamine K et de son absorption, qui dépend de l'alimentation, de la production endogène de vitamine K par les bactéries de la flore intestinale, de la sécrétion d'acides biliaires et de la vitesse du transit intestinal du patient.
- Au niveau de l'absorption de l'AVK qui dépend de l'état digestif du patient. Seule la fraction libre du médicament est active et elle dépend de la fraction liée aux protéines plasmatiques qui assurent son transport (albumine), elle-même variable.
- Au niveau de l'hépatocyte dont l'effet des AVK varie en fonction de la concentration intracellulaire en carboxylase, en enzymes du cycle de la vitamine K et de la synthèse des précurseurs des facteurs de la coagulation. (3)

Les AVK inhibent également la synthèse des protéines C et S, inhibiteurs physiologiques de la coagulation dépendant de la vitamine K. La diminution précoce et rapide de la protéine C en début de traitement par AVK, peut induire une hypercoagulabilité transitoire responsable de nécroses cutanées.

Par conséquent, en initiation de traitement, l'administration conjointe d'une héparinothérapie est justifiée. (3)

### I.3.2 La posologie et la durée de traitement

Lorsqu'un traitement anticoagulant est indiqué, il est d'abord débuté par héparine de manière à avoir une action rapide. Le traitement AVK est introduit dès le 1<sup>er</sup> ou au plus tard le 2<sup>ème</sup> jour. L'héparine ne pourra être arrêtée que si deux INR consécutifs à 24h d'intervalle sont dans la zone thérapeutique voulue. L'héparinothérapie est généralement maintenue au moins 5 jours.

La dose initiale d'AVK est expérimentale, en effet la posologie ne peut être qu'individuelle car elle doit prendre en compte la sensibilité individuelle du patient (régime alimentaire, production endogène de vitamine K, état digestif et intestinal...). (3)

Dénomination commune internationale	Spécialités pharmaceutiques	Forme galénique et dosage	Posologie
<b>Dérivés coumariniques</b>			
<i>Acécoumarol</i>	<i>SINTROM®</i>	<i>30 cp quadrisécables de 4mg</i>	<i>Dose initiale : 4mg/j puis paliers de 1 mg jusqu'à 1 à 8mg/j en 2 prises quotidiennes (matin et soir)</i>
	<i>MINISINTROM®</i>	<i>20 cp de 1 mg</i>	<i>Dose initiale : 4mg/j puis paliers de 1 mg jusqu'à 1 à 8mg/j en 2 prises quotidiennes (matin et soir)</i>
<i>Warfarine</i>	<i>COUMADINE®</i>	<i>20 cp sécables de 2 mg (cp rose) 30 cp sécables de 5mg (cp blanc)</i>	<i>Dose initiale : 4-5mg/j puis paliers de 1 mg jusqu'à 1 à 20mg/j en 1 prise quotidienne (moins de 10 mg dans 95% des cas)</i>
<b>Dérivés de l'indiane-dione</b>			
<i>Fluindione</i>	<i>PREVISCAN®</i>	<i>30 cp quadrisécables de 20 mg</i>	<i>Dose initiale : 20mg/j puis paliers de 5 mg jusqu'à 5 à 20mg/j en 1 prise quotidienne</i>

Tableau 4 : Posologie des Antivitamines K.

Aucune dose de charge ne doit être utilisée du fait du risque de thromboses ischémiques causées par la chute brutale des concentrations de protéine C. La dose administrée initialement, toujours probatoire et indépendante du poids, doit être le plus proche possible de la dose d'équilibre soit :

- 4 mg pour l'acénocoumarol : SINTROM® et MINISINTROM®,
- 5mg pour la warfarine : COUMADINE®,
- 20 mg pour la fluindione : PREVISCAN®.

L'ajustement thérapeutique se fera par paliers en fonction de l'AVK choisi et selon l'INR.

Pour la fluindione PREVISCAN® qui a une demi-vie longue (30 heures), une adaptation plus fine pourra être envisagée avec une posologie alternée sur 2 à 3 jours comme par exemple  $\frac{1}{2}$  comprimé soit 10 mg un jour et  $\frac{1}{4}$  de comprimé soit 5 mg le jour d'après puis de nouveau  $\frac{1}{2}$  comprimé le jour suivant, etc. (3)

Pour faciliter cette prise de quart de comprimé, le PREVISCAN® se présente sous forme de comprimés quadrisécables en forme de trèfle appelé « snap-tab ». Cette forme permet de couper le comprimé en 4 fractions égales par seule pression du pouce au centre de la face du côté des 4 pointes. (3)



Le MINI-SINTROM®I dosé à 1mg permet d'éviter de couper en quatre les comprimés de SINTROM®.

La posologie sera adaptée et la surveillance de l'INR ajustée lors :

- De la prise chez le sujet âgé de plus de 70 ans, la dose sera alors réduite de 25 à 50%, de même chez le patient pesant moins de 50kg.
- D'insuffisance hépatique modérée, car il y a une diminution du métabolisme des AVK mais également une altération de la synthèse des facteurs de la coagulation.
- D'hypoprotidémie,
- De pathologies infectieuses aiguës.

En cas d'insuffisance rénale sévère, il est déconseillé de prendre ces médicaments. Cependant, s'ils doivent être administrés, les doses initiales devront être plus faibles et la surveillance biologique (INR) plus rapprochée. (3)

Concernant le contrôle de l'INR, la première mesure est effectuée 48h (pour l'acénocoumarol) à 72h (pour la warfarine ou la fluindione) après la première administration. Ce premier contrôle permet de déceler une éventuelle hypersensibilité individuelle au médicament qui se traduit par une INR déjà supérieure à 2. Ceci peut faire craindre un surdosage à l'équilibre, il sera donc recommandé de réduire la posologie. Lors d'un changement de posologie, un premier contrôle sera effectué 2 à 4 jours après le nouveau dosage.

Les contrôles suivants seront répétés tous les 4 à 8 jours jusqu'à stabilisation de l'INR. (3)

La durée de traitement est fonction de la pathologie traitée. Cela peut varier d'un traitement de courte durée, 3 à 6 mois, pour prévenir et traiter une thrombophlébite ou une embolie pulmonaire ; à un traitement à vie pour une fibrillation auriculaire ou valvulopathies (cf tableau ci-après). (3)

Prevention des complications thromboemboliquee artérielles et veineuses des cardiopathie emboligène



Prevention des complications thromboembolique des infarctus du myocarde compliqués	
Thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène ...	Au moins 3 mois (la poursuite du traitement est discutée au cas par cas)
Contexte clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)	Minimum 3 mois A moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulation
-MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fractures des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)	3mois
-MTEV avec facteur de risque persistant majeur ( cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipidiques)	≥ 6mois, tant que le facteur persiste
-MTEV idiopatique	≥ 6mois

**Tableau 5 : Durée du traitement AVK en fonction de l'indication.**

En raison du temps de latence de plusieurs jours, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence. Quant à la réversibilité de l'action, elle dépend à la fois de la demi-vie d'élimination du médicament utilisé et de la vitesse de renouvellement des facteurs vitamine K dépendant. L'action anticoagulante peut persister 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement. L'arrêt d'un AVK à demi-vie courte entraîne une réversibilité d'action plus courte qu'avec un AVK à demi-vie longue. Mais ce point n'est pas un critère de choix en faveur des AVK à demi-vie courte car l'apport de vitamine K1 neutralise l'action des AVK.

Ces médicaments sont principalement éliminés dans les urines sous forme de métabolites et sous forme inchangée. (3)

De manière générale, le traitement AVK devrait être poursuivi jusqu'à ce que le risque thromboembolique soit écarté.

En cas d'oubli d'une dose d'AVK :

- Si l'oubli est inférieur à 8 heures, il est possible de prendre la dose habituelle.
- Si l'oubli dépasse les 8 heures, il est préférable de ne pas prendre la dose oubliée. Il ne faut en aucun cas doubler la dose pour compenser la dose manquée.

Le patient devra signaler cet oubli au laboratoire lors du prochain contrôle de l'INR et l'annoter dans son carnet de suivi.

## I.4 La surveillance biologique par l'INR (International Normalized Ratio)

La surveillance de l'activité anticoagulante des AVK est indispensable du fait de leur faible marge thérapeutique et de la grande variabilité interindividuelle de la posologie.

Le contrôle s'effectue via un test biologique, sensible au déficit de 3 des 4 facteurs vitamine K dépendants (facteurs II, VII et X): le temps de Quick (TQ) en seconde ou taux de prothrombine (TP) en %. Le temps de Quick est le temps qu'il faut à un plasma sanguin citraté pour coaguler en présence de thromboplastine calcique.

Pour un sujet normal, le TQ se situe autour de 11 à 13 secondes. Afin de déterminer le taux de prothrombine, on reporte le TQ du patient sur une droite de conversion : la droite de Thivolle. Cette droite est calculée par le laboratoire d'analyses en testant avec son réactif une succession de dilutions de plasma sanguin témoin. Le TP d'un sujet normal varie de 70 à 100%. (3)

Dans un souci de standardisation entre les méthodes et les réactifs, le résultat du temps de Quick est exprimé en INR (International Normalized Ratio). En effet, l'INR permet de pallier les variabilités du taux de prothrombine. qui change en fonction de la machine utilisée et donc en fonction du laboratoire d'analyses choisi. Les données du TP ne sont donc pas comparables si les contrôles effectués par le patient se font dans des laboratoires d'analyses différents.

L'INR est le rapport du temps de Quick du patient par le temps de Quick du témoin pondéré par l'indice de sensibilité internationale du réactif c'est-à-dire de la thromboplastine utilisée. Cet indice calibre la thromboplastine utilisée par rapport à la thromboplastine standard définie par l'Organisation mondiale de la Santé en 1983 afin de rendre les TQ comparables. (3)

$$\text{INR} \equiv \left[ \frac{\text{TQ}_{\text{patient}}}{\text{TQ}_{\text{témoin}}} \right]^{\text{ISI}}$$

<b>TQ<sub>patient</sub></b> : Temps de Quick mesuré pour le patient
<b>TQ<sub>témoin</sub></b> : Temps de Quick du sujet témoin
<b>ISI</b> : Indice de sensibilité internationale du réactif

Figure 6: Formule de calcul de l'INR.

L'INR, d'un sujet normal, est voisin de 1 (inférieur à 1,2).

L'INR, reflet du degré d'anticoagulation, est essentiel pour apprécier la dose optimale du traitement. Le contrôle de l'INR se fait à partir d'une prise de sang dans un laboratoire d'analyses médicales. L'interprétation de ces résultats et l'éventuelle adaptation posologique est réalisé par le médecin. Le premier contrôle de l'INR s'effectue dans les 48h qui suivent la première prise d'AVK afin de déceler une éventuelle hypersensibilité au médicament. Si l'INR est supérieur à 2 alors la posologie devra être réduite de manière à ne pas être en surdosage au moment de l'équilibre de l'AVK. Cet équilibre est atteint lorsque deux INR consécutifs, à 24h d'intervalle, sont dans la zone thérapeutique souhaitée. Des contrôles tous les 2 à 4 jours sont réalisés jusqu'à stabilisation de l'INR ensuite progressivement deux fois par semaine, une fois par semaine puis régulièrement une fois par mois, le matin afin de pouvoir réajuster la posologie le soir si nécessaire. (3)

Dans la plupart des indications des AVK, l'INR doit être compris entre 2 et 3 avec une valeur cible à 2,5. Concrètement cela se traduit par un temps de coagulation 2 à 3 fois plus long que celui d'une personne non traitée. Pour certaines indications, comme en cas de port de prothèses valvulaires, l'INR cible peut être de 3,7 avec un intervalle entre 3 et 4,5. Concernant la prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec des prothèses valvulaires mécaniques, la valeur de l'INR cible variera en fonction du type de prothèse et des facteurs de risque liés au patient :

Risques thrombopénique intrinsèque de la prothèse :	Facteurs de risque liés au patient*	
	Aucun	≥1
Faible : prothèse ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée	2.5	3
Elevé : prothèse d'ancienne génération, en particulier à bille	3.5	4
Moyen : toutes autres prothèses, y compris d'introduction récente	3	3.5

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

**Tableau 6 : Valeur cible de l'INR en fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient.** (5)

Tout changement dans le traitement médicamenteux du patient (ajout ou retrait de médicaments), toute maladie intercurrente, tout vomissement ou forte diarrhée ou autre événement qui pourrait déséquilibrer le traitement AVK, imposeront un contrôle de l'INR. Du fait du délai d'action des AVK, lors d'un changement de posologie, il faudra attendre 3 jours que le traitement s'équilibre pour contrôler l'INR.

Si le prélèvement sanguin est réalisé à domicile par un infirmier, il doit être transmis dans les 2 heures qui suivent au laboratoire. Il est recommandé de noter sur le prélèvement les coordonnées du médecin à prévenir au cas où le résultat de l'INR ne serait pas dans la zone thérapeutique. Les résultats sont transmis par le laboratoire au patient et au médecin traitant qui adaptera si nécessaire la posologie directement sur la prise du soir même et fixera la date du prochain contrôle d'INR. (3)

Il existe des dispositifs médicaux d'autocontrôle à domicile sur sang capillaire mais ils sont très peu utilisés en France. Au travers de ces dispositifs, deux méthodes de surveillance de l'INR sont possibles :

- La surveillance en automesure : Le patient réalise lui-même le contrôle de son INR à l'aide des bandelettes de test et du lecteur mais c'est le médecin qui adapte la posologie si nécessaire.
- La surveillance en autocontrôle : Le patient surveille seul son INR et ajuste lui-même, au besoin, la posologie du traitement en fonction des résultats.

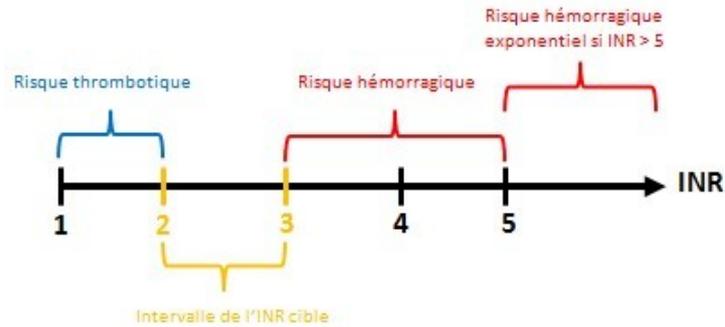
Les résultats obtenus par ces dispositifs d'auto-mesure se sont montrés aussi fiables que ceux provenant de laboratoires d'analyses médicales. De plus, on constate moins d'INR en dehors de la zone thérapeutique, moins d'effets indésirables de type hémorragique, moins d'incidents thrombo-emboliques majeurs et moins de décès, mais leur utilisation impose une éducation thérapeutique avisée du patient. (3)

En France, la Haute Autorité de Santé s'oppose à ce jour au remboursement de ces appareils chez l'adulte du fait du manque de formation des professionnels de santé à l'éducation thérapeutique du patient. Sans compter le fait que la répartition des laboratoires d'analyses médicales sur le territoire est suffisante pour assurer correctement le suivi des patients contrairement à d'autres pays (Allemagne, Canada, Finlande, etc.).

L'autorisation de commercialisation en France des appareils d'automesure d'INR est possible depuis l'arrêté paru au Journal Officiel du 24 Juin 2008. Le Coagucheck®XS est le seul appareil ayant un remboursement prévu par la sécurité sociale chez les patients de moins de 18 ans traités au long cours par AVK. (3)

## **I.5 Les effets indésirables**

Les effets indésirables de type hémorragique sont indissociables du traitement AVK en lui-même puisqu'ils dérivent directement du mode d'action de celui-ci. Ce risque d'hémorragies est constant mais il est plus important dans les trois premiers mois de traitement et augmente avec la durée de traitement. On admet un risque hémorragique pour un INR supérieur à 3. Si l'INR dépasse 5, alors le risque hémorragique augmente de manière exponentielle. (10)



**Figure 7 : Echelle des risques hémorragiques en fonction des valeurs de l'INR (3)**

(exemple d'une zone thérapeutique entre 2 et 3).

En cas de sous-dosage c'est-à-dire pour un INR inférieur à 2, il existe un risque thrombotique non négligeable. Cela se traduit par la formation d'un caillot, généralement au niveau des membres inférieurs qui pourra conduire à une embolie pulmonaire.

On peut classer les manifestations hémorragiques selon leur gravité :

- Hémorragies fatales
- Hémorragies graves ou majeures :
  - Localisation qui engage le pronostic vital ou fonctionnel : intracrânienne, intraoculaire, rétropéritonéale, hématome musculaire profond avec syndrome des loges.
  - Hémorragie importante : perte de 2 points d'hémoglobine ou réclamant une transfusion de culots globulaires ou avec retentissement hémodynamique (PAS (Pression artérielle systolique) (<90mmHg, PAM (Pression artérielle moyenne) (<65mmHg, oligurie)
  - Hémorragie non contrôlable par les moyens usuels et nécessitant un geste hémostatique invasif urgent (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie). (3)
- Hémorragies bénignes : toute autre manifestation hémorragique.

Les effets indésirables de type hémorragique peuvent se manifester dans plusieurs situations. On retrouve alors :

- Des hémorragies pouvant être dues à un surdosage.

- Des hémorragies liées à une lésion préexistante pouvant saigner.
- Des hémorragies dues à des facteurs intrinsèques du patient, tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'insuffisance hépatique ou l'insuffisance rénale grave, l'alimentation appauvrie en vitamine K. (3)

Les surdosages constituent une situation fréquente, ils sont asymptomatiques dans 15 à 30% des cas. (5) En cas de surdosage ou d'hémorragie bénigne, la prise en charge ambulatoire est à privilégier et il est recommandé de suivre les mesures correctives suivantes :

INR mesuré	Mesures correctrices	
INR < 4	INR cible = 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre entre 2,5 et 3,5 ou 3 et 4,5)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pas de saut de prise</li> <li>•Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Saut d'une prise</li> <li>•Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pas de saut de prise</li> <li>•Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Arrêt du traitement par AVK</li> <li>•1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) GRADE A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Saut d'une prise</li> <li>•Avis d'un spécialiste est recommandé pour un éventuel traitement par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Arrêt du traitement par AVK</li> <li>•5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) GRADE A</li> </ul>	Avis d'un spécialiste sans délai ou hospitalisation

Tableau 7 : Mesures correctives recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible (3)

^

Dans tous les cas, la cause du surdosage devra être recherchée et prise en compte. L'INR sera alors de nouveau contrôlé le lendemain et s'il est encore supérieur à la zone

thérapeutique, les mesures correctives ci-dessus demeurent valables et doivent être reconduites. (3)

En cas d'hémorragie grave nécessitant une prise en charge hospitalière ou INR supérieur à 9, un antidote doit être administré : vitamine K per os (10 mg) ou en intraveineuse (1mg en IV lente) voire un concentré de complexe prothrombinique en intraveineuse ou aussi appelé PPBS (Prothrombine, Proconvertine, (facteur) Stuart, (facteur antihémophilique) B) (KASKADIL®, OCTAPLEX®) voire une transfusion (plasma frais congelé PFC) . (8)

Cette dernière solution engendre un risque accru de thrombose et rend impossible l'équilibration du traitement AVK pendant plusieurs jours. Le but de ces actions est de restaurer très rapidement une hémostase normale c'est-à-dire obtenir un INR < 1,5. (cf figure 8).

