

Iatrogénie et dispensation des antagonistes de la vitamine K à l'officine

Chloé Hyeulle

▶ **To cite this version:**

Chloé Hyeulle. Iatrogénie et dispensation des antagonistes de la vitamine K à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01738836

HAL Id: hal-01738836
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738836

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1
2010

FACULTE DE PHARMACIE

IATROGENIE ET DISPENSATION DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K A L'OFFICINE

Présentée et soutenue publiquement

le 9 Septembre 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Chloé HYEULLE

née le 28 décembre 1984 à Thionville (57)

Membres du Jury

Président :	FAIVRE Béatrice,	MCU-HDR en Hématologie, Pharmacien
Juges :	LECOMPTE Thomas,	PH, Médecin Hématologue
	DEMORE Béatrice,	MCU-PH en Pharmacie Clinique
	TROGNON Gérald,	Pharmacien d'Officine

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Mobilité ERASMUS et Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ..... Pharmacie clinique
Alain BAGREL ..... Biochimie
Jean-Claude BLOCK ..... Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE ..... Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER ..... Microbiologie environnementale
Max HENRY ..... Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ..... Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ..... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR ..... Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER ..... Biochimie
Pierre LEROY ..... Chimie physique générale
Philippe MAINCENT ..... Pharmacie galénique
Alain MARSURA ..... Chimie thérapeutique
Patrick MENU ..... Physiologie
Jean-Louis MERLIN ..... Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS ..... Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN ..... Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON ..... Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS ..... Parasitologie
Mariette BEAUD ..... Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT ..... Communication et santé
Isabelle BERTRAND ..... Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN ..... Chimie thérapeutique
François BONNEAUX ..... Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER ..... Chimie Physique
Cédric BOURA ..... Physiologie
Jean-Claude CHEVIN ..... Chimie générale et minérale
Igor CLAROT ..... Chimie analytique
Joël COULON ..... Biochimie
Sébastien DADE ..... Bio-informatique
Dominique DECOLIN ..... Chimie analytique
Béatrice DEMORE ..... Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU ..... Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY ..... Chimie thérapeutique
François DUPUIS ..... Pharmacologie
Raphaël DUVAL ..... Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE ..... Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ ..... Biophysique-acoustique
Luc FERRARI ..... Toxicologie
Stéphane GIBAUD ..... Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT ..... Chimie organique
Frédéric JORAND ..... Santé et environnement

Olivier JOUBERT ..... Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ ..... Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT ..... Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI..... Hématologie biologique
Christophe MERLIN ..... Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU ..... Pharmacognosie
Maxime MOURER..... Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS ..... Informatique
Christine PERDICAKIS ..... Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO ..... Pharmacologie
Virginie PICHON ..... Biophysique
Anne SAPIN..... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER ..... Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY ..... Santé publique
Gabriel TROCKLE ..... Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER..... Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU ..... Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI ..... Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER ..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD ..... Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET ..... Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma présidente de thèse,

Madame FAIVRE Béatrice
Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.
Je vous remercie d'avoir guidé ma réflexion pendant ces mois de travail ainsi que pour vos précieux conseils et votre enthousiasme. Je vous suis très reconnaissante pour le temps que vous m'avez consacré malgré vos nombreuses occupations.
J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous.
Je vous remercie également de nous avoir prodigué vos connaissances tout au long de nos études.
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A nos juges,

Madame DEMORE Béatrice,
Je vous remercie d'avoir accepté d'examiner et de juger mon travail.

Monsieur LECOMPTE Thomas,
Je vous remercie pour l'honneur que vous m'accordez en faisant partie de ce jury.

Monsieur TROGNON Gérald,
Je vous exprime ici mes plus vifs remerciements pour être membre de ce jury.

A mes parents,
A qui je dois tout ce que je suis.
Pour m'avoir permis de suivre les études que je souhaitais et pour m'avoir soutenu depuis toujours.
Je vous remercie pour votre présence, votre aide, vos encouragements et pour la confiance que vous m'avez témoignée tout au long de ces années.
Avec toute mon affection.

A ma sœur,
Pour m'avoir communiqué et transmis sa motivation surtout lors de notre première année d'étude.
Merci de tout cœur.