La cause du saignement doit systématiquement être recherchée. Le traitement AVK sera repris dans un délai qui sera fonction à la fois du risque de récurrence hémorragique et de l'indication initiale. Un traitement par héparine non fractionnée (HNF) ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative sera administré jusqu'à l'équilibre.

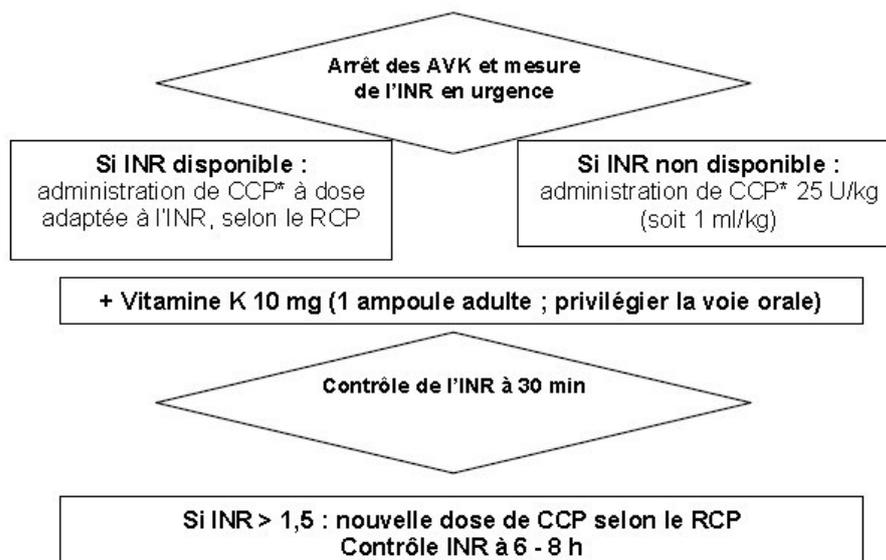


Figure 8: Schéma de prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (objectif : INR<1,5). (3)

Les AVK sont responsables d'autres effets indésirables, tels que :

- des manifestations immunoallergiques avec les indanediones (Fluindione, PREVISCAN®). Elles sont non dose-dépendantes, rares (0,2 à 2%) mais parfois létales. Différents symptômes peuvent apparaître : asthénie, éruptions cutanées, fièvre, leucopénie ou aplasie médullaire, néphrite tubulo-interstitielle avec anurie,

myocardite et rares cas d'hépatite. (8) Ces réactions sont réversibles à l'arrêt du traitement mais contre-indiquent la réintroduction de cette famille chimique.

Compte tenu du risque de réactions immuno-allergiques auquel expose la fluindione, plus élevé qu'avec les AVK coumariniques, son utilisation est désormais restreinte au seul renouvellement du traitement des patients déjà bien équilibrés par fluindione. (12)

- des diarrhées.
- des gastralgies, nausées, vomissements, urticaire, alopecie, nécroses cutanées localisées (comme des ulcérations buccales sous acénocoumarol, SINTROM® et MINISINTROM®) propres à la classe des coumariniques. Ces réactions sont réversibles à l'arrêt du traitement mais contre-indiquent la réintroduction de cette famille chimique.

des nécroses cutanées survenant entre le 3<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> jour, par thromboses capillaires, exceptionnelles, causées par de microthrombi dus à une résistance génétique (déficit congénital en protéine C) ou à un déficit en protéine S ou qui pourraient être provoqués par un état d'hypercoagulation paradoxale dû à la diminution rapide du taux de protéine C en début de traitement. L'administration d'anticoagulant par voie parentérale en début de traitement vise à prévenir la chute brutale de la concentration en protéine C (3)

### **I.6.3 Un autre AVK : La Phénprocoumone**

Non commercialisée en France, la phénprocoumone (commercialisée sous les marques Marcoumar, Marcumar et Falithrom) est un dérivé de la coumarine.

La phénprocoumone est utilisée pour la prophylaxie et le traitement des maladies thromboemboliques comme les thromboses et les embolies pulmonaires. Elle est l'AVK standard en Allemagne. (13)

# II Les anticoagulants d'action directe : AOD

## II.1 Histoire des AOD/NACO

Face à la iatrogénie importante provoquée par les anticoagulants oraux de type antivitamine K (AVK), de nouveaux anticoagulants ont été mis sur le marché français depuis 2008. Initialement dénommés « nouveaux anticoagulants oraux » (NACO) et aujourd'hui « anticoagulants oraux directs » (AOD), ces médicaments sont des inhibiteurs directs de facteurs de coagulations. L'arrivée de ces anticoagulants oraux directs (AOD) a changé le paysage des médicaments antithrombotiques. Ces médicaments ont l'avantage d'être administrés par voie orale et ne nécessitent pas de surveillance biologique. (1)

## II.2 Indications des AOD

L'objectif de la prise en charge par un traitement AOD est la prévention de la formation et/ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie.

Cette thrombose peut se manifester au niveau d'une veine, c'est la thrombose veineuse profonde (TVP) qui peut se compliquer en embolie pulmonaire lorsque ce thrombus migre jusqu'à l'artère pulmonaire.

Au niveau des artères, la thrombose affecte le cerveau lors d'accident vasculaire cérébral ischémique lié à une fibrillation auriculaire, ou le cœur lors d'angor et d'infarctus du myocarde.

Les AOD sont donc utilisés dans :

- la prévention des évènements thromboemboliques chez l'adulte
- la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique
- le traitement curatif de la TVP et de l'embolie pulmonaire et prévention des récives (1)

## II.3 propriété pharmacocinétique

### II.3.1 Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.

En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66 %. Lorsque les comprimés de 20 mg de Rivaroxaban ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39 % de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. (8)

La biodisponibilité absolue de l'apixaban est d'environ 50 % pour des doses allant jusqu'à 10 mg. L'apixaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) sont obtenues 3 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C<sub>max</sub> de l'apixaban à une dose de 10 mg. L'apixaban peut être pris pendant ou en dehors des repas. (8)

La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6,5 % après administration orale de. La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic. (8)

### II.3.2 Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez les adultes est élevé, environ 92 % à 95 % pour le rivaroxaban, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le V<sub>d</sub> est d'environ 50 litres. (8)

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87 % pour l'apixaban. Le volume de distribution (V<sub>d</sub>) est d'environ 21 litres. (8)

La liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines est faible (34-35 %) et indépendante de la concentration. Avec 60 à 70 litres, le volume de distribution du dabigatran excède le volume total de l'eau corporelle, indiquant une distribution tissulaire modérée de dabigatran. (8)

### II.3.3 Métabolisation

Chez les adultes, sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active. (8)

La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. (8)

Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation.

Les voies d'élimination de l'apixaban sont multiples. Environ 25 % de la dose administrée chez l'homme est retrouvée sous forme de métabolites, la majorité étant retrouvée dans les selles. (8)

L'excrétion rénale de l'apixaban compte pour environ 27 % de la clairance totale. Une contribution supplémentaire des excrétions biliaire et intestinale directe ont été observées respectivement dans les études cliniques et non cliniques. (8)

Le dabigatran est principalement éliminée par voie urinaire (85 %)  
Le dabigatran est sujet à une conjugaison formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs (8)

### II.3.4 Demi-vie (8)

Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intra-veineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées. (8)

La clairance totale de l'apixaban est d'environ 3,3 L/h et sa demi-vie est d'environ 12 heures (8)

Les concentrations plasmatiques du dabigatran ont diminué de façon biexponentielle, avec une demi-vie terminale moyenne de 11 heures (8)

## II.4 Posologie et durée de traitement

Recommandations posologiques pour la prévention des AVC/ES(l'embolie systémique) liés à la FA, de THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE et d'EP du Apixaban

Recommandation posologique	
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	300 mg de dabigatran, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour
Traitement et prévention des récurrences des Thrombose veineuse profonde et des EP(embolie pulmonaire), chez l'adulte	300 mg de dabigatran, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours
<u>Réduction posologique recommandée</u>	
Patients âgés de 80 ans ou plus	220 mg de dabigatran par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour
Patients traités de façon concomitante par du vérapamil	
<u>Réduction posologique à envisager</u>	
Patients âgés de 75 à 80 ans	La dose quotidienne de dabigatran de 300 mg ou 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement
Patients présentant une insuffisance rénale modérée (CICr 30-50 mL/min)	
Patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien	
Autres patients présentant un risque augmenté de saignement	

Tableau 8 : posologie du dabigatran (1)

Pour le Rivaroxaban la durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement

	<b>Période de traitement</b>	<b>Posologie</b>	<b>Dose quotidienne totale</b>
Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	Jours 1-21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les Thrombose veineuse profonde et les EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

Tableau 9 : posologie du rivaroxaban

(1)

	<b>Schéma d'administration</b>	<b>Dose maximale quotidienne</b>
Traitement de la TVP ou de l'EP	10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours	20 mg
	suivis de 5 mg deux fois par jour	10 mg
Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une Thrombose veineuse profonde ou une EP	2,5 mg deux fois par jour	5 mg

Tableau 10 : posologie du rivaroxaban

(8)

## **.5 Effets indésirables**

Rivaroxaban

anémie, sensations vertigineuses, céphalées, Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale), hypotension, hématomes, épistaxis, hémoptysie, gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation, diarrhée, vomissements, élévation des transaminases, prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, douleur des extrémités, hémorragie du tractus

urogénital (dont hématurie et ménorragie), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique), fièvre, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (8)

#### Apixaban

anémie, thrombocytopénie, hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale), hémorragie, hématome, hypotension (y compris hypotension procédurale), épistaxis, nausées, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie buccale, hémorragie rectale, saignement gingival, élévation de la gamma-glutamyltransférase, élévation de l'alanine aminotransférase, éruption cutanée, hématurie, hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale, contusion (8)

#### Dabigatran

anémie, diminution de l'hémoglobine, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, douleurs abdominales, dyspepsie, hémorragie rectale, anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique, hémorragie cutanée (8)

## II.6 Présentation des spécialités

Apixaban, édoxaban (non commercialisé en France) et rivaroxaban sont des anticoagulants oraux directs, inhibiteurs du facteur Xa, d'où le segment-clé xaban dans leur dénomination commune internationale (DCI).

Ils sont autorisés en prévention ou en traitement des thromboses dans diverses situations médicales ou chirurgicales. Comme tous les anticoagulants, leur principal effet indésirable est le risque d'hémorragies parfois graves, voire mortelles. Un manque d'efficacité expose au contraire à un risque de thromboses. Leur maniement est délicat. En 2022, il n'existe pas de test biologique réalisable en routine pour quantifier leur effet anticoagulant. Cet effet apparaît en 2 heures à 4 heures. Leur demi-vie d'élimination plasmatique est de l'ordre d'une douzaine d'heures. Cette durée d'effet relativement courte est un avantage en cas de surdose ou d'hémorragie, mais c'est un inconvénient en cas de sous-dose ou d'oubli de prise (14)

### II.6.1 Dabigatran

« Nouvel » anticoagulant par voie orale amené à remplacer les HBPM dans la prévention d'ETE (événement thromboembolique veineux) post-chirurgical, et à terme, à remplacer les AVK dans l'anticoagulation au long cours. (14)

Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine (facteur II) (8)

L'efficacité est comparable aux héparines et aux AVK, cependant ils sont plus stables que les AVK, avec moins d'interactions et avec une marge thérapeutique plus confortable.

Il n'y a pas de surveillance biologique nécessaire, mis à part de temps en temps contrôler la fonction rénale. (14)

Posologie journalière fixe :

- 2 x 110 mg en post-chirurgical, prévention ETEV en FA.
- 2 x 150 mg en traitement ETEV/AVC/IDM et prévention des récurrences.

Posologie à adapter pour les poids extrêmes et chez l'IR.

## II.6.2 Rivaroxaban

Le profil pharmacologique est peu différent du dabigatran car il y a une excrétion principalement rénale (donc même adaptation). Il n'y a toujours pas de contrôle biologique en routine.

Posologies :

- 10 mg en une prise en post-chirurgie
- 15 mg x2 en traitement Thrombose veineuse profonde
- 20 mg en une prise en prévention des récurrences EP/TVP
- et prévention IDM/AVC en FA.

Posologie à adapter pour les poids extrêmes et chez l'insuffisant rénal. (14)

Posologies recommandées au cours des 4 premières semaines de traitement d'une THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ou d'une Embolie pulmonaire:

	posologie	Dose quotidienne maximale
De J1 à J21	15mg 2x/jour	30mg
J22 et suivants	20mg 1x/jour	20mg

(8)

Le rivaroxaban a fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance par l'ANSM de 2009 à 2015. 2 989 cas d'effets indésirables graves ont été enregistrés.

1 911 cas (64 %) étaient des hémorragies, dont 1 131 qualifiées de majeures, touchant surtout l'appareil digestif ou le système nerveux central. Parmi les 548 cas de thromboses,

360 étaient graves : thromboses veineuses, embolies pulmonaires, accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, etc. 324 patients sont morts, dont 250 à la suite d'hémorragies. (15)

### II.6.3 Apixaban

Différence : élimination mixte hépatique et rénale (plus souple par rapport à l'insuffisance rénale éventuelle des patients).\_(14)

il n'y a pas de contrôle biologique ni d'antidote.

Posologies :

- 2 x 2,5mg en post chir
- 2 x 5mg en prévention lors de FA
- 2 x 10 mg pendant 7 jours puis 2 x 5 mg lors des traitements ETEV et pour la prévention de leurs récurrences. (15)

Un essai randomisé, en double aveugle et avec double placebo, a comparé apixaban (5 mg 2 fois par jour ) versus warfarine (l'antivitamine K de référence) à dose ajustée pour obtenir un INR compris entre 2 et 3 . Cet essai a inclus 18 201 patients en fibrillation auriculaire et avec un risque thrombotique modéré ou important. Selon le compte rendu publié dans le New England Journal of Medicine, après un suivi médian de 1,8 an, la mortalité globale a été de 3,5 % par an avec l'apixaban, versus 3,9 % par an avec la warfarine ( $p = 0,047$ ). (15) L'incidence annuelle des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques a été réduite de manière statistiquement significative avec l'apixaban (1,3 % versus 1,6 %), ainsi que celle des hémorragies (2,1 % versus 3,1 %) (16). L'incidence des effets indésirables a été similaire avec les deux médicaments : environ 82 % des patients. Il en a été de même pour les effets indésirables graves (environ 26 %). Un autre essai , randomisé, en double aveugle et avec double placebo, a comparé apixaban (5 mg 2 fois par jour) versus aspirine (80 mg à 325 mg par jour) . (15) Cet essai a inclus 5 599 patients en fibrillation auriculaire et exposés à un risque thrombotique faible à important, en échec avéré ou très probable d'un antivitamine K. L'essai a été arrêté prématurément après qu'une analyse intermédiaire prévue au protocole a montré que, par rapport à l'aspirine, l'apixaban a réduit de manière statistiquement significative l'incidence annuelle des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques (1,6 % versus 3,7 %), sans augmenter celle des hémorragies (environ 1,3 %). La mortalité globale a été de 3,5 % par an dans le groupe apixaban, versus 4,4 % par an dans le groupe aspirine (absence de différence statistiquement significative  $p = 0,07$ ) (17)

L'apixaban a fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance par l'ANSM de 2012 à 2017. Sur les 1 296 cas d'effets indésirables graves enregistrés, 60 % étaient des hémorragies, touchant

surtout le système nerveux central ou l'appareil digestif. 149 patients sont morts, dont 115 à la suite d'hémorragies (15)

En prévention des accidents thromboemboliques veineux, la balance bénéfices-risques des anti-coagulants anti-facteur Xa n'est pas plus favorable que celles des héparines ou de la warfarine. (18)

## II.6.4 édoxaban

LIXIANA · 15 mg, 30 mg, ou 60 mg d'édoxaban

Anticoagulant ; inhibiteur du facteur Xa

Non commercialisé en France

Indications :

« – Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (...) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq$  75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ;  
– Traitement de la thrombose veineuse profonde (thrombose veineuse profonde) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de thrombose veineuse profonde et d'EP chez les patients adultes (...) ». [AMM européenne centralisée]

Posologie :

– Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique : 60 mg en une prise par jour. Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'EP et prévention de leurs récurrences : 60 mg en une prise par jour, après un traitement initial par anticoagulant injectable pendant au moins 5 jours. (19)

## II.7 Les antidotes

Les antidotes des AOD sont uniquement disponibles à l'hôpital

On retrouve un antidote du dabigatran : l'idarucizumab commercialisé en France. C'est un fragment d'anticorps spécifique du dabigatran

L'antidote des AOD à activité anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) est l'andexanet alfa, c'est un facteur Xa recombinant modifié. Il est autorisé depuis avril 2019 pour les patients présentant des saignements potentiellement mortels ou incontrôlés. A cette date, ce médicament n'est pas disponible en France et aucune évaluation n'a été réalisée (20)

# III. Les entretiens pharmaceutiques

## III.1 Principes généraux

### III.1.1 La convention nationale

La Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine a été signée le 4 avril 2012 entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens : la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France, l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine et l'Union nationale des pharmacies de France. (21) Publiée au Journal officiel du 6 mai 2012, la convention est entrée en vigueur le 7 mai 2012. L'Union nationale des organismes complémentaires d'assurance maladie a également fait part de son adhésion à la convention le 16 mai 2012.

Elle marque une véritable évolution du métier de pharmacien avec « l'ambition de revaloriser son rôle en santé publique et de faire progresser la santé ». ( 21)

Cette reconnaissance du rôle du pharmacien se traduit par la création de modes de rémunération diversifiés portant notamment sur des engagements individualisés de qualité, d'efficacité et de modernisation

L'avenant 8 à la convention nationale a été signé entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam), la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) et l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO). Publié au Journal officiel le 28/06/2016, il est entré en vigueur le 29/06/2016. (21)

Cet avenant promeut un certain nombre d'évolutions pour les dispositifs d'accompagnements toutes thématiques confondues, et fixe les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous anticoagulants oraux d'action directe (AOD), second volet de l'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux, conformément aux dispositions de l'article 28.1 de la convention nationale. (21)

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

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

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

- la posologie, y compris la posologie maximale pour les médicaments à prise modulable ou à posologie non précisée sur l'ordonnance (antalgiques par exemple) ;
- la durée de traitement ;
- les précautions d'emploi ;
- les informations nécessaires au bon usage du médicament ou du dispositif médical délivré ;
- les informations nécessaires lors de la substitution d'un médicament générique à un princeps ;
- les éventuelles précautions particulières à prendre ainsi que tout renseignement utile à la bonne compréhension du traitement par le patient ;
- les analyses biologiques indispensables à l'initiation, à la surveillance et à la poursuite de certains traitements. (21)

Les partenaires conventionnels ont voulu renforcer l'évaluation des points faibles et des points forts de l'adhésion au traitement par le patient, afin d'améliorer l'observance. Le pharmacien doit donc s'adapter au besoin d'accompagnement du patient : tout en explicitant au patient l'intérêt global de l'accompagnement sur ses différents aspects, il convient de discerner, pour chaque patient, les thèmes sur lesquels l'accompagnement devra porter, dans un objectif d'optimisation du suivi.

L'avenant n° 11 décline ainsi l'entretien pharmaceutique en entretien d'évaluation et en entretien thématique. (21)

Outre le recueil des informations générales relatives au patient, l'entretien d'évaluation doit permettre d'identifier le ou les axes d'accompagnement à mettre en œuvre pour un patient donné et, ainsi, de mieux cibler les notions devant prioritairement être abordées dans le cadre des entretiens thématiques. Parmi ces axes, le suivi de l'observance demeure l'un des piliers de l'accompagnement des patients.