A toute ma famille,
Pour m'avoir soutenue et encouragée.

A tous mes collègues anciens actuels,
Pour tout ce qu'ils m'ont appris.

A tous mes amis,
A toutes les personnes qui m'ont aidée pour la réalisation de cette thèse,

Je vous dédie cette thèse.

TABLE DES ABREVIATIONS

AVK: Antagoniste de la Vitamine K

MTV: Maladie Thromboembolique Veineuse

HNF: Héparine Non Fractionnée

HBPM: Héparine de Bas Poids Moléculaire

PPSB : Prothrombine, Proconvertine, facteur antihémophilique B, facteur Stuart

PIVKA: Protein Induced by Vitamin K Antagonist

FSF : Facteur Stabilisant la Fibrine

HMWK: Kininogène de haut poids moléculaire

PL : Phospholipide

FT: Facteur Tissulaire

AT: Antithrombine

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor

TPA : Tissue Plasminogen Activator

ZPI : Inhibiteur dépendant de la Protein Z

TIH : Thrombopénie Induite par Héparine

Gla : Acide Gammacarboxyglutamique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

DCI : Dénomination Commune Internationale

FA : Fibrillation Auriculaire

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

EP : Embolie Pulmonaire

IDM : Infarctus Du Myocarde

TQ : Temps de Quick

INR : International Normalized Ratio

TP : Taux de Prothrombine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ENEIS : Etude Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins

EMIR : Effets Indésirables des Médicaments- Incidence et risques

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

EI : Effet Indésirable

ALAT : Alanine Aminotransferase

ASAT : Aspartate Aminotransferase

VS : Vitesse de Sédimentation

CRP : Protéine C réactive

CAP : Centre Antipoison

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

CAC : Clinique des Anticoagulants

PAS : Pression Artérielle Systolique

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

MAD : Maintien A Domicile

HAD : Hospitalisation A Domicile

NFS : Numération Formule Sanguine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose

DGS : Direction Générale de la Santé

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

DP : Dossier Pharmaceutique

FFC : Fédération Française de Cardiologie

CESPHARM : Comité d'Education Sanitaire et Social de la Pharmacie française

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

PRAQ : Pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité

HAS : Haute Autorité de Santé

CSCTA : Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants

LSF : Langue des Signes Française

CREATIF : Centre de Référence et d'Education des Antithrombotiques d'Ile de France

ETP : Education Thérapeutique du Patient

CAT : Conduite A Tenir

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

HPST : Hôpital Patient Santé Territoires

HCFPC : Haut Comité de Formation Pharmaceutique Continue

DU : Diplôme Universitaire

FCC : Formation Continue Conventionnelle

SC : Sous Cutané

IV : Intra Veineuse

TCA : Temps de Céphaline et Activateur

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Cascade de la coagulation

Figure 2 : Cycle de la vitamine K et implication dans la synthèse des facteurs de coagulation

Figure 3 : Corrélation INR- risque hémorragique et thromboembolique

Figure 4 : Photo des comprimés d'AVK vus de face

Figure 5 : Photo des comprimés d'AVK vus de profil

Figure 6 : Photos des comprimés de previscan® et lisinopril®

Figures 7 et 8: Photos de couverture des carnets AVK

Figures 9 et 10 : Photo de la brochure « code des AVK »

Figure 11 : Arbre décisionnel de délivrance d'un AVK

Figure 12 : Photo du coaguchek XS®

Figure 13 : Photo de l'INRatio®

Figure 14 : Photo de l'INRatio® 2

Figure 15 : Schéma des différents complexes intervenant dans la coagulation et de leurs cibles

Figure 16 : Inhibition directe et indirecte du facteur Xa

Figure 17 : Inhibiteurs directs de la thrombine

Figure 18 : Schéma récapitulatif des cibles des médicaments anticoagulants

TABLES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs de la coagulation et substances apparentées

Tableau 2 : Inhibiteurs de la coagulation

Tableau 3 : Doses quotidiennes de vitamine K recommandées en France en fonction de l'âge et du sexe des individus