Le pharmacien s'engage à assurer la confidentialité de l'entretien (article 8). Il doit ainsi prévoir dans son officine un espace de confidentialité où il peut recevoir isolément les patients. Cet espace est réputé adapté dès lors qu'il permet un dialogue entre le pharmacien et le patient en toute confidentialité. (21)

Il s'engage également à respecter les principes suivants (article 10.1) :

- le pharmacien doit obtenir le consentement éclairé de l'assuré sur son intégration dans le dispositif d'accompagnement et s'interdire d'établir un diagnostic ;
- le pharmacien doit s'abstenir d'utiliser tout support publicitaire qui ferait référence à la rémunération qu'il perçoit de l'assurance maladie pour assurer la mise en œuvre de l'accompagnement ;

- continuité de service de l'officine : le pharmacien doit veiller à garantir l'exercice personnel de sa profession. L'organisation de son officine doit ainsi lui permettre à la fois d'accomplir ses actes professionnels ou d'en surveiller attentivement l'exécution et d'assurer l'accompagnement des patients. (21)

Pour être éligible au paiement de la ROSP tous accompagnements confondus, outre les conditions tenant à la chronicité du traitement sur au moins 6 mois, le pharmacien doit réaliser dans l'année civile de référence un entretien d'évaluation et deux entretiens thématiques la 1<sup>re</sup> année et au moins 2 entretiens thématiques les années suivantes.

Des dérogations sont prévues : décès du patient, et adhésion au second semestre de l'année de référence, situations dans lesquelles un entretien d'évaluation et un entretien thématique la première année, et un entretien thématique les années suivantes, sont acceptés).

La rémunération perçue est de 50 € par patient la première année et 30 € les années suivantes.

Il est recommandé de recueillir la signature du patient sur le bulletin d'adhésion afin d'attester de façon certaine du recueil du son consentement. (21)

### III.1.2 Les entretiens AVK et AOD

Les partenaires conventionnels ont décidé d'accompagner les patients chroniques en privilégiant la prévention des risques iatrogéniques par la mise en place d'un accompagnement des patients sous anticoagulants oraux -ACO- (classe thérapeutique qui regroupe les antivitamines K -AVK- et les anticoagulants oraux d'action directe -AOD).

Plus d'un million de patients sont traités chaque année par anticoagulant oraux. Ces médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitent une surveillance renforcée en raison du risque hémorragique ou thrombotique élevé qu'ils peuvent induire chez les patients dont l'âge moyen est de 73 ans. Outre la nécessité de s'assurer de la bonne observance du traitement par les patients concernés, les parties signataires de l'avenant n° 8 « considèrent que l'absence de suivi biologique du patient sous AOD appelle à une vigilance renforcée sur les risques induits, notamment pour les patients fragilisés et sur les signes évocateurs de surdosage ou sous dosage » (article 28.1.1). (21)

Les conditions d'intégration des patients sous AOD ou AVK dans le dispositif d'accompagnement sont similaires : seuls les patients majeurs, chroniques sous traitement « pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois », sont éligibles à l'accompagnement. (21)

L'article 28.1.2 de la convention nationale précise que l'implication du pharmacien, en lien avec le médecin traitant, est de nature à améliorer l'observance des patients et à mieux prévenir les risques iatrogéniques liés au traitement. Ainsi, l'accompagnement des patients sous AVK ou AOD passe par :

- la réalisation d'un entretien d'évaluation la première année avec pour objectif d'apprécier l'adhésion du patient au traitement qui lui a été prescrit. Le bilan de cet entretien doit permettre au pharmacien d'identifier le ou les axes d'accompagnement à mettre en œuvre pour un patient donné et, ainsi, de mieux cibler les notions devant prioritairement être abordées ;
- la réalisation d'entretiens thématiques sélectionnés sur la base du besoin de suivi identifié pour un patient donné et mis en œuvre selon les modalités définies dans les supports d'accompagnement conventionnels ;
- son appréciation, sur la durée de l'accompagnement, du degré de suivi à mettre en place en fonction des patients selon des modalités définies dans les supports d'accompagnement ;
- en cas de besoin, la prise de contact avec le prescripteur avec l'accord du patient, par échange téléphonique ou par le biais de la messagerie sécurisée de santé ;
- l'inclusion dans le dossier médical partagé, dès lors que celui-ci est ouvert et accessible, des conclusions de l'accompagnement du patient ;

- la surveillance des signes évocateurs de surdosage ou sous-dosage et, notamment le suivi renforcée des patients dont le poids est inférieur à 60 kg. (21)

Des supports d'accompagnement validés par la Haute Autorité de santé (HAS) sont fournis par l'Assurance Maladie :

- un guide d'accompagnement, support pédagogique à destination du pharmacien, qui constitue un référentiel pour mener à bien l'entretien et assurer un accompagnement optimal ;
- une fiche de suivi de l'entretien qui constitue un support d'échange avec le patient et permet d'assurer la traçabilité et le suivi de ces entretiens. Le pharmacien tient cette fiche à la disposition du service du contrôle médical. (21)

Pour les anticoagulants oraux, comme pour l'ensemble des médicaments, la moitié des effets indésirables graves serait évitable . (22)

### **III.2 Intérêt de entretien AVK/AOD (22)**

Les anticoagulants oraux sont des médicaments efficaces dans le traitement et la prévention d'affections thromboemboliques graves parfois mortelles (embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ischémique, etc.).

Cependant leur marge thérapeutique est étroite, entre sous-dose inefficace et surdose dangereuse. Leur balance bénéfices-risques est sensible à de très nombreux facteurs, et n'est favorable qu'à la condition d'une gestion et d'une surveillance attentives du traitement médicamenteux.

Dans les années 2010, les hémorragies sous anti-vitamine K (AVK) étaient, en France, la première cause d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux, avec environ 6 000 morts par an. Commercialisés depuis des décennies, les anti-vitamine K sont très majoritairement cités dans les études publiées, principalement en raison du risque d'hémorragie. (22)

Les anticoagulants oraux directs (AOD), commercialisés depuis le début des années 2010, sont de plus en plus prescrits car promus comme étant d'utilisation plus confortable pour les patients que les antivitamine K. Mais ils exposent aussi à des hémorragies graves. (22)

Divers facteurs favorisant les effets indésirables des anticoagulants oraux ont été identifiés par des études épidémiologiques et, de ce fait, plusieurs voies d'amélioration des pratiques sont possibles.

Parmi les facteurs favorisant les la survenue d'effets indésirables :

- absence de communication écrite entre soignants et patients, notamment concernant les risques d'effets indésirables ou des consignes d'utilisation ;
- absence de communication écrite entre soignants ;
- difficulté d'accès au dossier du patient, en particulier à domicile ;
- transmission orale par téléphone des modifications des posologies.
- fragilité particulière des patients et environnement inadapté : L'altération de l'état de santé des patients (grand âge, polymédication, facteurs de risque de chutes, troubles cognitifs, etc.), leur manque d'autonomie, et pour certains leurs conditions de vie (notamment un isolement social) sont d'autres facteurs favorisant la survenue d'effets indésirables graves des anticoagulants oraux comme de tous les médicaments en général .
- manque de réévaluation et de surveillance des traitements. Une surveillance insuffisante des traitements, une certaine routine dans les soins ou un manque de réévaluation de la situation clinique du patient ou de la pertinence de poursuivre l'anticoagulant sont d'autres facteurs de risque d'effets indésirables.

Pour un soignant, il semble souvent difficile de remettre en cause la prescription ou le conseil d'un autre professionnel de santé, notamment d'un médecin spécialiste. (21)

Pourtant, il est nécessaire de réévaluer régulièrement la balance bénéfices-risques du traitement anti coagulant oral. Celle-ci dépend de multiples éléments :

- les propriétés du médicament, dont son profil d'effets indésirables et les risques d'interactions médicamenteuses ;
- le motif du traitement et donc d'une part le niveau de risque thrombotique que l'on cherche à prévenir et d'autre part le niveau d'anticoagulation visé ;
- la situation clinique spécifique du patient, et en particulier les facteurs de risque de complications hémorragiques ;
- le degré d'autonomie du patient ;
- la qualité de l'information transmise au patient (21)

### **III.3 Les entretiens AVK en pratique**

L'Assurance maladie fournit un ensemble de documents nécessaires à la conduite des entretiens, dans un formalisme correspondant à la convention nationale. Nous présenterons dans un premier temps cette méthode, avant d'en suggérer des améliorations pratiques.

### III.3.1 Les différents entretiens successifs

Le dispositif d'accompagnement d'un patient sous AVK comprend plusieurs entretiens, après une étape administrative d'information de patient et de recueil de son adhésion :

- un entretien d'évaluation pour estimer les connaissances du patient, ses points forts et ses points faibles, et ainsi permettre d'identifier le ou les axes d'accompagnement à mettre en œuvre ;
- un programme de plusieurs entretiens thématiques adaptés aux besoins du patient ;
- une conclusion du pharmacien sur l'évolution des acquis après chaque entretien. (23)

#### **L'entretien d'évaluation :**

Première étape du dispositif d'accompagnement du patient sous AVK, l'entretien d'évaluation vise à :

- recueillir les informations générales sur le patient ;
- évaluer l'appropriation du traitement et son observance par le patient ;
- définir le programme d'entretiens thématiques nécessaires au patient et lui expliquer son déroulement. (23)

#### **L'entretien thématique n°1 :**

Il est consacré à la surveillance biologique et vise à :

- définir les notions d'INR et d'INR cible ;
- sensibiliser le patient aux bonnes pratiques du contrôle de l'INR. (23)

#### **L'entretien thématique n°2**

C'est l'entretien d'observance. Il vise à :

- évaluer l'adhésion et l'observance du traitement par le patient, notamment par le score de Girerd ;
- le sensibiliser sur l'importance de son traitement par AVK ;
- l'informer des risques en cas de mauvaise observance. (23)

#### **L'entretien thématique n°3**

Il est consacré à la surveillance des effets du traitement. Il vise à :

- expliquer au patient le mode d'action de son traitement ;
- informer le patient sur l'importance de la surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'un surdosage ou d'un sous-dosage et s'assurer de sa vigilance sur l'apparition éventuelle de ces signes ;
- informer le patient des interactions médicamenteuses. (23)

#### **L'entretien thématique n°4 : « vie quotidienne et alimentation »**

Il a pour objet la prévention des risques quotidiens et la vigilance alimentaire. Il vise à :

- revoir avec le patient les précautions quotidiennes liées au traitement par AVK ;
- aborder les points de vigilance à prendre en compte dans l'alimentation.

Pour chacun de ces entretiens, le site [ameli.fr](http://ameli.fr) de l'assurance maladie fournit un document téléchargeable qui peut servir de guide au pharmacien. (voir Annexe ).

### **III.3.2 Des améliorations possibles pour le patient**

Pour chacun de ces entretiens, si les documents de l'assurance maladie sont assurément un guide facile à utiliser, des compléments apportés par le pharmacien, et adaptés à chaque patient, en fonction de sa pathologie et de son niveau de compréhension, sont nécessaires.

Le but est d'atteindre une véritable éducation thérapeutique spécifique aux besoins réels du patient, dans le cadre contraint de l'entretien, la principale limite étant évidemment le temps disponible du patient, sa capacité d'écoute et de concentration, et aussi le temps disponible du pharmacien.

Nous avons ainsi élaboré des « fiches pratiques », qui, en s'appuyant sur la trame conventionnelle, apportent compléments et possibilités d'adaptation. Et, pour le pharmacien, nous avons élaboré des aides pour le conseil au patient ainsi que pour l'analyse pharmacologique.

#### **III.3.2.1 Le recueil d'information**

Un recueil d'informations « à froid », préalable au premier entretien, est proposé par une fiche que le patient, s'il en est capable, devrait remplir seul. Cet élément initial permet au patient de faire le point de ce qu'il connaît de sa maladie et de son traitement. Il permet aussi, pour le pharmacien, de cibler rapidement les lacunes dans l'information du patient, et de lui apporter une écoute active plus efficace.

La fiche n° 1 permet de recueillir les informations brutes du patient. Elle est une base de discussion permettant ensuite des échanges spontanés avec le patient dans un climat de confiance.

Sur la base de cette fiche, il sera facile au pharmacien d'instaurer un dialogue, qui permettra de recueillir les données prévues par la fiche Ameli :

- historique des avk (médicaments, date de prescription, posologies, éventuels accidents liés au traitement, changement de traitement)
- vérification de l'absence de contre-indications absolues ou relatives (cf. rcp)
- laboratoire habituel qui dose l'inr du patient
- habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement avk (alimentation, alcool, tabac, activité physique, sport de contact, activité manuelle, bricolage, jardinage, déplacement, voyage...)
- identification des difficultés motrices/cognitives/sensorielles qui nécessitent assistance
- le patient a-t-il un carnet de suivi ?
- le patient connaît-il la dose prescrite par son médecin ?
- si oui, la respecte-t-il ?
- connaît-il la posologie prescrite par son médecin ?
- le patient sait-il à quelle heure il doit prendre ce médicament
- et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?
- le patient oublie-t-il parfois son traitement ?
- sait-il quoi faire en cas d'oubli d'une dose ?
- le patient sait-il qu'il est important :
  - de noter les prises sur son carnet de suivi ?
  - de noter tout oubli éventuel dans son carnet de suivi ?
- quels autres professionnels de santé voit-il en dehors du pharmacien et de son médecin ?
- leur présente-t-il sa carte « je prends un traitement par avk » ?
- sait-il qu'il doit informer son médecin de toute intervention médicale, même bénigne (petite chirurgie, extraction de dent...) et de tout changement de situation (grossesse...) ?

Il est important de laisser le patient s'exprimer, sans lui suggérer les réponses, (questions ouvertes) et sans rectifier ses erreurs éventuelles. Le patient a ici l'opportunité de s'exprimer longuement, à propos de sa maladie et de ses traitements, face à un interlocuteur en empathie. Il faut donc le laisser exprimer son ressenti, ses émotions, ses craintes, etc. Dans un second temps, il conviendra de recueillir ses questions éventuelles.

Il est important, à ce stade, de ne pas apporter de réponse complexe pour lui, ni de le détromper immédiatement. En effet, cela le replacerait en position d'écoute, en retrait face au sachant, ce qui est l'inverse du but poursuivi lors de ce premier entretien.

Ce document, si possible de la main du patient, sera repris par le pharmacien, point par point, dans un second temps, selon le planning qui aura été convenu avec le patient. Cela

pourrait être dès que le patient restitue le document au pharmacien, notamment si le patient maîtrise bien les réponses aux questions posées.

A l'inverse, pour certains patients, il pourra être plus opportun d'apporter les réponses progressivement au fil des entretiens.

**Fiche pratique AVK n° 1 : recueil « à froid », à remplir par le patient préalablement au premier entretien.**

**NOM**

**PRÉNOM**

**ADRESSE**

**ÂGE POIDS**

**NOM DU MÉDECIN TRAITANT**

**Quelles sont les maladies dont vous souffrez ?**

**Quels sont vos traitements (médicaments) ?**

**Savez-vous, pour chaque médicament, à quoi il sert ?**

**Suivez-vous un régime alimentaire ?**

**Quelle activité physique avez-vous ?**

**Quelle est votre opinion sur vos traitements ? Pensez vous que les médicaments vous conviennent ? Sont adaptés à votre cas ? Sont trop nombreux ?**

**Avez-vous ressenti des effets indésirables de vos traitements ? Lesquels ? Comment y réagissez-vous ?**

**Avez-vous réalisé une surveillance biologique (prise de sang) récemment ?**

**Date du dernier contrôle ?**

**Ces résultats sont-ils transmis à votre médecin ? Si oui, avez-vous pris contact avec lui ?**

**Pouvez-vous me les expliquer ?**

### III.3.2.2 Une liste des aliments riches en vitamine K

La vitamine K est présente en quantité variable dans les aliments, notamment les végétaux. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les choux, les épinards, les asperges.

(Interactions médicamenteuses, AVK, Prescrire Janvier 2023)

Les aliments riches en vitamine K ne sont pas contre indiqués mais doivent être consommés régulièrement et sans excès. (24)

Attention : les compléments alimentaires ou les tisanes peuvent contenir du millepertuis. Cette plante médicinale peut diminuer voire annuler l'effet anticoagulant des AVK. (18)

#### Fiche pratique AVK n° 2 : Principaux aliments contenant de la vitamine K

Les principaux aliments susceptibles d'un apport significatif de vitamine K sont les suivants :  
(25)

**Teneur très élevée en vit K (100 à 1000 µg/100 g),** susceptible de conduire à une diminution de l'INR

- huile de colza, huile de soja
- brocoli, chou vert, chou de Bruxelles, choucroute
- laitue, cresson, persil,
- épinard, fenouil

**Teneur élevée en vit K (10 à 100 µg/100 g),** susceptible de conduire à une diminution de l'INR

- margarine, huile d'olive
- chou-rouge, chou-fleur
- asperge, concombre
- poireau, haricot vert, fève, pois
- poulet avec peau
- foie et abats

### **III.3.2.3 Fiche « conduite à tenir »**

En cas d'oubli ou d'erreur sur les doses, en cas d'INR hors cible, en cas d'effets indésirables prévisibles, tels que saignements et hémorragies, (dont les facteurs de risques sont : les surdoses, des lésions susceptibles de saigner, des troubles de la coagulation, des apports irréguliers de vitamines K dans l'alimentation, une insuffisance rénale).

Les accidents immunoallergiques, imprévisibles, atteignant divers organes, particulièrement avec la fluindione surtout lors des 6 premiers mois de traitement et avec parfois des séquelles même après l'arrêt du traitement, sont également évoqués. (26)

#### **Fiche pratique AVK n° 3 : Conduite à tenir**

##### **Quand vaut-il mieux prendre le traitement AVK :**

Pour être efficace, le médicament doit toujours être pris au même moment dans la journée. Il est préférable que ce soit le soir, ce qui permet de modifier la dose d'AVK le jour même du contrôle de l'INR (le contrôle sanguin se faisant le matin). Vous pouvez prendre votre (vos) comprimé(s) avant ou après le repas. (27)

##### **Que faire en cas d'oubli d'un comprimé ? :**

Vous pouvez prendre votre AVK dans les 8 heures qui suivent la prise habituelle du traitement. Au-delà de ces 8 heures, attendez le lendemain et continuez votre traitement à l'heure habituelle.

Ne doublez surtout pas la dose.

Contactez tout de même votre médecin afin qu'il réadapte au besoin votre traitement. Pensez également à noter un oubli de prise du traitement dans votre carnet à la date correspondante. Toute décision d'arrêt ou de modification de dose de votre traitement d'AVK doit être prise par un médecin, si possible celui qui suit votre traitement, et non de votre propre initiative. (27)

##### **Que faire en cas d'erreur sur les doses ? :**

Contactez votre médecin ou, à défaut, le 15, pour un contrôle de l'INR

##### **Que faire en cas de résultat d'analyse hors de la cible ? :**

- Si l'INR est trop élevé :

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 $\geq 3$ (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Pas de saut de prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Saut d'une prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Pas de saut de prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Arrêt du traitement</li> <li>▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Saut d'une prise</li> <li>▸ 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)</li> </ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Arrêt du traitement</li> <li>▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

Tableau 11 : mesure correctrice en fonction de l'INR

(28)

- **Si l'INR est trop bas:** Contacter votre médecin, ou, à défaut, le 15, pour une modification du traitement ou un complément du traitement par injection d'héparine.