Tableau 4 : Teneur en vitamine K de certains aliments

Tableau 5 : Antagonistes de la vitamine K : familles pharmacologiques, principes actifs et spécialités commercialisées

Tableau 6 : Indications, INR cible et durée des traitements par AVK

Tableau 7 : Taux de liaison protéique, demi-vie plasmatique et délai et durée d'action des différents AVK

Tableau 8: Taux de survie en fonction de la variabilité de l'INR

Tableau 9 : Recommandations des mesures à suivre en cas de surdosage asymptomatique en fonction de la valeur de l'INR

Tableau 10 : Recommandations sur la conduite à tenir en cas d'hémorragie grave ou potentiellement grave

Tableau 11 : Modalités thérapeutique d'administration de PPSB et de vitamine K

Tableau 12 : Doses initiales à administrer en fonction des spécialités AVK

Tableau 13 : Doses moyennes d'AVK en pédiatrie, en mg/kg/jour

Tableau 14 : Paliers d'ajustement des posologies par spécialité AVK

Tableau 15 : Attitude à adopter en fonction du niveau et du type d'interaction médicamenteuse

Tableau 16 : Cibles des interactions médicamenteuses et conséquences sur l'effet anticoagulant

Tableau 17: Produits de médecine douce suspectés ou connus pour interagir avec l'effet des AVK

Tableau 18 : Nombre et moments des prises des principaux AVK

Tableau 19 : Aliments pouvant perturber l'action des anticoagulants

Tableau 20: Valeurs d'INR recommandées en fonction des indications de l'AVK

Tableau 21 : Recommandations de fréquence de mesure de l'INR selon le mode d'obtention

Tableau 22 : Compétences à acquérir par le patient au terme d'un programme d'éducation thérapeutiques quels que soient la maladie, la condition

Tableau 23 : Récapitulatif des nouvelles molécules

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION……1

PARTIE I : GENERALITES SUR L'HEMOSTASE ET LA VITAMINE K……4

1. L'hémostase
   - 1.1. Définition
   - 1.2. Déroulement
     - 1.2.1. Hémostase primaire
       - 1.2.1.1. Facteurs impliqués
       - 1.2.1.2. Déroulement
         - 1.2.1.2.1. Le temps vasculaire
         - 1.2.1.2.2. L'adhésion plaquettaire
         - 1.2.1.2.3. L'agrégation plaquettaire
     - 1.2.2. Hémostase secondaire ou coagulation proprement dite
       - 1.2.2.1. Facteurs impliqués
         - 1.2.2.1.1. Facteurs de la coagulation
         - 1.2.2.1.2. Inhibiteurs de la coagulation
         - 1.2.2.1.3. Calcium
         - 1.2.2.1.4. Phospholipides
       - 1.2.2.2. Déroulement
         - 1.2.2.2.1. Formation de la thromboplastine
         - 1.2.2.2.2. Thrombinoformation
         - 1.2.2.2.3. Fibrinoformation
       - 1.2.2.3. Régulation
     - 1.2.3. Fibrinolyse
       - 1.2.3.1. Facteurs impliqués
       - 1.2.3.2. Déroulement
       - 1.2.3.3. Régulation
   - 1.3. Troubles de l'hémostase
     - 1.3.1. Hypocoagulabilité
     - 1.3.2. Hypercoagulabilité
2. La vitamine K
   - 2.1. Découverte
   - 2.2. Définition et propriétés physico-chimiques
   - 2.3. Propriétés pharmacodynamiques
   - 2.4. Propriétés pharmacocinétiques
   - 2.5. Cycle, rôle et fonction dans la coagulation
   - 2.6. Besoins et apports
   - 2.7. Sources

2.8. Carences

PARTIE II : LES AVK, ETAT DES CONNAISSANCES……..…18

1. Définition
2. Découverte
3. Spécialités commercialisées, principes actifs et familles pharmacologiques
4. Indications
5. Propriétés
   5.1. Pharmacodynamiques
   5.2. Pharmacocinétiques
6. Surveillance biologique
   6.1. Paramètre à surveiller
   6.2. Cible à atteindre
   6.3. Stabilité biologique