**Que faire en cas de saignement ? :** Le traitement par AVK favorise les hémorragies, qui peuvent le plus souvent être traitées en ambulatoire, notamment par compression. Si cela survient fréquemment, parlez-en à votre médecin qui pourra rechercher un éventuel surdosage.

En cas de saignement important et non contrôlé, une hospitalisation est nécessaire. Appeler le 15 sans tarder.

En cas de coup à la tête (traumatisme crânien), appeler systématiquement le 15 (28)

**Que faire en cas de troubles allergiques (rougeur anormale, œdème, gonflements, difficultés à respirer, à déglutir, démangeaisons importantes, etc.) :**

Appeler le 15 et mentionner les noms des médicaments anticoagulants administrés dans les derniers jours.

#### **III.3.2.4 Les « sept règles d'or de l'ANSM »**

(en annexe) fiche de l'ANSM qui rappelle au patient les règles les plus essentielles :

- Respectez la dose prescrite et les heures de prise
- Faites pratiquer très régulièrement vos examens de laboratoire (INR)
- Signalez que vous suivez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez
- Contactez rapidement votre médecin si vous présentez un saignement
- Remplissez régulièrement votre carnet
- Ayez une alimentation équilibrée
- Demandez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soin de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage...

### **III.3. 3 Des améliorations possibles pour le pharmacien**

Pour le pharmacien, nous avons élaboré des outils pratiques à titre de complément d'information :

#### **III.3.3.1 Renseignements pratiques sur les valeurs de l'INR**

Les antivitamine K agissent avec un temps de latence de plusieurs jours. L'effet anticoagulant des antivitamine K est mesurable par le test sanguin INR (international normalized ratio), expression standardisée du TP (taux de prothrombine). En début de traitement, le premier contrôle de l'INR est effectué après la troisième prise quotidienne.

En cas de relais d'un anticoagulant d'action rapide (héparine ou anticoagulant oral d'action directe) par un antivitamine K, la prise d'antivitamine K est débutée, en maintenant l'anticoagulant à remplacer, à dose inchangée jusqu'à ce que l'INR soit dans la fourchette thérapeutique visée. En général 4 jours à 5 jours sont nécessaires.

En cas d'interruption de l'antivitamine K pour un acte programmé, un délai de 4 jours à 5 jours avant l'intervention permet en général d'obtenir un INR inférieur à 1,5. Un relais par une héparine est à envisager selon le risque thrombotique. (26)

**Cas particulier à signaler** : il existe un dispositif médical d'automesure d'INR (Coagucheck Inrange°). Ce dispositif est remboursé pour les patients porteurs de valve cardiaque mécanique, sous réserve d'une formation du patient réalisée en milieu hospitalier spécialisé. En dehors de ce cas, ce dispositif coute environ 650 € pour le kit et 100 € pour la boîte de 24 bandelettes.

Contacté un médecin ou un pharmacien pour prendre la décision d'un ajustement des doses est souvent préférable, mais un ajustement par certains patients eux-mêmes après automesure est envisageable : plusieurs essais cliniques ont montré que cela s'accompagne d'une efficacité plus marquée pour prévenir les accidents thromboemboliques (29)

En règle générale, les INR cibles sont les suivants :

### Objectifs de l'anticoagulation

<b>Traitement préventif</b>	<b>INR cible</b>
Fibrillation auriculaire (FA)	2,5 (2 à 3)
Valvulopathie mitrale associée à une dilatation de l'oreillette gauche et/ou à une image de contraste spontané décelée en échographie transœsophagienne et/ou à un thrombus intra-auriculaire gauche	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique mitrale	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique aortique avec un autre facteur de risque embolique ou 1 <sup>re</sup> génération de prothèse	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique aortique sans autre facteur de risque ou 2 <sup>e</sup> génération de prothèse	2,5 (2 à 3)
Prothèse mécanique tricuspide	2,5 (2 à 3)
Prothèse biologique	2,5 (2 à 3)
Prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	2,5 (2 à 3)
Prévention de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	2,5 (2 à 3)
Syndrome des antiphospholipides avec antécédent thromboembolique artériel ou veineux	2,5 (2 à 3) plutôt que 3 à 4,5
<b>Traitement curatif</b>	<b>INR cible</b>
Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	2,5 (2 à 3)

Tableau 11 :

Une fois équilibré, l'INR doit être dosé au moins 1 fois par mois, et plus souvent si nécessaire.

En cas de changement de posologie, un 1<sup>er</sup> contrôle doit être fait 2 à 4 jours après la modification de dose. Les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation, tous les 4 à 8 jours.

Les doses doivent être adaptées et la surveillance doit être accrue en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'hypoprotidémie ou d'événement pathologique intercurrent, en particulier infectieux. (30)

### III.3.3.2 Le score de HAS-BLED

Nous proposons de réaliser un score de HAS-BLED à chaque entretien de suivi,

Le score de HAS-BLED est facile à réaliser, même s'il est cliniquement peu discriminant. Il fait partie des éléments que le prescripteur aura pris en compte pour évaluer la balance bénéfices-risques du traitement. Aussi, suivre ce score sur le long terme nous semble pertinent pour l'entretien pharmaceutique, Une modification de ce score donnerait lieu à l'information du prescripteur, qui pourrait alors reconsidérer le traitement si nécessaire.

La grille de détermination du score HAS-BLED est la suivante :

Hypertension systolique >160 mmHg	1
Dysfonction rénale (créatininémie>200 mmol/l, dialyse, greffe)	1
Dysfonction hépatique (anomalie significative)	1
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	1
Prédisposition aux hémorragies (antécédents)	1
INR instable sous AVK	1
Age>65 ans	1
Drogues	1
Traitements favorisant les saignements (AINS, etc.)	1
Alcoolisme	1

Un total supérieur à 3 est considéré comme marquant un risque d'hémorragie majeur sous anticoagulant.

(31)

### III.3.3.3 Les interactions médicamenteuses

Fournir une liste exhaustive des interactions médicamenteuses liées aux AVK est illusoire. D'autant que ces interactions sont variables selon les sujets et leurs capacités métaboliques hépatiques. Pour de nombreux médicaments, des observations isolées ou contradictoires sont rapportées.

Cette liste devrait être actualisée par le pharmacien, la veille scientifique en matière de pharmacovigilance étant évidemment de rigueur. Il est donc important de préciser que notre liste est datée (Prescrire, Janvier 2023). Pour chaque produit, nous avons choisi un commentaire permettant que relativiser le niveau de l'interaction, afin de permettre au pharmacien une appréciation nuancée du rapport bénéfice-risques de cette association.

L'entretien AVK est l'occasion d'une analyse pharmacologique approfondie. En effet le métabolisme hépatique des AVK par le cytochrome P 450 et leur élimination rénale, ainsi que leur mode d'action à plusieurs niveaux de l'hémostase démultiplient les interactions possibles.

Les antivitamine K sont métabolisés par plusieurs systèmes enzymatiques notamment le cytochrome P450, dont les isoenzymes CYP 2C9, CYP 1A2, CYP 2C19, et sensibles à de nombreuses interactions d'ordre pharmacocinétique. L'élimination est urinaire sous forme inchangée ou de métabolite.

Les antivitamine K agissent en perturbant la synthèse à partir de la vitamine K de certains facteurs de la coagulation : les facteurs II, VII, IX, X et deux inhibiteurs (protéines C et S)

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'acénocoumarol est d'environ 8 à 11 heures, celle de la fluindione d'environ 31 heures et celle de la warfarine d'environ 20 heures à 60 heures. Ces différences de durée ont peu d'importance en pratique clinique.

Le mécanisme d'action des antivitamine K est une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation. Les interactions médicamenteuses dépendants de la vitamine K. L'effet anticoagulant est généralement apparent après 24 heures, temps nécessaire à la déplétion en facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K. La durée de l'effet anticoagulant dépend surtout de la capacité à reconstituer les facteurs de coagulation après l'arrêt d'un antivitamine K, soit environ 5 jours.

Toute modification des conditions cliniques, maladie intercurrente, insuffisance rénale ou hépatique, introduction ou arrêt d'un médicament (y compris de phytothérapie), changement de régime alimentaire chez un patient traité par antivitamine K, justifie une surveillance particulière de l'INR.

On considère en général que les interactions sont communes à tous les antivitamine K, mais ce n'est pas certain pour l'ensemble des interactions d'ordre pharmacocinétique. (26)

Sont cités ici seulement les principaux médicaments connus pour interagir avec les antivitamines K. D'autre part, pour des médicaments récemment commercialisés, le recul est insuffisant pour être pleinement rassurant.

Les interactions médicamenteuses qui conduisent à une modification de l'INR sont facilement gérées par la surveillance de l'INR. Il n'en est pas de même pour des interactions qui conduisent à des événements imprévisibles tels qu'une hémorragie liée à un ulcère provoqué par un AINS.

Il est généralement conseillé, chaque fois qu'un autre médicament est débuté, modifié ou supprimé, de mesurer l'INR 3 jours à 4 jours après chaque modification. Pour la plupart des médicaments, après l'arrêt d'un médicament, il est conseillé une autre mesure de l'INR au bout de 8 jours. Parfois, les conséquences sur l'INR se manifestent après un plus long délai. C'est le cas des médicaments à longue demi-vie d'élimination plasmatique tels que l'amiodarone. C'est aussi le cas des inducteurs enzymatiques dont l'induction est lente à se mettre en place et à disparaître ; l'effet inducteur est variable selon la puissance de l'inducteur, il peut mettre 2 à 3 semaines pour se développer pleinement, et de même pour régresser après l'arrêt de la prise.

Il est rarement justifié de risquer de déséquilibrer un traitement satisfaisant en introduisant un médicament à risque d'interactions. Ces médicaments à risque sont le plus souvent remplaçables par un médicament ayant un effet thérapeutique voisin mais des risques d'interactions différents.

Néanmoins, si un de ces médicaments est introduit, il vaut mieux d'abord en informer le patient. Une surveillance clinique et une surveillance rapprochée de l'INR permettent de guider une adaptation éventuelle des doses d'antivitamine K, à l'introduction du nouveau médicament à risque d'interactions, et aussi à son arrêt. La durée de la surveillance rapprochée dépend de la demi-vie d'élimination plasmatique du médicament ajouté.

- Le **tramadol** est un opioïde qui expose à des saignements sous antivitamine K.

- Le **paracétamol** est le médicament antalgique de choix chez les patients sous anticoagulant, même si quelques observations isolées et quelques études ont montré une certaine augmentation du risque hémorragique lors de traitements réguliers de longue durée. La codéine et la morphine sont sans danger particulier de ce point de vue. (26)

- Certains AINS causent une augmentation de l'INR, notamment le **célécoxib**, la **phénylbutazone**.

- Des augmentations de l'INR ont été rapportées lors de l'association d'un antivitamine K et d'un antidépresseur inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine (**ISRS**) comme la **venlafaxine**. Dans certaines observations, des saignements sont survenus alors que l'INR n'était pas modifiée. Des saignements ont aussi été observés chez des patients traités par un ISRS sans autre facteur de risque de saignements. Le mécanisme évoqué est un trouble de la fonction plaquettaire provoqué par l'ISRS, additionné à l'effet anticoagulant de l'antivitamine K.

- De rares observations de saignements ont été rapportées avec l'**amitriptyline** et aussi avec d'autres imipraminiques.

- Le **felbamate** a été impliqué dans la surdose d'antivitamine K.

- L'**entacapone**, le **ropinirole** augmentent l'effet des antivitamine K.

- L'**amiodarone**, **dronédarone** et autres antiarythmiques augmentent l'effet des antivitamine K.

Du fait de la longue demi-vie d'élimination plasmatique de l'amiodarone, l'équilibration des concentrations plasmatiques de l'amiodarone est lente, sur plusieurs mois. L'interaction est dose-dépendante. La surveillance de l'INR doit être prolongée plusieurs mois après l'introduction de l'amiodarone, ou après changement de sa posologie, ou après son arrêt.

- La **dronédarone**, la **propafénone**, la **quinidine** et le **disopyramide** augmentent le risque hémorragique des antivitamine K.

- La **pentoxifylline** expose à un risque d'augmentation de l'INR en association avec les antivitamine K.

- L'association d'une **statine**, d'un **fibrate**, de l'**ézétimibe** ou du **lomitapide** avec un antivitamine K expose à des augmentations de l'INR avec un risque de saignements.

- De nombreux antibiotiques ont été impliqués dans des interactions avec les antivitamine K, à l'origine de saignements : des **sulfamides** dont le triméthoprime + sulfaméthoxazole (alias cotrimoxazole) ; des **bêtalactamines** dont certaines céphalosporines ayant une activité antivitamine K ; des **macrolides** et apparentés, des **quinolones** dont les **fluoroquinolones** ; ainsi que des **cyclines**, la **néomycine**, l'**isoniazide**, la **clindamycine**, le **chloramphénicol**. Les mécanismes sont divers, et pas toujours bien connus. Sont envisagés : des modifications de l'absorption digestive de l'antivitamine K liées à une modification de la flore intestinale, des déplacements de liaisons aux protéines, un effet propre de l'antibiotique sur la coagulation (pour certaines bêtalactamines), une inhibition enzymatique (pour les macrolides sauf la spiramycine) ; etc.

- La **nystatine** et tous les antifongiques azolés sont impliqués : le **miconazole**, l'**éconazole**, le **fluconazole**, l'**itraconazole**, le **kétoconazole**, le **posaconazole**, le **voriconazole**. L'administration à visée locale sous forme de gel buccal, ou par voie vaginale ou application cutanée est suivie d'une certaine absorption avec une grande variabilité interindividuelle et selon les conditions au moment de l'application. Ceci expose à des effets indésirables à distance, de fréquence variable selon les patients et les situations. Ceci expose de la même façon à des interactions médicamenteuses.

- Les antiparasitaires nitro-imidazolés, **métronidazole**, **ornidazole**, **secnidazole**, **tinidazole** augmentent le risque hémorragique.

- Les **interférons** alfa et bêta, pégylés (alias peginterférons) ou non, augmentent l'effet des antivitamine K.

- Une augmentation possible de l'INR est produite par l'association de certains **sulfamides hypoglycémiants** ou de l'exénatide avec l'antivitamine K.

- La fonction thyroïdienne influence la réponse aux antivitamine K. Une augmentation de l'effet anticoagulant de l'antivitamine K au début du traitement par des **hormones thyroïdiennes** ou lors d'une augmentation de la dose est observée.

- Des observations d'augmentation de l'INR, parfois accompagnée de saignements, ont été rapportées lors de l'association de cytotoxiques avec un antivitamine K : la **capécitabine**, le **carboplatine**, la **chlorméthine**, le **cyclophosphamide**, la **doxorubicine**, l'**erlotinib**, l'**étoposide**, le **fluorouracil**, le **géfitinib**, la **gemcitabine**, l'**ifosfamide**, le **méthotrexate**, la **procarbazine**, le **tégafur + uracile**, la **vincristine**, la **vindésine**, etc. En outre, les cytotoxiques exposent à des thrombopénies qui augmentent le risque de saignements.

- L'**imatinib** inhibe l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 qui métabolise les antivitamine K, d'où augmentation de l'INR et des saignements.

Pour les patients traités par cytotoxique pour lesquels une anticoagulation est justifiée, il vaut mieux choisir une héparine non fractionnée ou une HBPM plutôt qu'un antivitamine K. Si un antivitamine K est néanmoins choisi, il vaut mieux surveiller de près l'INR dans les suites de la chimiothérapie et ajuster les doses de l'antivitamine K selon les résultats.

- Le **tamoxifène**, le **torémifène** et le **raloxifène**, la **tibolone**, le **flutamide**, le **bicalutamide**, certains androgènes dont la **testostérone** et le **danazol**, augmentent le risque hémorragique des antivitamine K.

- Certaines plantes ont été impliquées dans des surdoses d'antivitamine K, parmi lesquelles l'ail, le Ginkgo biloba, le Serenoa repens, le cranberry (canneberge), les baies de goji, le pamplemousse. (26)

- Les effets du ginseng sur la coagulation sont mal connus. Un effet antiagrégant plaquettaire est évoqué. D'autre part, le ginseng a un effet variable sur les antivitamine K.

- De nombreux autres médicaments ont été impliqués dans des surdoses d'antivitamine K : **l'allopurinol**, **la cimétidine**, **l'oméprazole**, **la colchicine**, **le disulfirame**, **le léflunomide**, **l'orlistat**, **le piracétam**, **la duloxétine**, **la noscopine**, **la vitamine E**, **la lactulose**, **la glucosamine**, **le proguanil**, **la lévocarnitine**, **le cisapride** et **la sibutramine**, etc.

- Les antivitamine K sont éliminés par voie rénale. Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation d'antivitamine K, et expose à une augmentation de leur effets dose-dépendants. Les médicaments néphrotoxiques exposent à des surdoses d'antivitamine K. (26)

- Certains médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle. Les **diurétiques**, les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**, les **sartans** et **l'aliskirène**, un inhibiteur de la rénine, l'association **sacubitril + valsartan**, les **gliflozines**, exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes.

- D'autres médicaments exposent à une insuffisance rénale organique. C'est notamment le cas avec des antibiotiques tels que les **aminosides**, les **fluoroquinolones**, l'association **sulfaméthoxazole + triméthoprime** ; **l'amphotéricine B**, le **voriconazole** ; des antiviraux tels que **le ténofovir**, **l'adéfovir**, **l'aciclovir**, **le valaciclovir**.

- De très nombreux médicaments exposent à une insuffisance rénale organique par divers mécanismes. S'y ajoutent des médicaments hypersensibilisants qui exposent à des atteintes rénales organiques
- Des augmentations ou des diminutions de l'INR sont observées, associées à de fortes doses de **corticoïdes**. L'interaction est moins bien étayée pour les doses faibles ou modérées.
- Certains inhibiteurs de la protéase du HIV, ainsi que l'**éfavirenz** et la **névirapine**, augmentent ou diminuent l'INR selon les situations.
- Les **estroprogestatifs** modifient l'effet des antivitamine K, en modulant la synthèse des facteurs de coagulation (augmentation de l'INR). (8)
- De même, l'**alcool** a un effet variable sur la warfarine. Une consommation modérée d'alcool chez un patient ayant une fonction hépatique normale n'est généralement pas considérée comme un problème. En cas de consommation élevée régulière, une baisse de l'effet anticoagulant est parfois observée, imputée à un effet inducteur enzymatique de l'alcool. En cas d'atteinte hépatique liée à l'alcool, le risque hémorragique est augmenté par diminution du métabolisme de la warfarine et par une moindre capacité de synthèse des facteurs de coagulation. Une intoxication alcoolique aiguë augmente l'effet de la warfarine. (26)
- Les antivitamine K sont sensibles aux inducteurs enzymatiques, qui diminuent leur effet. À l'inverse, l'arrêt d'un inducteur expose à une surdose. C'est notamment le cas avec des **antiépileptiques**, la **rifampicine**, la **rifabutine**, le **millepertuis**, le **ritonavir**. (26)
- En pratique, une surveillance clinique et de l'INR permet d'adapter la dose d'antivitamine K, lors de l'introduction et de l'arrêt d'un médicament diminuant l'effet des antivitamine K. En cas d'association fortuite, mieux vaut ne pas interrompre brutalement sans surveillance le médicament en cause, mais adapter la dose de l'antivitamine K en surveillant une éventuelle surdose.
- La **colestyramine** et le **sucralfate** diminuent l'absorption digestive de divers médicaments dont les antivitamine K. (26)
- Quelques cas de diminution de l'INR sont rapportés lors de l'association d'un antivitamine K avec l'**azathioprine**, le **cyclophosphamide**, la **mercaptopurine**, le **mitotane**.
- Quelques cas de diminutions de l'INR sont rapportés avec l'acénocoumarol et l'association ombitasvir + paritaprèvir potentialisé par du ritonavir et le dasabuvir ainsi qu'avec la warfarine et l'association lédipasvir + sofosbuvir. Il est évoqué une amélioration des fonctions

hépatiques au cours du traitement de l'hépatite C par les antiviraux à action directe. Mais cette explication est incertaine, car une réduction de la dose de warfarine a été nécessaire après l'arrêt des antiviraux pour plusieurs patients.