PARTIE III : IATROGENIE DES AVK.....26

1. Définition
2. Données actuelles
   2.1. Etat des lieux de la consommation des AVK en France
   2.2. Etat des lieux de l'iatrogénie liée aux AVK en France : études et enquêtes
3. Effets indésirables des traitements par AVK
   3.1. Effets indésirables vasculaires
      3.1.1. Hémorragies
      3.1.2. Thromboses
   3.2. Autres effets indésirables
      3.2.1. Affections du système immunitaire : manifestations immuno-allergiques
         3.2.1.1. Avec les dérivés de l'indanedione (PREVISCAN®)
         3.2.1.2. Avec les dérivés coumariniques (COUMADINE® 2mg et 5mg, SINTROM®, MINISINTROM®)
      3.2.2. Affections gastro-intestinales
      3.2.3. Affections musculo-squelettiques et systémiques
      3.2.4. Affections de la peau et des tissus sous-cutanés
      3.2.5. Fièvre prolongée
      3.2.6. Effets indésirables maternels et fœtaux
      3.2.7. Effets indésirables par intoxication volontaire et accidentelle par rodenticides
4. Gestion des effets indésirables des traitements par AVK
   4.1. Effets indésirables hémorragiques et thrombotiques
      4.1.1. Situations entrant dans le cadre des recommandations
      4.1.2. Objectif des recommandations
      4.1.3. Conduite à tenir
         4.1.3.1. En cas de surdosage asymptomatique
            4.1.3.1.1. Mode de prise en charge

4.1.3.1.2. Mesures thérapeutiques
4.1.3.2. En cas d'hémorragie
4.1.3.2.1. Distinction des hémorragies en fonction de leur gravité
4.1.3.2.2. En cas d'hémorragie non grave
4.1.3.2.2.1. Mode de prise en charge
4.1.3.2.2.2. Mesures thérapeutiques
4.1.3.2.3. En cas d'hémorragie grave
4.1.3.2.3.1. Mode de prise en charge
4.1.3.2.3.2. Mesures thérapeutiques
4.1.3.3. En cas de traumatisme
4.2. Autres effets indésirables
5. Mesures entreprises
6. Perspectives
6.1. Objectifs
6.2. Cas pratiques améliorables

PARTIE IV : MOBILISATION, PARTICIPATION ET IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA DISPENSATION ET LA PHARMACOVILANCE DES AVK……44

1. L'acte pharmaceutique
1.1. Analyse pharmaceutique
1.1.1. Analyse de la prescription et de l'antériorité
1.1.1.1. Analyse de la prescription
1.1.1.1.1. Analyse règlementaire
1.1.1.1.2. Analyse pharmacologique
1.1.1.1.2.1. Analyse des paramètres physiopathologiques
1.1.1.1.2.1.1. Etat physiologique
1.1.1.1.2.1.1.1. Ages extrêmes de la vie
1.1.1.1.2.1.1.1.1. Nouveau-nés et nourrissons
1.1.1.1.2.1.1.1.2. Enfants
1.1.1.1.2.1.1.1.3. Sujets âgés et très âgés
1.1.1.1.2.1.1.2. Grossesse et allaitement
1.1.1.1.2.1.1.2.1. Grossesse
1.1.1.1.2.1.1.2.2. Allaitement
1.1.1.1.2.1.2. Etat pathologique
1.1.1.1.2.1.2.1. Pathologies acquises
1.1.1.1.2.1.2.2. Pathologies congénitales
1.1.1.1.2.1.3. Etat psychologique
1.1.1.1.2.1.4. Situations à risque hémorragique
1.1.1.1.2.2. Vérifications des posologies
1.1.1.1.2.2.1. Dose initiale
1.1.1.1.2.2.2. Dose d'équilibre et adaptation posologique
1.1.1.1.2.3. Analyse des interactions
1.1.1.1.2.3.1. Association à des médicaments
1.1.1.1.2.3.2. Association à des produits de médecine douce
1.1.1.2. Consultation des traitements antérieurs
1.1.1.2.1. L'historique