- Quelques cas de diminution de l'INR sont rapportés lors de l'association de la warfarine avec le tériflunomide.

- Les interactions médicamenteuses qui provoquent une modification de l'INR prévisible et facilement mesurable sont relativement maîtrisables. Mais certains médicaments augmentent le risque de saignements par un mécanisme différent d'une action sur la coagulation tels que les médicaments qui causent des ulcérations ou des troubles de la cicatrisation. Cet effet s'ajoute à celui de l'antivitamine K sur la coagulation et n'est pas mesurable. Les interactions de ce type aboutissent à des saignements inopinés qui ne sont pas maîtrisables. C'est particulièrement le cas de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- C'est notamment le cas avec le nicorandil, l'hydroxycarbamide ou le bévacizumab au niveau de la peau ; les AINS, les diphosphonates au niveau gastrointestinal ; le fer, la doxycycline, le chlorure de potassium, le dabigatran au niveau de l'œsophage.

- Les médicaments qui créent des ulcérations et empêchent leur cicatrisation sont principalement : les anti-VEGF, les corticoïdes quelle que soit la voie d'administration et avec le nicorandil.

### **III.3.3.4 Documents de liaison**

Comme pour tous les entretiens pharmaceutiques, la notion de Bilan Partagé de Médication implique évidemment le partage d'information, tant avec le patient qu'avec les prescripteurs.

La remise de documents écrits au patient semble un élément favorable à l'observance. (16) Il revient au pharmacien d'adapter sa communication, y compris écrite, à chaque patient. Nous ne proposons donc pas de « document type » pour le patient.

Un compte-rendu destiné au médecin est souhaitable. Un espace de correspondance est fourni par les documents de l'Assurance Maladie.

Ce compte rendu doit viser à la plus grande simplicité, afin de ne pas occasionner une inutile perte de temps médical. Il est destiné à devenir un support écrit annexé au

DMP(dossier Médical Partagé), lui-même intégré à Mon espaces santé. C'est aussi un premier support pour une éventuelle conciliation médicamenteuse. (32)

L'intérêt pour le médecin est de connaître le degré d'observance du patient, et sa compréhension du traitement. Une démarche de coordination efficace avec le pharmacien pourrait ainsi être avantageusement initiée.

Un compte rendu efficace destiné au médecin devrait mentionner :

- la date de réalisation de ce bilan
- les constantes (INR, HAD-BLED,)
- l'indication que l'INR est ou non dans la cible
- les points sur lesquels le patient est défaillant (observance, compréhension, anticipation des situations à risque, GIRERD, etc.)
- la conclusion du message passé par le pharmacien au patient.

Accessoirement, et surtout dans le cadre d'une utilisation numérique, il conviendra de veiller à l'identitovigilance, comme à chaque intervention au près d'un patient ou de son dossier.

## IV Les entretiens AOD en pratique

Pour être efficaces, les traitements d'anticoagulants oraux d'action directe (AOD) reposent sur **une prise régulière sans oubli et une surveillance renforcée** en raison du risque hémorragique élevé en cas de surdosage, mais également du **risque thromboembolique** en cas de sous-dosage.

Ils nécessitent un suivi renforcé en raison de l'absence de mesure de surveillance du degré d'anticoagulation en routine, leur demi-vie plus courte que les AVK qui rend leur action très sensible à l'oubli d'une prise , et de l'absence d'antidote spécifique. L'efficacité des antidotes disponibles (*idarucizumab* pour le *dabigatran*, *andexanet alpha* pour l'*apixaban* et le *rivaroxaban*) n'a pas été démontrée sur des critères cliniques. (Prescrire n° 261 p.220, mars 2022)

Ainsi, l'oubli d'une seule dose d'AOD favorise la formation d'une thrombose. (33)

Ce suivi peut être mis en place dans le cadre de l'accompagnement pharmaceutique du patient. (34)

## **IV.1 Les différents entretiens successifs**

L'accompagnement pharmaceutique des patients sous traitement AOD, tel que prévu par la Convention Nationale, comprend trois étapes :

- un entretien d'évaluation pour estimer les connaissances du patient, ses points forts et ses points faibles et ainsi permettre d'identifier le ou les axes d'accompagnement à mettre en œuvre ;
- un programme d'entretiens adaptés aux besoins du patient ;
- un bilan des entretiens réalisés. (34)

### **IV 1.1 Entretien d'évaluation**

L'entretien d'évaluation, première étape de l'accompagnement pharmaceutique des patients sous AOD, vise à :

- recueillir les informations générales sur le patient ;
- évaluer l'appropriation du traitement et son observance par le patient ;
- définir le programme d'entretiens thématiques nécessaire au patient et lui expliquer son déroulement. (34)

### **IV 1.2 Les entretiens thématiques**

#### **IV 1.2.1 Entretien thématique n°1 : observance**

L'entretien d'observance vise à :

- évaluer l'adhésion et l'observance du traitement par le patient ;
- le sensibiliser à l'importance de l'observance de son traitement par AOD ;
- l'informer sur la conduite à tenir en cas d'oubli (34).

#### **IV 1.2.2 Entretien thématique n°2 : surveillance biologique**

L'entretien de surveillance biologique vise à :

- informer le patient de l'importance du suivi biologique de son traitement ;

- Informer le patient de l'importance de la surveillance de l'apparition de signes ou de situations à risque. (34)

#### **IV 1.2.3 Entretien thématique n°3 : effets du traitement**

L'entretien sur les effets du traitement vise à :

- Expliquer au patient le mode d'action de son traitement ;
- L'informer des signes évocateurs d'un mauvais dosage ;
- Repérer les interactions médicamenteuses et rappeler les contre-indications.

Le patient doit suivre avec une grande vigilance son traitement par AOD car celui-ci l'expose à deux risques principaux : l'hémorragie liée à un surdosage **et** la thrombose liée à un sous-dosage.

Par ailleurs, les médicaments susceptibles d'interagir avec les AOD sont très nombreux. Il est important de s'assurer que le patient ne s'expose pas à des interactions médicamenteuses. (34)

#### **IV 1.2.4 Entretien thématique n°4 : vie quotidienne et alimentation**

L'entretien de vie quotidienne et alimentation vise à revoir avec le patient les précautions quotidiennes à prendre (vigilance, poids, alimentation). (34)

### **IV 1.3 Bilan et synthèse des conclusions**

Le bilan est l'occasion d'offrir une vision d'ensemble de la situation du patient au regard de l'accompagnement.

L'Assurance maladie précise que « cette vision d'ensemble doit être mise à jour au fur et à mesure selon le niveau d'acquisition du patient sur chaque thématique ». (34) Ce qui implique évidemment un suivi régulier du patient, et donc la réalisation régulière de tels bilans.

## **IV .2 Des améliorations possibles pour les patients**

Pour chacun de ces entretiens, si les documents de l'assurance maladie sont assurément un guide facile à utiliser, des compléments apportés par le pharmacien, et

adaptés à chaque patient, en fonction de sa pathologie et de son niveau de compréhension sont nécessaires.

Le but est d'atteindre une véritable éducation thérapeutique spécifique aux besoins réels du patient, dans le cadre contraint de l'entretien, la principale limite étant évidemment le temps disponible du patient, sa capacité d'écoute et de concentration, ainsi que le temps disponible du pharmacien.

En complément des guides de l'Assurance maladie, nous proposons, comme pour les entretiens AVK, des « fiches pratiques » pour chaque entretien.

## IV.2.1 Le recueil d'information

Un recueil d'informations « à froid », préalable au premier entretien, est proposé par une fiche que le patient, s'il en est capable, pourrait remplir seul. Cet élément initial permet au patient de faire le point de ce qu'il connaît de sa maladie et de son traitement. Il permet aussi, pour le pharmacien, de cibler rapidement les lacunes dans l'information du patient, et de lui apporter une écoute active plus efficace.

La fiche n° 1 permet de recueillir les informations brutes du patient. Elle est une base de discussion permettant ensuite des échanges spontanés avec le patient dans un climat de confiance.

Sur la base de cette fiche, il sera facile au pharmacien d'instaurer un dialogue, qui permettra de recueillir les données prévues par la fiche Ameli :

- historique des traitements, date de prescription, posologies, éventuels accidents liés au traitement, changement de médicament
- vérification de l'absence de contre-indications absolues ou relatives (cf. rcp)
- habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement (alimentation, alcool, tabac, activité physique, sport de contact, activité manuelle, bricolage, jardinage, déplacement, voyage...)
- identification des difficultés motrices/cognitives/sensorielles qui nécessitent assistance
- présence ou non d'un carnet de suivi du traitement AOD, d'une carte de surveillance
- le patient connaît-il le nom de son traitement aod ? Sait-il l'indication du traitement ?
- le patient connaît-il la dose prescrite par son médecin ?
- si oui, la respecte-t-il ?
- connaît-il la posologie prescrite par son médecin ?
- le patient sait-il à quelle heure il doit prendre ce médicament ?
- et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?
- le patient oublie-t-il parfois son traitement ?

- sait-il quoi faire en cas d'oubli d'une dose ?
- quels autres professionnels de santé voit-il en dehors du pharmacien et de son médecin ?
- sait-il qu'il doit informer son médecin de toute intervention médicale, même bénigne (petite chirurgie, extraction de dent...) et de tout changement de situation (grossesse...) ?

Il est important de laisser le patient s'exprimer, sans lui suggérer les réponses, (questions ouvertes) et sans rectifier ses erreurs éventuelles. Le patient a ici l'opportunité de s'exprimer longuement, à propos de sa maladie et de ses traitements, face à un interlocuteur en empathie. Il faut donc le laisser exprimer son ressenti, ses émotions, ses craintes, etc. Dans un second temps, il conviendra de recueillir ses questions éventuelles.

Il est important, à ce stade, de ne pas apporter de réponse complexe pour lui, ni de le détromper immédiatement. En effet, cela le replacerait en position d'écoute, en retrait face au sachant, ce qui est l'inverse du but poursuivi lors de ce premier entretien.

Ce document, si possible de la main du patient, sera repris par le pharmacien, point par point, dans un second temps, selon le planning qui aura été convenu avec le patient. Cela pourrait être dès que le patient restitue le document au pharmacien, notamment si le patient maîtrise bien les réponses aux questions posées.

A l'inverse, pour certains patients, il pourra être plus opportun d'apporter les réponses progressivement au fil des entretiens.

**Fiche pratique AOD n° 1 : recueil « à froid », à remplir par le patient préalablement au premier entretien.**

**NOM**

**PRÉNOM**

**ADRESSE**

**ÂGE POIDS**

**NOM DU MÉDECIN TRAITANT**

**Quelles sont les maladies dont vous souffrez ?**

**Quels sont vos traitements (médicaments) ?**

**Savez-vous, pour chaque médicament, à quoi il sert ?**

**Avez-vous des documents spéciaux pour certains médicaments (carte, carnet, etc.)**

**Suivez-vous un régime alimentaire?**

**Quelle activité physique avez-vous ?**

**Quelle est votre opinion sur vos traitements ? Pensez vous que les médicaments vous conviennent ? Sont adaptés à votre cas ? Sont trop nombreux ?**

**Avez-vous ressenti des effets indésirables de vos traitements ? Lesquels ? Comment y réagissez-vous ?**

**Avez-vous réalisé une surveillance biologique (prise de sang) récemment ?**

**Date du dernier contrôle ?**

**Ces résultats sont ils transmis à votre médecin ? Si oui, avez-vous pris contact avec lui ?**

**Pouvez-vous me les expliquer ?**

## IV.2.2 Fiche de suivi de l'observance

Le patient devra être informé de l'importance **vitale** de l'observance du traitement, qu'il faudra lui rappeler à chaque consultation ou dispensation. Un horaire de prise régulier sera conseillé.

Cet impératif sera rappelé sur une carte mentionnant le traitement anticoagulant. Ce document, dont le port est une nécessité, précisera aussi de ne pas arrêter ni modifier le traitement et de ne pas prendre d'autre traitement, quel qu'il soit, sans consulter. Une telle carte est disponible dans chaque conditionnement secondaire d'AOD.

La marge thérapeutique des anticoagulants oraux est étroite. Une dose insuffisante expose à des thromboses et une surdose à des hémorragies parfois graves voire mortelles. Certaines situations majorent le risque hémorragique, telles une anémie, une thrombopénie, une anomalie de la coagulation, une insuffisance hépatique ou rénale, et justifient un bilan biologique avant d'instaurer un traitement anti coagulant oral.

La fonction rénale est particulièrement à surveiller chez les patients prenant un anticoagulant inhibiteur du facteur Xa (apixaban, édoxaban, rivaroxaban) ou un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) du fait de leur élimination rénale sous forme inchangée. Une insuffisance rénale sévère conduit généralement à écarter un traitement par AOD. Il est prudent d'estimer le débit de filtration glomérulaire par les formules de Cockcroft-Gault et par celle de CKD-EPI corrigée par la prise en compte de la surface corporelle du patient et de retenir le résultat le plus bas. La fréquence de la surveillance de la fonction rénale est à adapter à la situation clinique du patient, notamment son âge et sa fonction rénale de base. Il n'existe pas en France de test permettant de quantifier l'effet anticoagulant des AOD en routine. Une surveillance de l'hémoglobine peut s'envisager comme signe d'alerte d'une hémorragie interne non détectée.

Cette carte pourrait être complétée d'une fiche de suivi comme celle que nous proposons. L'utilisation de ce document, à présenter à tout personnel de santé auquel le patient aura recours, devrait assurer une meilleure coordination entre les soignants (médecin, pharmacien, biologiste, dentiste, infirmier, etc.).

Sensibiliser le patient à la tenir à jour lui-même est un moyen de le motiver à l'observance et de lui en faire prendre conscience de la nécessité. (35)

**Identification du patient**

**Identification du médecin**

**TRAITEMENT PAR ANTICOAGULANT D'ACTION DIRECTE (AOD)**

**Date des consultations :**

**Résultats des analyses :**

**Date :**                      **Créatinine :**                      **Clairance Créatinine :**

**Hémoglobine :**

**Date :**                      **Créatinine :**                      **Clairance Créatinine :**

**Hémoglobine :**

**Date :**                      **Créatinine :**                      **Clairance Créatinine :**

**Hémoglobine :**

### IV.2.3 Fiche conduite à tenir

#### Que faire en cas d'oubli d'une prise d'un AOD ?

- Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.
- En aucun cas la prise suivante ne doit être doublée pour compenser une dose oubliée.
- Pour l'**apixaban**, la dose oubliée doit être prise dès que le patient s'en aperçoit (avec un délai minimum de 6h entre la prise) (36). La dose suivante doit être prise à l'heure habituelle puis le traitement poursuivi normalement.
- Pour le **dabigatran**, la dose oubliée peut être prise si l'oubli est constaté jusqu'à 6 heures avant la dose suivante.
- Pour le **rivaroxaban** et l'**edoxaban**, le comprimé oublié doit être pris immédiatement et le traitement poursuivi normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. Si on se trouve dans la phase a 2 comprimé par jour les deux peuvent être pris en même temps (8)
- Il arrive souvent que le patient ne soit pas sûr d'avoir pris une dose du médicament. Pour éviter cette incertitude, l'utilisation d'un pilulier est recommandée, surtout si le conditionnement primaire ne possède pas de repère journalier.

#### Que faire en cas de soupçon de surdosage sans saignement ?

- Une surveillance des risques hémorragique ou autres effet indésirables pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des AOD.

#### Que faire en cas de saignement sous AOD ?

- Il est important de bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée.
- Avec l'**apixaban**, le **rivaroxaban** et l'**edoxaban**, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures.
- Avec le **dabigatran**, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Il faut maintenir la diurèse. Une hémodialyse est envisageable.
- La prise en charge des saignements repose sur des mesures non spécifiques qui devront être adaptées à la situation clinique : compression mécanique, geste hémostatique. En cas d'insuccès, appeler le 15 pour une hospitalisation en vue d'une

transfusion. Si la dernière prise de l'AOD est récente (moins d'une heure), l'administration de charbon actif peut être envisagée pour en limiter l'absorption digestive,

### IV.3 Des améliorations possibles pour le pharmacien

Dans le cas des AOD, les risques de fluctuation de l'activité pharmacologique du traitement sont importants : interactions médicamenteuses, mal-observance, même minime, changement d'habitudes alimentaires, etc.

#### IV.3.1 Un rappel des spécificités des différents produits.

- **L'apixaban** est utilisé à 5 ou 10 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/min), ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids  $\leq$  60 kg, âge  $\geq$  80 ans, créatinine sérique  $\geq$  1,5 mg/dL. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine  $<$  15 mL/min). Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.
- **Le dabigatran** est utilisé à 220 ou 300 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible dose est indiquée en cas d'âge  $\geq$  80 ans, de co-traitement par vérapamil ou après évaluation du risque thromboembolique et hémorragique pour certains groupes de patients (âge de 75 à 80 ans, gastrite, oesophagite, reflux gastro-oesophagienne, insuffisance rénale modérée, autres patients à risque augmenté de saignement). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et terminale (clairance de la créatinine  $<$  30 mL/min). Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.
- **Le rivaroxaban** est utilisé à raison de 15 ou 20 mg/jour en **une prise** quotidienne. La plus faible dose est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min). Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale. **Il doit être pris avec des aliments** pour optimiser sa biodisponibilité. Les patients traités par rivaroxaban peuvent présenter des effets indésirables tels que des vertiges. Ils doivent dans ce cas s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.
- **L'edoxaban\*** est utilisé à 30 ou 60 mg/jour en **une prise quotidienne**. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min), de poids  $\leq$  60 kg, de co-traitement par ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole. Son utilisation n'est pas

recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale. Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité. (37)

Ces points sont repris dans deux fiches spécifiques, relatives à l'insuffisance rénale chronique, à l'âge et au poids.

### IV.3.2 La gestion d'une insuffisance rénale chronique.

Il n'est pas rare que des patients, bien que souffrant d'une insuffisance rénale, se voient prescrire des AOD. Notamment lorsque la prescription d'AVK est contre-indiquée, ou qu'elle a déjà donné lieu à des accidents hémorragiques importants, ou lorsque l'âge amène la survenue d'une insuffisance rénale postérieurement à la prescription initiale d'AOD.

Dans ce cas, le pharmacien est souvent démuni, la confirmation de la prescription par le médecin restant sa seule option. Pour l'analyse pharmacologique d'une telle prescription, nous fournissons au pharmacien les références suivantes :

Les AOD sont tous, à divers degrés, éliminés par le rein (le dabigatran est le plus éliminé par cette voie) : une altération de la fonction rénale augmente donc leur taux plasmatique et le risque hémorragique.