1.1.1.2.2. Le Dossier Pharmaceutique
1.2. Décision pharmaceutique
1.3. Préparation de l'ordonnance
1.4. Conseil pharmaceutique et mise à disposition d'informations nécessaires au bon usage du médicament
1.4.1. Explication du traitement
1.4.1.1. Rôle d'un AVK
1.4.1.2. Modalités de prise
1.4.1.3. Durée du traitement
1.4.1.4. Conservation
1.4.2. Risques du traitement
1.4.3. Conseils
1.4.3.1. Règles d'automédication
1.4.3.2. Règles hygiéno-diététiques
1.4.3.2.1. Alimentation
1.4.3.2.1.1. Carence alimentaire
1.4.3.2.1.2. Régime riche en vitamine K
1.4.3.2.1.3. Régime amincissant
1.4.3.2.1.4. Obésité
1.4.3.2.2. Règles d'hygiène de vie
1.4.3.2.2.1. Sport
1.4.3.2.2.2. Tabac
1.4.3.2.2.3. Alcool
1.4.3.3. Cosmétologie
1.4.3.4. Voyages
1.4.3.5. Menstruations
1.4.4. Outils d'aide à l'observance
1.4.4.1. Interrogatoire
1.4.4.2. Elaboration d'un plan de prise
1.4.4.3. Ajustement de dosage
1.4.4.4. Utilisation d'un pilulier semainier
1.4.4.5. Calendrier de prise de l'AVK
1.4.4.6. Choix de l'AVK
1.4.4.7. Carnet AVK
1.4.4.8. Distribution de la carte de liaison anti-plaquettaire
1.4.4.9. Fiches conseils
2. Assurance qualité
3. Surveillance et le suivi pharmaceutique du traitement
3.1. Connaitre les modalités de surveillance et de suivi d'un traitement par AVK
3.1.1. Surveillance clinique
3.1.2. Surveillance biologique
3.1.2.1. Pourquoi surveiller ?
3.1.2.2. Quel paramètre surveiller ?
3.1.2.3. Quelles sont les valeurs cibles à connaitre ?
3.1.2.4. Comment surveiller ?
3.1.2.5. Moyens de surveillance
3.1.2.5.1. La prise de sang et la mesure d'INR
3.1.2.5.1.1. La fréquence des prise de sang et des mesures d'INR
3.1.2.5.1.1.1. En phase d'instauration
3.1.2.5.1.1.2. En phase d'équilibre

3.1.2.5.1.2. La communication des résultats d'INR aux patients
3.1.2.5.2. L'automesure
3.1.2.5.2.1. La situation en France
3.2. Dispensation des dispositifs d'automesure
3.2.1. Appareils d'autocontrôle ou d'automesure : autotests
3.2.1.1. Description
3.2.1.2. Principe de mesure
3.2.1.3. Commercialisation
3.2.1.3.1. Le Coagucheck®
3.2.1.3.2. L'INRation®
3.2.1.4. Tarifs, prise en charge et remboursement
3.2.1.4.1. Chez l'adulte
3.2.1.4.2. Chez l'enfant
3.2.1.5. Conditions sinequoinone à l'automesure
3.2.1.6. Remarques
3.2.1.7. Avantages et limites de l'automesure
3.2.1.7.1. Avantages
3.2.1.7.2. Limites
3.3. Informations sur les organisations, les associations, et les sites utiles
3.3.1. Les Cliniques des Anticoagulants (CAC)
3.3.2. Le Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants (CSCTA)
3.3.3. Le réseau GRANTED
3.3.4. LE Centre de Référence et d'Education des Antithrombotiques d'Ile de France (CREATIF)
3.3.5. Sites utiles
4. Education Thérapeutique du Patient (ETP)
4.1. Entretien pharmaceutique
4.2. Pourquoi une ETP ?
4.3. Distinction entre ETP et information du patient
4.4. Populations bénéficiaire de l'ETP
4.5. Compétences nécessaires au pharmacien
4.6. Formation nécessaire
4.7. Contenu de l'enseignement thérapeutique
4.8. Compétences à acquérir
4.9. Avantages et inconvénients
4.9.1. Avantages
4.9.2. Inconvénients
4.10. Où se former pour l'ETP ?
4.11. Promotion de l'ETP : la loi Hôpital Patients Santé Territoire (HPST)
4.12. Indemnisation financière
4.13. Exemple d'une ETP
5. Participation du pharmacien à la pharmacovigilance
6. Information et formation continue du pharmacien d'officine
6.1. Information et documentation
6.1.1. Ouvrages, revues et articles de presse
6.1.1.1. Ouvrages
6.1.1.1.1. La Pharmacopée Européene et Française
6.1.1.1.2. Vidal, Dorosz, théra
6.1.1.1.3. Index Nominum, guide des équivalents thérapeutiques

6.1.1.1.4. Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique, atlas de poche de pharmacologie, lecture pharmacologique de l'ordonnance,…
6.1.1.1.5. Guide pratique des (interactions médicamenteuses (IM)
6.1.1.1.6. Code de la Santé Publique, « le médicaments : notion juridique »
6.1.1.1.7. « conseils à l'officine », « le conseil en pharmacie »
6.1.1.2. Revues
6.1.1.2.1. Pharmaceutiques
6.1.1.2.2. Médicales
6.1.1.3. Articles de presse
6.1.2. Conférences
6.1.3. Fichiers et microfiches
6.1.4. Informations fournies par les laboratoires pharmaceutiques
6.2. Formation continue
6.2.1. Audiovisuel
6.2.2. Banques de données sur CD-ROM et sur internet
6.2.3. Centre d'information et de documentation pharmaceutiques
6.3. Participation financière
6.4. Se tenir au courant de l'actualité
6.5. Evaluation des connaissances
7. Implication du pharmacien par la communication : organisation de campagnes d'information et de sensibilisation, de prévention, de dépistage dans le cadre de la protection sociale
7.1. Information, sensibilisation
7.1.1. Les vitrines
7.1.2. Affiches et brochures
7.1.2.1. Affiches
7.1.2.2. Brochures
7.1.2.2.1. Mises gracieusement à disposition du pharmacien
7.1.2.2.2. Achetées par le pharmacien et offertes aux patients
7.1.2.2.3. Vente d'ouvrages
7.2. Organisation de campagnes de prévention et de dépistage
8. Soutien et accompagnement des patients à l'officine
8.1. Associations de patients
8.2. Sites internet et forums
9. Création d'un réseau hôpital-ville afin d'améliorer les rapports, la coopération et l'entraide entre professionnels de santé
9.1. Evaluation de la mise en place d'un relais de prise en charge pharmaceutique hôpital-ville : exemple des éducations thérapeutiques aux AVK
9.2. Courrier hôpital-ville
10. Enquête pharmacie : gstion du patient sous AVK et rôle du pharmacien d'officine
11. En pratique : cas cliniques

PARTIE V : NOUVELLES MOLECULES ET ALTERNATIVES……124

1. **L'anticoagulant idéal**
2. **Voies de recherche, molécules innovantes déjà sur le marché ou en voie de l'être**
   - 2.1. **Voies de recherche**
   - 2.2. **Molécules innovantes déjà sur le marché et en voie de l'être**
     - 2.2.1. **Les anti-Xa**
       - 2.2.1.1. **Indirects**
         - 2.2.1.1.1. **Le fondaparinux (ARIXTRA®)**
         - 2.2.1.1.2. **Le pentasaccharide de deuxième génération : l'idraparinux**
         - 2.2.1.1.3. **Le pentasacharide de troisième génération**
       - 2.2.1.2. **Directs oraux**
         - 2.2.1.2.1. **Le rivaroxaban (XARELTO®)**
         - 2.2.1.2.2. **L'apixaban**
     - 2.2.2. **Les anti-thrombine (anti-IIa)**
       - 2.2.2.1. **Injectables: les hirudines recombinants**
       - 2.2.2.2. **Orales**
         - 2.2.2.2.1. **L'argatroban**
         - 2.2.2.2.2. **Le ximélagatran**
         - 2.2.2.2.3. **Le dabigatran (PRADAXA®)**
     - 2.2.3. **Les inhibiteurs de l'étape initiale de la coagulation**
       - 2.2.3.1. **Le TFPI**
       - 2.2.3.2. **Le facteur VII inactivé**
       - 2.2.3.3. **Les limites**
3. **Existe-t-il des cibles non explorées ?**
4. **Nouvelles stratégies thérapeutiques**