**L'apixaban** n'est pas recommandé si la Clairance de la Créatinine (ClCr) est  $< 15$  mL/min ; il peut être utilisé, mais à faible dose (5 mg/jour), en cas de ClCr comprise entre 15 et 29 mL/mn.

**Le dabigatran** est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (ClCr)  $< 30$  mL/min. En cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 à 50 ml/min), la nécessité d'une faible dose doit être évaluée individuellement.

**Le rivaroxaban** n'est pas recommandé en cas de ClCr  $< 15$  mL/min ; il doit être utilisé avec prudence et à faible dose (15 mg/jour) si la ClCr est comprise entre 15 et 29 mL/min.

**L'edoxaban\*** n'est pas recommandé si la ClCr  $< 15$  mL/min ; il peut être utilisé, mais à faible dose (30 mg/jour), en cas de ClCr comprise entre 15 et 29 mL/mn. (37)

### IV.3.3 La gestion des patients âgés ou dénutris

**L'apixaban** peut être utilisé chez ces patients, mais à faible dose (5 mg/jour) en présence d'au moins deux des caractéristiques suivantes : âge  $\geq$  80 ans, poids  $\leq$  60 kg, créatinine sérique  $\geq$  1,5 mg/dL.

**Le dabigatran** peut être utilisé, mais à faible dose (220 mg/jour), chez les patients âgés d'au moins 80 ans. Chez les patients âgés de 75 à 80 ans, la nécessité d'une faible dose doit être évaluée individuellement.

**Le rivaroxaban** peut être utilisé à dose standard (20 mg/jour) chez ces patients.

**L'edoxaban\*** peut être utilisé, mais à faible dose (30 mg/jour), chez les patients avec un poids  $\leq$  60 kg. (38)

### IV.3.3 Le score de HAS-BLED

Parmi les éléments mis à disposition du pharmacien, nous proposons de réaliser un score de HAS-BLED à chaque entretien de suivi, Le score de HAS-BLED est facile à réaliser, même s'il est cliniquement peu discriminant. Il fait partie des éléments que le prescripteur aura pris en compte pour évaluer la balance bénéfices-risques du traitement. Aussi, suivre ce score sur le long terme nous semble pertinent pour l'entretien pharmaceutique, Une modification de ce score donnerait lieu à l'information du prescripteur, qui pourrait alors reconsidérer le traitement si nécessaire.

La grille de détermination du score HAS-BLED est la suivante :

Hypertension systolique >160 mmHg	1
Dysfonction rénale (créatininémie>200 mmol/l, dialyse, greffe)	1
Dysfonction hépatique (anomalie significative)	1
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	1
Prédisposition aux hémorragies (antécédents)	1
INR instable sous AVK	1
Age > 65 ans	1
Drogues	1
Traitements favorisant les saignements (AINS, etc.)	1
Alcoolisme	1

Un total supérieur à 3 est considéré comme marquant un risque d'hémorragie majeur sous anticoagulant. (31)

#### **IV.3.4 Surveillance des effets indésirables**

L'entretien AOD a pour but de favoriser l'observance. S'il est utile de sensibiliser le patient à la survenue de signes cliniques évocateurs d'un effet indésirable grave, il ne semble pas judicieux lui en donner une liste.

Le pharmacien devrait donc, au fil de l'entretien, conserver une vigilance pour détecter des signes évocateurs des effets indésirables :

Le profil d'effets indésirables de l'apixaban, du rivaroxaban et de l'édoxaban est principalement constitué de :

- saignements, sécrétions des plaies opératoires ;
- anémies, thrombocytoses, thrombopénies ;
- agranulocytoses avec l'apixaban et le rivaroxaban ;
- nausées, vomissements, constipations, diarrhées, sécheresses buccales ;
- atteintes hépatiques ;
- éruptions cutanées, prurits, urticaires ;

L'apixaban et le rivaroxaban peuvent également être responsable de syndromes de Stevens-Johnson ;

- pneumopathies interstitielles ;etc. (39)

### **IV.3.5 Les interactions médicamenteuses**

L'apixaban est principalement métabolisé par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 3A5 du cytochrome P450 et c'est un substrat de la glycoprotéine P. Environ un quart de l'apixaban est éliminé dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'apixaban est d'environ 12 heures.

Le rivaroxaban est métabolisé entre autres par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 2J2 du cytochrome P450. C'est un substrat de la glycoprotéine P. Un tiers du rivaroxaban est éliminé dans les urines sous forme inchangée, surtout par excrétion tubulaire active. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 7 à 11 heures.

L'édoxaban est un substrat de la glycoprotéine P. Environ un tiers de la dose administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 à 14 heures.

Le dabigatran est principalement éliminer par voie urinaire et a une demi vie de 11h.

De nombreuses interactions pharmacologiques découlent de ces modalités d'élimination

#### **Addition de risques hémorragiques**

L'apixaban, le rivaroxaban et l'édoxaban exposent à des hémorragies. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure le risque ; c'est particulièrement le cas de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

C'est notamment le cas avec les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires, les pénicillines, l'acide valproïque, et les inducteurs enzymatiques dont des antiépileptiques et la rifampicine.

### **Addition de risques d'anémie**

L'apixaban, le rivaroxaban et l'édoxaban exposent à des anémies. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure le risque. C'est notamment le cas avec la plupart des cytotoxiques; des immunodépresseurs tels que l'azathioprine, l'acide mycophénolique, le méthotrexate; les inhibiteurs de la pompe à protons; la metformine; les médicaments antifoliques tels que le triméthoprim ou des antiépileptiques.

### **Addition de risques de thrombopénie et/ou d'agranulocytose**

L'apixaban, le rivaroxaban et l'édoxaban exposent à des thrombopénies. L'apixaban et le rivaroxaban exposent à des agranulocytoses. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure ce risque.

C'est notamment le cas avec les cytotoxiques dont l'azathioprine et la colchicine, et avec l'allopurinol, la clozapine, la miansérine.

### **Addition de risques de syndrome de Stevens-Johnson**

L'apixaban et le rivaroxaban exposent à des syndromes de Stevens-Johnson. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure ce risque. C'est notamment le cas avec des antiépileptiques, tels que la lamotrigine et la carbamazépine, avec l'allopurinol, avec des antibiotiques dont les sulfamides et avec des AINS.

### **Addition de risques de pneumopathie interstitielle**

Les xabans exposent à des pneumopathies interstitielles. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure ce risque. C'est notamment le cas avec l'amiodarone, la bléomycine, des grastims et des dérivés de l'ergot de seigle.

### **Insuffisance rénale : surdoses**

Quand une substance, ou un de ses métabolites, est éliminée par le rein, les médicaments néphrotoxiques associés exposent à des surdoses de cette substance ou de son métabolite.

Des médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle (diurétiques, AINS, IEC, sartans, aliskirène, gliflozines)

D'autres médicaments exposent à une insuffisance rénale organique. C'est notamment le cas avec des antibiotiques tels que les aminosides, les fluoroquinolones, l'association sulfaméthoxazole + triméthoprime ; l'amphotéricine B, le voriconazole ; des antiviraux tels que le ténofovir, l'adéfovir, l'aciclovir, le valaciclovir. De très nombreux médicaments exposent à une insuffisance rénale organique par divers mécanismes. S'y ajoutent des médicaments hypersensibilisants qui exposent à des atteintes rénales organiques. D'autres médicaments causent des troubles qui peuvent eux-mêmes entraîner une insuffisance rénale.

### **Compétition pour l'excrétion tubulaire rénale du rivaroxaban**

Le rivaroxaban subit une excrétion tubulaire active. Son association avec un autre médicament qui a une excrétion tubulaire rénale expose à une compétition avec augmentation de ses concentrations plasmatiques et de ses effets indésirables dose-dépendants. Les conséquences cliniques de cette compétition ne sont, en général, pas bien connues.

### **Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 : effets de l'apixaban et du rivaroxaban augmentés**

L'apixaban et le rivaroxaban sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Les médicaments qui inhibent cette isoenzyme diminuent le métabolisme de l'apixaban et du rivaroxaban, et exposent au risque d'accumulation et d'augmentation de leurs effets dose-dépendants. C'est notamment le cas avec l'amiodarone, la plupart des macrolides, des antifongiques azolés et le jus de pamplemousse.

**Inhibiteurs de la glycoprotéine P :** L'apixaban, le rivaroxaban et l'édoxaban sont des substrats de la glycoprotéine P. Une augmentation de leur concentration plasmatique est prévisible en cas d'association avec un inhibiteur de la glycoprotéine P. Par exemple, l'exposition à l'apixaban augmente d'environ 50 % en cas d'association avec le fluconazole. C'est notamment le cas avec l'amiodarone, des inhibiteurs calciques, les macrolides, le ritonavir, des antifongiques azolés.

**Inducteurs enzymatiques :** Les médicaments inducteurs enzymatiques augmentent le métabolisme de l'apixaban, du rivaroxaban et de l'édoxaban et diminuent leurs effets. L'arrêt de l'inducteur expose à une surdose du médicament associé. C'est notamment le cas avec des antiépileptiques, la rifampicine, la rifabutine, le millepertuis, le ritonavir, le diltazem. (40)

## **Antagonisme d'effets**

Des médicaments augmentent le risque thrombotique et s'opposent à l'effet des anticoagulants. C'est notamment le cas avec des contraceptifs estroprogestatifs, des antiestrogènes tels que le tamoxifène, les antiandrogènes, des antitumoraux avec un effet anti-VEGF tels que le bévécizumab, et les neuroleptiques. (41)

## **Association d'antithrombotiques**

L'association avec un antiagrégant plaquettaire augmente le risque hémorragique par addition d'effets. Il s'agit principalement de l'aspirine, du clopidogrel et du prasugrel. (42)

## **IV.3.6 Documents de liaison**

Comme pour tous les entretiens pharmaceutiques, la notion de Bilan Partagé de Médication implique évidemment le partage d'information, tant avec le patient qu'avec les prescripteurs.

La remise de documents écrits au patient semble un élément favorable à l'observance. (16) Il revient au pharmacien d'adapter sa communication, y compris écrite, à chaque patient. Nous ne proposons donc pas de « document type » pour le patient.

Un compte-rendu destiné au médecin est souhaitable. Un espace de correspondance est fourni par les documents de l'Assurance Maladie.

Ce compte rendu doit viser à la plus grande simplicité, afin de ne pas occasionner une inutile perte de temps médical. Il est destiné à devenir un support écrit annexé au DMP(dossier Médical Partagé), lui-même intégré à Mon espaces santé. C'est aussi un premier support pour une éventuelle conciliation médicamenteuse. (32)

L'intérêt pour le médecin est de connaître le degré d'observance du patient, et sa compréhension du traitement. Une démarche de coordination efficace avec le pharmacien pourrait ainsi être avantageusement initiée.

Un compte rendu efficace destiné au médecin devrait mentionner :

- la date de réalisation de ce bilan
- les constantes (Créatinine, Clairance, Hémoglobine, HAD-BLED, GIRERD)

- les points sur lesquels le patient est défaillant (observance, compréhension, anticipation des situations à risque, etc.)

- la conclusion du message passé par le pharmacien au patient.

Accessoirement, et surtout dans le cadre d'une utilisation numérique, il conviendra de veiller à l'identitovigilance, comme à chaque intervention après d'un patient ou de son dossier.

## Conclusion

L'accompagnement par le pharmacien des patients sous AVK et AOD a pour but, de « garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement ».

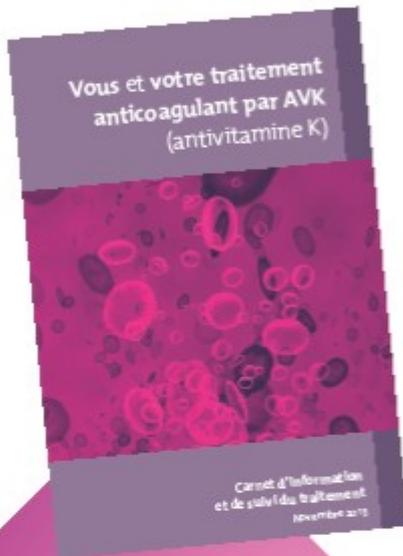
Les documents- types de l'Assurance Maladie en sont le premier outil.

Souhaitons que les pharmaciens d'officine s'en emparent, et se les approprient. Ils pourront les compléter notamment des fiches pratiques que nous proposons, en ayant, selon les termes mêmes de la convention nationale, « l'ambition de revaloriser leur rôle en santé publique et de faire progresser la santé ».

# Annexe

Vous suivez un traitement  
anticoagulant par AVK  
(antivitamine K)

Avez-vous  
votre carnet ?



Ayez toujours avec vous ce carnet, remis par votre médecin, votre pharmacien ou votre biologiste (laboratoire d'analyses médicales) : il vous aide à mieux comprendre votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) en rassemblant les données de votre surveillance (résultats des examens de laboratoire, nom du médicament, dose...).

Pour plus d'informations :  
[ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)

### Les 7 règles d'or

- 1 Respectez la dose prescrite et les heures de prise
- 2 Faites pratiquer très régulièrement vos examens de laboratoire (INR)
- 3 Signalez que vous suivez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez
- 4 Contactez rapidement votre médecin si vous présentez un saignement
- 5 Remplissez régulièrement votre carnet
- 6 Ayez une alimentation équilibrée
- 7 Demandez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soin de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage...



**Traitement anticoagulant oral par AOD**

**DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN**

**Bulletin d'adhésion  
et de désignation du pharmacien**

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par AOD.  
Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

**OUI**, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par AOD proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

**NON**, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par AOD

**Identification de l'adhérent :**

- Nom et Prénom : .....
- Date de naissance : .....
- N° d'immatriculation : .....
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) : .....
- Adresse : .....

**Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :**

- Nom de la pharmacie : .....
- Adresse : .....
- N° d'identification Assurance Maladie : .....
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement<sup>1</sup> : .....

<sup>1</sup> En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.



# AOD ENTRETIEN D'ÉVALUATION



### Objectifs de l'entretien :

- ▶ Recueillir les informations générales sur le patient.
- ▶ Évaluer l'appropriation du traitement et son observance par le patient.
- ▶ Définir le programme d'entretiens thématiques nécessaire au patient et lui expliquer son déroulement.

## INFORMATIONS GÉNÉRALES

**NOM** \_\_\_\_\_

**PRÉNOM** \_\_\_\_\_

**ÂGE** \_\_\_\_\_ **POIDS** \_\_\_\_\_

**N° DE SÉCURITÉ SOCIALE** \_\_\_\_\_

**RÉGIME D'AFFILIATION** \_\_\_\_\_

**ADRESSE** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**NOM DU MÉDECIN TRAITANT** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

AOD PRESCRIT	POSOLOGIES	DÉBUT DE TRAITEMENT + PRESCRIPTEURS
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
<b>AUTRES MÉDICAMENTS PRESCRITS AU LONG COURS</b>		
.....		
<b>AUTRES MÉDICAMENTS/COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES CONSOMMÉS</b>		
.....		
.....		
.....		





**HISTORIQUE DE LA PRESCRIPTION DES ACO (MÉDICAMENTS, DATE DE PRESCRIPTION, POSOLOGIES, ÉVENTUELS ACCIDENTS LIÉS AU TRAITEMENT, CHANGEMENT DE TRAITEMENT)**

.....

.....

.....

.....

**VÉRIFICATION DE L'ABSENCE DE CONTRE-INDICATION AU TRAITEMENT**

.....

.....

.....

.....

**HABITUDES DE VIE POUVANT INTERFÉRER AVEC LE TRAITEMENT PAR AOD NOTAMMENT ACTIVITÉS OU SPORT À RISQUE**

.....

.....

.....

.....

**IDENTIFICATION DES DIFFICULTÉS MOTRICES/COGNITIVES/SENSORIELLES QUI NÉCESSITENT ASSISTANCE**

.....

.....

.....

.....

**DOCUMENT DU PATIENT (CARNET DE SUIVI OU CARTE AOD...)**

.....

.....

.....

.....





## NOTIONS GÉNÉRALES SUR LE TRAITEMENT AOD

COMMENT LE PATIENT VIT-IL  
GLOBALEMENT SON TRAITEMENT ?

LE PATIENT SAIT-IL À QUOI SERT « NOM DE LA SPÉCIALITÉ AOD PRESCRITE » ?  A  PA  NA

LE PATIENT SAIT-IL POURQUOI SON TRAITEMENT AOD EST PRESCRIT ?  
(EST-IL CAPABLE DE RESTITUER EN TERMES SIMPLES L'INDICATION THÉRAPEUTIQUE)  A  PA  NA

SAIT-IL QUE SON TRAITEMENT PRÉSENTE CERTAINS RISQUES  
ET PEUT-IL LES INDIQUER ?  A  PA  NA

LE PATIENT CONNAÎT-IL LA DOSE PRESCRITE PAR SON MÉDECIN ?  A  PA  NA

SI OUI, LA RESPECTE-T-IL ?  OUI  NON

LE PATIENT SAIT-IL QUAND PRENDRE CE MÉDICAMENT  
ET QU'IL FAUT LE PRENDRE TOUS LES JOURS À LA MÊME HEURE ?  A  PA  NA

POUR LE XARELTO® 15 MG ET 20 MG, LE PATIENT SAIT-IL  
QU'IL DOIT ÊTRE PRIS AVEC DES ALIMENTS ?  A  PA  NA

EN DEHORS DE SON MÉDECIN OU DE SON  
PHARMACIEN, QUELS AUTRES  
PROFESSIONNELS DE SANTÉ RENCONTRE-T-IL ?

LE PATIENT LEUR PRÉSENTE-T-IL LA CARTE  
« JE PRENS UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT PAR AOD »  
QUI LUI A ÉTÉ REMISE ? VÉRIFIER  OUI  NON

SAIT-IL QU'IL DOIT INFORMER SON MÉDECIN DE TOUTE INTERVENTION  
MÉDICALE, MÊME BÉNIGNE (PETITE CHIRURGIE, EXTRACTION DE DENT...)  
ET DE TOUT CHANGEMENT DE SITUATION (GROSSESSE...) ?  OUI  NON

A Acquis  PA Partiellement acquis  NA Non acquis





## PLAN D'ACCOMPAGNEMENT

À l'issue de cet entretien d'évaluation et sur la base des réponses formulées par le patient, effectuer le bilan afin de déterminer l'accompagnement à mettre en place en fonction des besoins identifiés du patient. Sur cette base, convenir de plusieurs entretiens spécifiques en précisant au patient le contenu de l'accompagnement. Tous les éléments abordés lors de l'entretien d'évaluation pourront être développés lors des différents thèmes d'entretien proposés.

Le plan d'accompagnement est évolutif en fonction des points que vous identifierez au cours du programme comme restant partiellement acquis ou non acquis pour votre patient.

DATE DE L'ENTRETIEN D'INITIATION /.../.....	NOM DU PHARMACIEN				
<b>ENTRETIENS PROGRAMMÉS</b>	<b>Nbre</b>	<b>DATES</b>			
OBSERVANCE	.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....
SURVEILLANCE BIOLOGIQUE	.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....
EFFETS DU TRAITEMENT	.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....
VIE QUOTIDIENNE ET ALIMENTATION	.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....

## CONCLUSION



Pour optimiser votre temps, copier-coller la conclusion que vous venez de rédiger dans le formulaire de synthèse des conclusions.

1. DEMANDER AU PATIENT S'IL A DES QUESTIONS OU REMARQUES.
2. FIXER LES PROCHAINS RENDEZ-VOUS.
3. COMPLÉTER LE BILAN DE L'ENTRETIEN.

### BILAN DE L'ENTRETIEN

.....

.....

.....

### REMARQUES/QUESTIONS DU PATIENT

.....

.....

.....



**ENREGISTRER**  
Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur



**Objectifs de l'entretien :**

- ▶ Évaluer l'adhésion et l'observance du traitement par le patient.
- ▶ Le sensibiliser sur l'importance de l'observance de son traitement par AOD.
- ▶ L'informer sur la conduite à tenir en cas d'oubli.

**OBSERVANCE DU PATIENT**

L'observance du patient à ce type de traitement est particulièrement importante, d'autant plus que l'absence de suivi biologique en routine et l'apparente facilité d'utilisation des AOD peuvent " banaliser " le traitement et se traduire par une moindre observance. Pour apprécier cette observance, le questionnaire de GIRERD constitue un support essentiel. Il est à votre disposition ci-dessous.

Le questionnaire de GIRERD est utilisé pour apprécier et mesurer l'observance médicamenteuse d'un patient. Il comporte 6 questions. Chaque réponse négative vaut un point. L'observance est appréciée ainsi :

- Bonne observance : score = 6
- Faible observance : score = 4 ou 5
- Non observance : score ≤ 3

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI?**

En cas d'oubli d'une prise d'un AOD, en aucun cas la prise suivante ne doit être doublée. La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante : jusqu'à 6 h après l'oubli pour un médicament en 2 prises par jour, jusqu'à 12 h pour un médicament en 1 prise par jour.

Rappeler au patient que ces médicaments sont très sensibles à l'oubli d'une prise en raison de leur brève demi-vie, plus courte que celle des AVK.

**QUESTIONNAIRE DE GIRERD (1 pt par réponse négative)\* :**

- CE MATIN AVEZ-VOUS OUBLIÉ DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT? OUI  NON
- DEPUIS VOTRE DERNIÈRE CONSULTATION, AVEZ-VOUS DÉJÀ ÉTÉ EN PANNE DE MÉDICAMENTS? OUI  NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE PRENDRE VOTRE TRAITEMENT EN RETARD PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE? OUI  NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOTRE MÉMOIRE VOUS FAIT DÉFAUT? OUI  NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOUS AVEZ L'IMPRESSION QU'IL VOUS FAIT PLUS DE MAL QUE DE BIEN? OUI  NON
- PENSEZ-VOUS QUE VOUS AVEZ TROP DE MÉDICAMENTS À PRENDRE? OUI  NON

**TOTAL RÉPONSE(S) NÉGATIVE(S)**       =6       4 ou 5       ≤ 3

\* Plus le nombre de points est faible, plus il dénote un manque d'observance du patient :  
bonne observance = 6 - Faible observance = 4 à 5 - Non observance ≤ 3.





LE PATIENT A-T-IL PRIS CONSCIENCE DE L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE?

A  PA  NA

.....

.....

.....

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES RISQUES EN CAS D'OUBLI?

A  PA  NA

SAIT-IL QUOI FAIRE S'IL OUBLIE UNE DOSE?

A  PA  NA

*La dose oubliée ne doit en aucun cas être doublée à la prise suivante. Il faut la prendre :*

- Jusqu'à 6 h après l'heure prévue si 2 prises/J
- Jusqu'à 12 h après l'heure prévue si 1 prise /J

## CONCLUSION



Pour optimiser votre temps, copier-coller la conclusion que vous venez de rédiger dans le formulaire de synthèse des conclusions.

1. DEMANDER AU PATIENT S'IL A DES QUESTIONS OU REMARQUES.
2. RAPPELER LE PROCHAIN RENDEZ-VOUS.
3. RÉDIGER VOTRE CONCLUSION.

REMARQUES/QUESTIONS DU PATIENT

.....

.....

.....

.....

A Acquis  PA Partiellement acquis  NA Non acquis





## VOTRE CONCLUSION DE L'ENTRETIEN

### SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE

Form area for the summary of the interview and duration, consisting of a grid of horizontal lines.

### APPRÉCIATION SUR LE NIVEAU DE CONNAISSANCE DU PATIENT

Form area for the appreciation of the patient's knowledge level, consisting of a grid of horizontal lines.

PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT

OUI  NON

ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

## CONTACT AVEC LE MÉDECIN DU PATIENT\*

Form area for contact with the patient's doctor, including a large text box for the subject of the exchange and a date field.

\* Si nécessaire et avec l'accord du patient.



**ENREGISTRER**  
Pensez à enregistrer le formulaire  
dans le dossier de votre patient,  
sur votre ordinateur



## AOD SURVEILLANCE BIOLOGIQUE



### Objectifs de l'entretien :

- ▶ Informer le patient sur l'importance du suivi biologique de son traitement.
- ▶ Informer le patient sur l'importance de la surveillance de l'apparition de signes ou de situations à risque.

## SUIVI DE LA FONCTION RÉNALE

La fonction rénale doit être surveillée au moins une fois par an, et plus fréquemment dans certaines situations à risque :

- ▶ Situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée (hypovolémie, déshydratation, diarrhée, associations médicamenteuses).
- ▶ Patients fragilisés (patients de plus de 75 ans, comorbidités, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale).

Informez le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants, un avis médical urgent est nécessaire.

LE PATIENT SAIT-IL QUE SA FONCTION RÉNALE DOIT ÊTRE ÉVALUÉE AU MOINS UNE FOIS PAR AN ET POURQUOI?

A  PA  NA

CONNAIT-IL LES SITUATIONS CLINIQUES QUI PEUVENT ÊTRE ASSOCIÉES À UNE FONCTION RÉNALE ALTÉRÉE?

A  PA  NA

SAIT-IL S'IL EST CONSIDÉRÉ COMME FRAGILE ET POURQUOI?

A  PA  NA

BOIT-IL RÉGULIÈREMENT, SANS ATTENDRE D'AVOIR SOIF, NOTAMMENT L'ÉTÉ, SURTOUT EN CAS DE CHALEUR OU DE DIARRHÉE?

A  PA  NA

## SUIVI DE L'HÉMOGLOBINE

Attirez l'attention des patients sur la nécessité d'effectuer un dosage de l'hémoglobine au moins une fois par an, et plus si besoin en cas d'évènement intercurrents.

LE PATIENT SAIT-IL QUE SON TAUX D'HÉMOGLOBINE DOIT ÊTRE SURVEILLÉ AU MOINS UNE FOIS PAR AN ET POURQUOI?

A  PA  NA

A Acquis  PA Partiellement acquis  NA Non acquis





## CONCLUSION



Pour optimiser votre temps, copier-coller la conclusion que vous venez de rédiger dans le formulaire de synthèse des conclusions.

1. DEMANDER AU PATIENT S'IL A DES QUESTIONS OU REMARQUES.
2. RAPPELER LE PROCHAIN RENDEZ-VOUS.
3. RÉDIGER VOTRE CONCLUSION.

### REMARQUES/QUESTIONS DU PATIENT

Area for patient remarks/questions, featuring horizontal dotted lines for text entry.





## VOTRE CONCLUSION DE L'ENTRETIEN

### SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

### APPRÉCIATION SUR LE NIVEAU DE CONNAISSANCE DU PATIENT

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT

OUI  NON

ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

## CONTACT AVEC LE MÉDECIN DU PATIENT\*

SUJET DE L'ÉCHANGE	..... ..... .....	DATE ...../...../.....
--------------------	-------------------------	------------------------

\* Si nécessaire et avec l'accord du patient.



### ENREGISTRER

Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur

## AOD EFFETS DU TRAITEMENT



### Objectifs de l'entretien :

- ▶ Expliquer au patient le mode d'action de son traitement.
- ▶ L'informer des signes évocateurs d'un mauvais dosage.
- ▶ Repérer les interactions médicamenteuses et rappeler les contre-indications.

## EFFETS DU TRAITEMENT ET SIGNES ÉVOCATEURS D'UN DOSAGE INADAPTÉ

Le patient doit suivre avec une grande vigilance son traitement par AOD car celui-ci l'expose à deux risques principaux : l'hémorragie liée à un surdosage et la thrombose liée à un sous dosage.

### Surveillance des signes évocateurs d'une situation de surdosage

Surveiller les signes cliniques hémorragiques dans tous les cas, et en particulier chez les sujets à risque (plus de 75 ans, insuffisance rénale, poids inférieur à 60 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).

#### Les principaux signes cliniques hémorragiques :

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

### Surveillance des signes évocateurs d'une situation de sous-dosage

#### Les principaux signes cliniques de thrombose (phlébite, embolie pulmonaire, AVC) :

- ▶ **Signes cliniques évocateurs de phlébite** :
  - œdème (gonflement) unilatéral de la cuisse, de la jambe ou seulement du mollet
  - douleur unilatérale avec ou sans œdème, notamment au niveau d'un des deux mollets
- ▶ **Signes cliniques évocateurs d'embolie pulmonaire** :
  - essoufflement soudain
  - douleur thoracique
  - crachat sanglant
- ▶ **Signes cliniques évocateurs d'AVC** :
  - violent mal de tête
  - déformation de la bouche
  - faiblesse d'un côté du corps, bras ou jambe
  - troubles de la parole ou de la vision

**Informez le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants,  
un avis médical urgent est nécessaire.**





## EFFETS DU TRAITEMENT

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES SIGNES ÉVOCATEURS D'UN SURDOSAGE ET LA CONDUITE À TENIR ?

A  PA  NA

A-T-IL DÉJÀ RESENTI CERTAINS DE CES SIGNES ?

A  PA  NA

SI OUI, LESQUELS ?

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES SIGNES ÉVOCATEURS D'UN SOUS-DOSAGE ET LA CONDUITE À TENIR ?

A  PA  NA

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AOD sont très nombreux. Il est important de s'assurer que le patient ne s'expose pas à des interactions médicamenteuses.

La règle consiste à ne jamais prendre de médicaments qui n'aient été prescrits par un médecin ou conseillés par un pharmacien, a fortiori, un autre médicament de sa propre initiative. Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales (survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection) et doivent toujours amener à consulter le médecin traitant.

Il n'y a pas de contre-indication formelle spécifique ni au rivaroxaban ni à l'apixaban.

La liste complète des interactions médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi et à prendre en compte, est disponible dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses, rubrique anticoagulants oraux, sur le site internet de l'ANSM :

[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0).

### Précaution particulière

Informez le patient que toute injection intramusculaire est contre-indiquée lors d'un traitement anticoagulant. Les injections sous-cutanées sont autorisées.

LE PATIENT PREND-IL D'AUTRES TRAITEMENTS QUE SON AOD ?

OUI  NON

SI OUI, LESQUELS ?

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES MÉDICAMENTS QUI SONT CONTRE-INDIQUÉS AVEC SON TRAITEMENT ?

OUI  NON

PEUT-IL CITER DES MÉDICAMENTS D'USAGE COURANT CONTRE-INDIQUÉS AVEC SON TRAITEMENT

OUI  NON

A Acquis  PA Partiellement acquis  NA Non acquis







## VOTRE CONCLUSION DE L'ENTRETIEN

### SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

### APPRÉCIATION SUR LE NIVEAU DE CONNAISSANCE DU PATIENT

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT

OUI  NON

ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

## CONTACT AVEC LE MÉDECIN DU PATIENT\*

SUJET DE L'ÉCHANGE

.....

.....

.....

DATE ...../...../.....

\* Si nécessaire et avec l'accord du patient.



**ENREGISTRER**  
Pensez à enregistrer le formulaire  
dans le dossier de votre patient,  
sur votre ordinateur



## AOD VIE QUOTIDIENNE ET ALIMENTATION



### Objectif de l'entretien :

► Revoir avec le patient les précautions quotidiennes à prendre (vigilance, poids, alimentation).

## PRÉVENTION DES RISQUES QUOTIDIENS ET VIGILANCE ALIMENTAIRE

### ► Point de vigilance quotidienne

Un faible poids est un facteur de risque de saignement dont il faut tenir compte : poids inférieur à 50 kg pour le dabigatran et poids inférieur à 60 kg pour l'apixaban et le rivaroxaban.

Une vigilance particulière des patients présentant ce profil doit être mise en œuvre. Ils doivent être invités à surveiller leur poids et alerter leur médecin en cas d'amaigrissement.

Il est important de rappeler au patient de signaler qu'il prend un traitement par AOD à tous les professionnels de santé consultés (médecin, chirurgien, anesthésiste, chirurgiens dentiste, sage-femme, masseur kinésithérapeute, infirmière, biologiste, pharmacien, pédicure, podologue...).

Le patient doit toujours porter sur lui une carte mentionnant qu'il prend un traitement par AOD.

### ► L'alimentation et les compléments alimentaires

Aucun aliment n'est interdit. Il n'y a pas d'interaction avec l'alimentation. Attirer l'attention du patient sur les compléments alimentaires, les produits de phytothérapie et d'aromathérapie, notamment ceux contenant du millepertuis : le millepertuis est déconseillé avec le dabigatran et à prendre en compte avec l'apixaban et le rivaroxaban.

Le rivaroxaban 15 mg et 20 mg doit être pris avec des aliments.

LE PATIENT CONNAIT IL SON POIDS ET SAIT-IL POURQUOI  
IL FAUT LE SURVEILLER S'IL PÈSE MOINS DE 50/60 KG ?

A  PA  NA

• Poids inférieur à 50 kg pour le dabigatran

• Poids inférieur à 60 kg pour l'apixaban et le rivaroxaban

ALERTE-T-IL BIEN SON MÉDECIN EN CAS DE PERTE DE POIDS ?

A  PA  NA

CONNAÎT-IL LES PRÉCAUTIONS À PRENDRE POUR MINIMISER  
LE RISQUE HÉMORRAGIQUE DANS SA VIE DE TOUS LES JOURS  
(PRÉVENTION DES CHOCS ET BLESSURES LORS DE SES ACTIVITÉS  
OU D'UNE PRATIQUE SPORTIVE) ?

A  PA  NA

PEUT-IL AU MOINS EN CITER 3 ?

A  PA  NA

A  Acquis PA  Partiellement acquis NA  Non acquis







## VOTRE CONCLUSION DE L'ENTRETIEN

### SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE

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

### APPRÉCIATION SUR LE NIVEAU DE CONNAISSANCE DU PATIENT

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

PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT

OUI  NON

ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

## CONTACT AVEC LE MÉDECIN DU PATIENT \*

SUJET DE L'ÉCHANGE	<p>..... ..... ..... .....</p>	DATE ..../../.....
--------------------	--	--------------------

\* Si nécessaire et avec l'accord du patient.



### ENREGISTRER

Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur



## AOD CONCLUSIONS



### SYNTHÈSE DES CONCLUSIONS DU PATIENT

<b>ENTRETIEN ÉVALUATION</b>  DATE ...../...../.....	<b>LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS?</b>  ..... ..... .....	<b>OUI</b> <input type="checkbox"/> <b>NON</b> <input type="checkbox"/>
<b>ENTRETIEN OBSERVANCE</b>  DATE ...../...../.....	<b>LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS?</b>  ..... ..... .....	<b>OUI</b> <input type="checkbox"/> <b>NON</b> <input type="checkbox"/>
<b>ENTRETIEN SURVEILLANCE BIOLOGIQUE</b>  DATE ...../...../.....	<b>LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS?</b>  ..... ..... .....	<b>OUI</b> <input type="checkbox"/> <b>NON</b> <input type="checkbox"/>
<b>ENTRETIEN EFFETS DU TRAITEMENT</b>  DATE ...../...../.....	<b>LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS?</b>  ..... ..... .....	<b>OUI</b> <input type="checkbox"/> <b>NON</b> <input type="checkbox"/>
<b>ENTRETIEN VIE QUOTIDIENNE ET ALIMENTATION</b>  DATE ...../...../.....	<b>LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS?</b>  ..... ..... .....	<b>OUI</b> <input type="checkbox"/> <b>NON</b> <input type="checkbox"/>
<b>FIN DE PROGRAMME</b>  DATE ...../...../.....	<b>LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS?</b>  ..... ..... .....	<b>OUI</b> <input type="checkbox"/> <b>NON</b> <input type="checkbox"/>















## AVK SURVEILLANCE BIOLOGIQUE



### Objectifs de l'entretien :

- ▶ Définir les notions d'INR et d'INR cible.
- ▶ Sensibiliser le patient aux bonnes pratiques du contrôle de l'INR.

## SUIVI DE L'INR CIBLE

L'INR mesure, sous certaines conditions, le temps de coagulation d'un patient et le compare à celui d'un sujet qui ne reçoit pas d'AVK. Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1.

L'INR cible est la valeur à rechercher chez le patient pour obtenir un traitement efficace. Il dépend de la maladie pour laquelle le traitement est prescrit, mais dans la plupart des cas, il doit se situer entre 2 et 3 :

- ▶ Un INR < 2 reflète une dose insuffisante.
- ▶ Un INR > 3 indique une dose trop forte avec un risque potentiel d'hémorragie.

Dans certaines situations, l'INR cible doit être compris entre 3 et 4,5 pour que le traitement soit efficace. Dans tous les cas, un INR > 4,5 est systématiquement associé à un risque hémorragique accru.

L'INR doit être contrôlé et mesuré régulièrement, si possible par le même laboratoire, à une fréquence déterminée par le médecin.

En début de traitement, l'INR doit être mesuré fréquemment pour permettre de déterminer la dose d'AVK adaptée, c'est-à-dire celle qui permet d'obtenir à plusieurs reprises l'INR cible. Dès que la dose appropriée est déterminée, la fréquence de contrôle de l'INR peut diminuer progressivement. Ce contrôle doit toutefois continuer à être effectuée au moins une fois par mois afin d'éviter tout surdosage (risque d'hémorragie) et sous-dosage (risque de thrombose).

Certaines circonstances particulières peuvent provoquer un déséquilibre du traitement en augmentant ou diminuant son effet anticoagulant. Ces circonstances (principalement représentées par la prise simultanée de certains médicaments ou la survenue d'une pathologie intercurrente) nécessitent des contrôles supplémentaires de l'INR afin d'adapter la dose d'AVK. Ceci est notamment très important en cas de modifications des autres traitements pris par le patient.

Transmission des résultats : un traitement par AVK se prenant préférentiellement le soir, il convient de s'assurer que les résultats de l'INR soient transmis au médecin qui suit le patient dans l'après-midi, de manière à ce que la dose puisse être modifiée, si besoin, le soir même.

LE PATIENT CONNAÎT-IL LA VALEUR DE SON INR CIBLE?  OUI  NON

QUELLE EST-ELLE?

LE PATIENT SAIT-IL QUE LE DOSAGE DE L'INR DOIT ÊTRE EFFECTUÉ IMPÉRATIVEMENT SELON LE CALENDRIER ÉTABLI PAR LE MÉDECIN ET TOUJOURS DANS LE MÊME LABORATOIRE?  A  PA  NA

VÉRIFIEZ AVEC LE PATIENT QU'IL DISPOSE BIEN DU CALENDRIER DE SUIVI DE SON INR.  A  PA  NA

LE PATIENT SAIT-IL POURQUOI IL DOIT FAIRE SA PRISE DE SANG POUR LE DOSAGE DE L'INR LE MATIN (TRANSMISSION AU MÉDECIN)?  A  PA  NA

SAIT-IL POURQUOI IL FAUT TRANSMETTRE LES RÉSULTATS DE SON INR LE JOUR MÊME À SON MÉDECIN?  A  PA  NA

A Acquis  PA Partiellement acquis  NA Non acquis







## VOTRE CONCLUSION DE L'ENTRETIEN

### SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

### APPRÉCIATION SUR LE NIVEAU DE CONNAISSANCE DU PATIENT

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT

OUI  NON

ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

## CONTACT AVEC LE MÉDECIN DU PATIENT\*

SUJET DE L'ÉCHANGE

.....