CONCLUSION……138

ANNEXES……142

BIBLIOGRAPHIE……164

INTRODUCTION



L'hémostase est un processus physiologique permettant, d'une façon générale, le maintient de l'intégrité des vaisseaux. Elle fait intervenir la vitamine K, dont les propriétés coagulantes et antihémorragiques lui confèrent un rôle essentiel dans le mécanisme de coagulation. C'est grâce à la découverte dans les années trente de ces propriétés, qu'ont pu être élaborés les premiers traitements anticoagulants.

Pendant un demi-siècle, les héparines et les antivitamines K (AVK) ont été, après la saignée et les sangsues, les seuls traitements antithrombotiques disponibles. Actuellement, les anticoagulants sur le marché regroupent des molécules administrées par voie orale ou parentérale. Les substances rapidement actives en parentéral sont habituellement utilisées pour initier le traitement de la maladie veineuse thromboembolique (MVT) ou de la pathologie cardiaque emboligène mais également en prévention de la MVT : ce sont les héparines ; les héparines non fractionnées (HNF), qui se donnaient essentiellement en intraveineuse, ont été quasiment totalement remplacées par les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) depuis le début des années 80 dans la plupart des indications. Plus récemment, d'autres molécules sont apparues. Pour l'anticoagulation au long cours, ce sont des molécules actives par voie orale qui sont utilisées, il s'agit des AVK. Ils appartiennent à une classe thérapeutique ancienne dont l'utilité et l'efficacité sont largement démontées. Les AVK constituent le traitement anticoagulant au long cours de référence depuis environ cinquante ans pour prévenir et traiter la MVT. Ils sont également utilisés chez les patients à haut risque thrombotique ou en prévention d'accident cardioemboliques. Leur prescription en France est très large.

Cependant, la classe thérapeutique des AVK fait actuellement l'objet de toutes les attentions puisque ce traitement, apparemment très bon marché, a le prix de l'iatrogénicité. Leur utilisation expose au risque hémorragique. En France, le nombre de patients hospitalisés chaque année pour un accident hémorragique lié aux AVK est trop important : c'est la première cause d'hospitalisation pour accidents iatrogène médicamenteux. Bien que ces substances aux effets indésirables potentiellement graves soient fréquemment prescrites, elles sont très difficiles à manier puisqu'elles ont une fourchette thérapeutique étroite, et les modalités de mise en place et de suivi du traitement sont fastidieuses. La réponse interindividuelle est grande. Elles ont des limitations incluant des modifications imprévisibles de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie liées à des facteurs génétiques, physiologiques, pathologiques et environnementaux mais également à des interactions médicamenteuses ou alimentaires. En outre, le traitement par AVK requiert un suivi biologique régulier, ce qui représente une contrainte pour le patient.