.....

.....

DATE ..../..../.....

\* Si nécessaire et avec l'accord du patient.



### ENREGISTRER

Pensez à enregistrer le formulaire  
dans le dossier de votre patient,  
sur votre ordinateur



### Objectifs de l'entretien :

- ▶ Évaluer l'adhésion et l'observance du traitement par le patient.
- ▶ Le sensibiliser sur l'importance de l'observance de son traitement par AVK.
- ▶ L'informer des risques en cas de mauvaise observance.

## OBSERVANCE DU PATIENT

L'observance du patient au traitement par AVK est particulièrement importante en raison de la marge thérapeutique étroite. Pour apprécier cette observance, le questionnaire de GIRERD constitue un support essentiel. Il est à votre disposition ci-dessous.

Le questionnaire de GIRERD est utilisé pour apprécier et mesurer l'observance médicamenteuse d'un patient. Il comporte 6 questions. Chaque réponse négative vaut un point. L'observance est appréciée ainsi :

- Bonne observance : score = 6
- Faible observance : score = 4 ou 5
- Non observance : score  $\leq$  3

**En cas d'oubli**, la dose omise peut être prise dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre de double dose pour compenser la dose manquée. Il devra signaler cet oubli lors du contrôle de son INR (examen biologique qui permet d'évaluer l'activité du traitement par antivitamine K) et le noter dans son carnet de suivi.

### LE PATIENT SAIT-IL QU'IL EST IMPORTANT D'ÊTRE OBSERVANT ?

#### QUESTIONNAIRE DE GIRERD (1 pt par réponse négative)\* :

- CE MATIN AVEZ-VOUS OUBLIÉ DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT? OUI  NON
- AVEZ-VOUS DÉJÀ ÉTÉ EN PANNE DE MÉDICAMENTS? OUI  NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE PRENDRE VOTRE TRAITEMENT EN RETARD PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE? OUI  NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOTRE MÉMOIRE VOUS FAIT DÉFAUT? OUI  NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE VOUS AVEZ PARFOIS L'IMPRESSION QU'IL VOUS FAIT PLUS DE MAL QUE DE BIEN? OUI  NON
- PENSEZ-VOUS QUE VOUS AVEZ TROP DE MÉDICAMENTS À PRENDRE? OUI  NON

TOTAL RÉPONSE(S) NÉGATIVE(S)     =6     4 ou 5      $\leq$  3

\* Plus le nombre de points est faible, plus il dénote un manque d'observance du patient :  
bonne observance = 6 - Faible observance = 4 à 5 - Non observance  $\leq$  3.





LE PATIENT CONNAÎT-IL LES RISQUES EN CAS D'OUBLI?

A  PA  NA

SAIT-IL QUOI FAIRE S'IL OUBLIE UNE DOSE?

A  PA  NA

*La dose oubliée ne doit en aucun cas être doublée à la prise suivante.  
Il faut la prendre dans un délai de 8h après l'heure prévue.*

*Passé ce délai, il est préférable de sauter la prise et de prendre  
la suivante à l'heure habituelle.*

## CONCLUSION



Pour optimiser votre temps, copier-coller  
la conclusion que vous venez de rédiger dans  
le formulaire de synthèse des conclusions.

1. DEMANDER AU PATIENT S'IL A DES QUESTIONS OU REMARQUES.
2. RAPPELER LE PROCHAIN RENDEZ-VOUS.
3. RÉDIGER VOTRE CONCLUSION.

REMARQUES/QUESTIONS DU PATIENT

Area for patient remarks/questions, consisting of a large rectangular box with horizontal dashed lines for writing.

A  Acquis PA  Partiellement acquis NA  Non acquis





## VOTRE CONCLUSION DE L'ENTRETIEN

### SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

### APPRECIATION SUR LE NIVEAU DE CONNAISSANCE DU PATIENT

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT

OUI  NON

ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

## CONTACT AVEC LE MÉDECIN DU PATIENT\*

SUJET DE L'ÉCHANGE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

DATE .....

\* Si nécessaire et avec l'accord du patient.



### ENREGISTRER

Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur

## AVK EFFETS DU TRAITEMENT



### Objectifs de l'entretien :

- Expliquer au patient le mode d'action de son traitement.
- Informer le patient sur l'importance de la surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'un surdosage ou d'un sous-dosage et s'assurer de sa vigilance sur l'apparition éventuelle de ces signes.
- Informer le patient sur les interactions médicamenteuses.

## EFFETS DU TRAITEMENT ET SIGNES ÉVOCATEURS D'UN DOSAGE INADAPTÉ

Le patient doit suivre avec une grande vigilance son traitement par AVK car celui-ci l'expose à deux risques principaux : l'hémorragie liée à un surdosage et la thrombose liée à un sous-dosage. L'effet anticoagulant des AVK est progressif, cependant il diminue en quelques jours dès l'arrêt du traitement.

Il est essentiel de sensibiliser le patient à la surveillance de l'apparition des signes évocateurs de dosages inadaptés.

### Surveillance des signes évocateurs d'une situation de surdosage

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

### Surveillance des signes évocateurs d'une situation de sous-dosage

Les principaux signes cliniques de thrombose (phlébite, embolie pulmonaire, AVC) :

- **Signes cliniques évocateurs de phlébite** :
  - œdème (gonflement) unilatéral de la cuisse, de la jambe ou seulement du mollet
  - douleur unilatérale avec ou sans œdème, notamment au niveau d'un des deux mollets
- **Signes cliniques évocateurs d'embolie pulmonaire** :
  - essoufflement soudain
  - douleur thoracique
  - crachat sanglant
- **Signes cliniques évocateurs d'AVC** :
  - violent mal de tête
  - déformation de la bouche
  - faiblesse d'un côté du corps, bras ou jambe
  - troubles de la parole ou de la vision

**Informez le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants,  
un avis médical urgent est nécessaire.**





## EFFETS DU TRAITEMENT

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES SIGNES ÉVOCATEURS D'UN SURDOSAGE ET LA CONDUITE À TENIR ?

A  PA  NA

A-T-IL DÉJÀ RESENTI CERTAINS DE CES SIGNES ?

OUI  NON

SI OUI, LESQUELS ET QU'A T-IL FAIT ?

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES SIGNES ÉVOCATEURS D'UN SOUS-DOSAGE ET LA CONDUITE À TENIR ?

A  PA  NA

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CONTRE-INDICATIONS

### Interactions médicamenteuses

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK, et donc de modifier l'INR, sont très nombreux.

La règle consiste à ne jamais prendre de médicaments qui n'aient pas été prescrits par un médecin ou conseillés par un pharmacien, *a fortiori*, un médicament de sa propre initiative. Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales (survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection) qui doivent toujours amener à consulter le médecin traitant. C'est notamment le cas avec les antibiotiques, même sur une période brève.

L'INR doit être habituellement contrôlé 3 à 4 jours après tout arrêt, modification, ou initiation d'un médicament associé au traitement par AVK, ceci afin de réajuster si besoin la dose prescrite.

### Contre-indications

Il est contre-indiqué d'associer les AVK avec notamment les produits suivants :

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

La liste complète des interactions médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi et à prendre en compte, est disponible dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses, rubrique anticoagulants oraux, sur le site internet de l'ANSM :

[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)

### Focus sur le Previscan®

Le 30 mai 2017, l'ANSM a mis en place une alerte concernant le risque immuno-allergique du Previscan®

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fluindione-Previscan-R-mises-en-garde-sur-le-risque-d-effets-indesirables-immuno-allergiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Précaution particulière

Informez le patient que toute injection intramusculaire est contre-indiquée lors d'un traitement anticoagulant. Les injections sous-cutanées sont autorisées.

A  Acquis PA  Partiellement acquis NA  Non acquis





LE PATIENT PREND-IL D'AUTRES TRAITEMENTS QUE SON AVK ?

OUI  NON

SI OUI, LESQUELS ?

.....

.....

.....

.....

ARRIVE-T-IL AU PATIENT DE PRENDRE, SANS AVIS MÉDICAL  
OU CONSEIL PHARMACEUTIQUE, D'AUTRES MÉDICAMENTS  
QU'IL A PAR EXEMPLE DANS SON ARMOIRE À PHARMACIE ?

OUI  NON

SI OUI, LESQUELS ?

.....

.....

.....

.....

AVEZ-VOUS REPÉRÉ  
DES INTERACTIONS  
MÉDICAMENTEUSES ?

.....

.....

.....

.....

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES MÉDICAMENTS QUI SONT  
CONTRE-INDIQUÉS AVEC SON TRAITEMENT ?

OUI  NON

PEUT-IL CITER DES MÉDICAMENTS D'USAGE COURANT  
CONTRE-INDIQUÉS AVEC SON TRAITEMENT

OUI  NON

SAIT-IL QUE TOUTE INJECTION INTRAMUSCULAIRE EST  
CONTRE-INDIQUÉE LORS D'UN TRAITEMENT PAR ANTICOAGULANT ?

OUI  NON





## CONCLUSION



Pour optimiser votre temps, copier-coller la conclusion que vous venez de rédiger dans le formulaire de synthèse des conclusions.

1. DEMANDER AU PATIENT S'IL A DES QUESTIONS OU REMARQUES.
2. RAPPELER LE PROCHAIN RENDEZ-VOUS.
3. RÉDIGER VOTRE CONCLUSION.

### REMARQUES/QUESTIONS DU PATIENT

Area for patient remarks/questions, featuring horizontal dashed lines for text entry.





## VOTRE CONCLUSION DE L'ENTRETIEN

### SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

### APPRÉCIATION SUR LE NIVEAU DE CONNAISSANCE DU PATIENT

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT

OUI  NON

ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

## CONTACT AVEC LE MÉDECIN DU PATIENT \*

SUJET DE L'ÉCHANGE

.....

.....

.....

DATE ...../...../.....

\* Si nécessaire et avec l'accord du patient.



**ENREGISTRER**  
Pensez à enregistrer le formulaire  
dans le dossier de votre patient,  
sur votre ordinateur



## AVK VIE QUOTIDIENNE ET ALIMENTATION



### Objectifs de l'entretien :

- Revoir avec le patient les précautions quotidiennes liées au traitement par AVK.
- Aborder les points de vigilance à prendre en compte dans l'alimentation.

## PRÉVENTION DES RISQUES QUOTIDIENS ET VIGILANCE ALIMENTAIRE

Aucun aliment n'est interdit. Cependant, l'apport en vitamine K doit être régulier et sans excès afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Informer le patient sur les aliments les plus riches en vitamine K : brocolis, choux, chou-fleur, choux de Bruxelles, épinards, laitue, tomates.

Attirer son attention sur les compléments alimentaires ou les tisanes qui peuvent contenir du millepertuis car cette plante médicinale peut diminuer voire annuler l'effet anticoagulant des AVK.

Il est important de rappeler au patient la nécessité de signaler à tous les professionnels de santé qu'il prend un traitement par AVK : médecin, chirurgien, anesthésiste, dentiste, sage-femme, kinésithérapeute, infirmière, biologiste, pharmacien...

Le patient doit toujours porter sur lui la carte mentionnant qu'il prend un traitement par AVK (au dos du carnet d'information remis par le médecin, le biologiste ou le pharmacien).

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES PRÉCAUTIONS À PRENDRE POUR MINIMISER LE RISQUE HÉMORRAGIQUE DANS SA VIE DE TOUS LES JOURS (PRÉVENTION DES CHOCS ET BLESSURES LORS DE SES ACTIVITÉS OU D'UNE PRATIQUE SPORTIVE)?

A  PA  NA

PEUT-IL AU MOINS EN CITER 3 ?

A  PA  NA

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES RÈGLES À SUIVRE EN MATIÈRE D'ALIMENTATION ET LES PRINCIPAUX ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K ?

A  PA  NA

LE PATIENT SAIT-IL QU'IL NE DOIT PAS PRENDRE CERTAINES TISANES, NI DE COMPLÉMENT ALIMENTAIRE SANS EN PARLER À SON MÉDECIN OU SON PHARMACIEN ?

A  PA  NA

LE PATIENT EST-IL SUIVI PAR D'AUTRES PROFESSIONNELS DE SANTÉ EN DEHORS DE SON MÉDECIN OU DE SON PHARMACIEN ?  
LESQUELS?

OUI  NON

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

A  Acquis PA  Partiellement acquis NA  Non acquis





PRÉVIENT-IL CHAQUE FOIS LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ QU'IL CONSULTE QU'IL EST SOUS AVK?

OUI  NON

*Médecin, chirurgien, anesthésiste, chirurgiens dentiste, sage-femme, kinésithérapeute, infirmière, biologiste, pharmacien, pédicure, podologue...*

LEUR PRÉSENTE-T-IL TOUJOURS SA CARTE AVK?

OUI  NON

LE PATIENT SAIT-IL QU'IL DOIT TENIR INFORMÉ SON MÉDECIN TRAITANT DE TOUTE INTERVENTION MÉDICALE (EXTRACTION DENTAIRE, PETITE CHIRURGIE, ETC.) OU CHANGEMENT DANS SA SITUATION (PAR EXEMPLE SURVENUE D'UNE GROSSESSE) ?

A  PA  NA

## CONCLUSION



Pour optimiser votre temps, copier-coller la conclusion que vous venez de rédiger dans le formulaire de synthèse des conclusions.

1. DEMANDER AU PATIENT S'IL A DES QUESTIONS OU REMARQUES.
2. RAPPELER LE PROCHAIN RENDEZ-VOUS.
3. RÉDIGER VOTRE CONCLUSION.

REMARQUES/QUESTIONS DU PATIENT

Area for patient remarks/questions, consisting of a large rectangular box with horizontal dashed lines for writing.

A  Acquis PA  Partiellement acquis NA  Non acquis





## VOTRE CONCLUSION DE L'ENTRETIEN

### SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

### APPRÉCIATION SUR LE NIVEAU DE CONNAISSANCE DU PATIENT

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT

OUI  NON

ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR

OUI  NON

## CONTACT AVEC LE MÉDECIN DU PATIENT\*

SUJET DE L'ÉCHANGE	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	DATE ...../...../.....
--------------------	--	------------------------

\* Si nécessaire et avec l'accord du patient.



### ENREGISTRER

Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur

## Bibliographie

1. **Mangara, Badon.** *Les anticoagulants oraux directes (AOD)*. Rabat : s.n., 2021.
2. **ANSM.** *Les anticoagulants en France en 2014*.
3. **Pouvillon Muriel.** *Accompagnement et suivi du patient sous anticoagulants antivitamines K : Organisation d'un entretien pharmaceutique*. Toulouse : s.n., 2014.
4. **R L Mueller, S Scheidt.** History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. Janvier 1994.
5. **ANSM.** ANSM, Bon usage des médicaments antivitamines K (AVK), ansm.sante.fr, juillet 2012.
6. **DOROSZ.**
7. **AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE DES PRODUITS DE SANTE.** Fiche de transparence AVK, décembre 2000.
8. **Vidal.**
9. **A Zivelin L V Rao.** Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. nov 1993.
10. **Walter Ageno, Alexander S Gallus, Ann Wittkowsky, Mark Crowther, Elaine M Hylek, Gualtiero Palareti.** Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2012 Feb.
11. **BONNEIC, LE. B,** La cible de la warfarine identifiée. *Médecine science*. 2004 ; 20 (5):512-514.
12. **HAS.** PREVISCAN (fluindione).
13. **vidal.** phenprocoumone.
14. **COURS .**
15. **AOD, Prescrire.** *LA REVUE PRESCRIRE MAI 2012/TOME 32 N° 343*.
16. **Granger CB et coll.** "Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation" *N Engl J Med* 2011 ; 365 (11) : 981-992. .
17. **Connolly SJ et coll.** "Apixaban in patients with atrial fibrillation" *N Engl J Med* 2011 .
18. **Prescrire.** *Premiers Choix Prescrire • Thromboses veineuses profondes : prévention • Actualisation novembre 2021 •*
19. **Prescrire, lixiana.** *Page 486 • La Revue Prescrire Juillet 2016/Tome 36 N° 393*.
20. **HAS.** XARELTO (rivaroxaban) - Evènements thromboemboliques veineux (ETE) pédiatrique.
21. **ameli.** Source : <https://www.ameli.fr/charente-maritime/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale>).
22. **Prescrire.** mars 2022 p221.
23. **AVK, Ameli.** <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/avk>.
24. **URPS ML Grand Est.**
25. **anses aliments.**
26. **interaction, application prescrire.** [En ligne]
27. **Hopitaux universitaires de Genève :** AVK :Quand prendre votre traitement .
28. **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. *Recommandations professionnelles du GEHT en partenariat avec la HAS - Avril 2008. www.has-sante.fr .*
29. *Prescrire n°413, mars 2018 page 180.*
  30. *VIDAL. recommandation AVK.*
  31. *Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane D. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or.*
  32. *officiel, journal. 7 novembre2023.*
  33. *Prescrire. Prescrire n° 261 p.220. mars 2022.*
  34. *AOD, Amelie. <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/aod>.*
  35. *Prescrire, La revue. La revue Prescrire • Mars 2022 • Tome 42 N° 461 • Page 219.*
  36. *fiche eliquis. normandie, omedite.*
  37. *HAS. les-anticoagulants-oraux.*
  38. *HAS AOD.*
  39. *Prescrire, Application. Juin 2023, « Xabans, apixaban, etc.*
  40. *Prescrire. Diltiazem+ anti coagulant d'action directe : hemorragies graves. avril 2023, Vol. 43, 474.*
  41. *prescrire, aplication. interaction medicamenteuses "Xabans". juin 2023.*
  42. *Prescrire, Application. juin 2023, Patients à risque de thrombose artérielle ou veineuse.*
  43. *prescrire. LA REVUE PRESCRIRE JUIN 2003/T OME 23 N° 240 • PAGE 437.*
  44. *prescrire. La revue Prescrire • Septembre 2019 • Tome 39 N° 431 • Page 661.*
  45. *Prescrire. La revue Prescrire • Novembre 2020 • Tome 40 N° 445 • Page 843.*
  46. *congrès de la Société internationale de thrombose éthémostase. antidote. 2015.*
  47. *has. SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE fluindione. février 2019.*
  49. *HAS MAI 2018.*
  50. *amelie.fr. accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques.*



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

# Résumé

Après un rappel de la physiologie de la coagulation, et une présentation des différents médicaments anticoagulants oraux, nous aborderons les entretiens pharmaceutiques dits « entretiens AVK » (même si, en pratique, ils s'adressent aussi aux patients auxquels sont administrés d'autres anticoagulants). Les modalités de ces entretiens sont fixées assez précisément par la réglementation, nous en envisagerons le détail et les modalités pratiques. Nous formulerons ensuite quelques propositions pour en optimiser l'efficacité auprès des patients.

Mot clés :

Entretien pharmaceutique, AVK, AOD, Rivaroxaban, édoxaban, Apixaban, Dabigatran Acénocoumarol, Warfarine, Fluindione, accompagnement du patient, Entretien thématique, observance, convention nationale, pharmaciens d'officine, Bilan Partagé de Médication