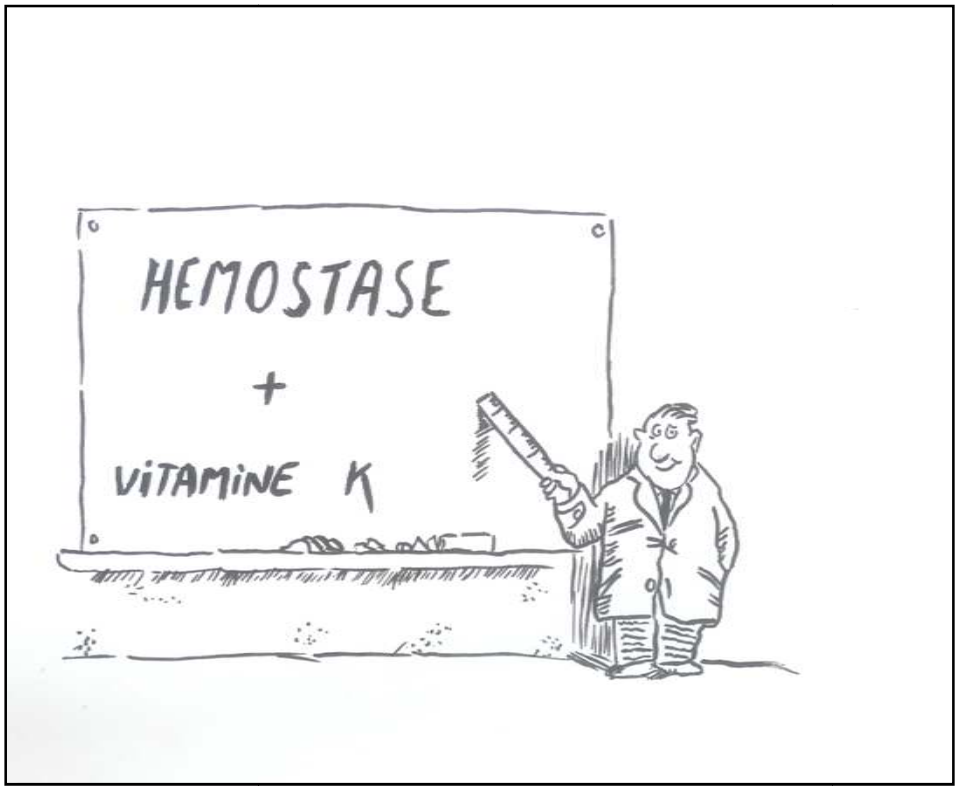
Au moment où l'attention est attirée sur le risque des traitements par AVK, il est légitime d'être intéressé et attiré par de nouvelles molécules prometteuses, ce à quoi se sont attelés les chercheurs depuis de nombreuses années. L'amélioration des connaissances, des mécanismes de coagulation et des cibles à inhiber ainsi qu'une meilleure compréhension de l'hémostase au niveau moléculaire a conduit au développement de molécules agissant à différents niveaux de la cascade de coagulation. On fonde beaucoup d'espoir sur ces molécules qui pourraient être les anticoagulants du futur ; ils vont probablement avoir un impact significatif sur la pratique quotidienne dans un avenir proche.

A l'ère « des nouveaux anticoagulants », il peut paraître anachronique de publier une thèse sur le bon usage des anticoagulants « classiques ». Mais, dans l'état actuel des connaissances, l'évaluation de ces nouvelles molécules est encore insuffisante et les AVK

restent à l'heure actuelle la base de référence de l'anticoagulation au long cours et dans l'attente de nouveaux anticoagulants, le bon usage des médicaments déjà disponibles reste de grande actualité et justifie la plus grande vigilance de la part de tous les professionnels de santé. Il serait judicieux de développer des outils pour optimiser et sécuriser la prise de ces traitements. Au travers de cette thèse nous nous focaliserons sur les stratégies mises en place ou en vue de l'être par le pharmacien d'officine, pour limiter cette iatrogénie.

PARTIE I :

GENERALITES SUR L'HEMOSTASE ET LA VITAMINE K



1. L'hémostase

1.1. Définition

L'hémostase physiologique est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état liquide à l'intérieur des vaisseaux. Elle regroupe l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements pour éviter l'hémorragie. Elle participe à la réparation de la brèche vasculaire.

Le processus d'hémostase se déroule classiquement en trois temps, initiés simultanément :

- **l'hémostase primaire** qui obstrue la brèche vasculaire par un «thrombus blanc » appelé aussi « clou plaquettaire de Haye » ;
- **la coagulation** qui consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant d'autres cellules comme les globules rouges, d'où son appellation « thrombus rouge » ;
- **la fibrinolyse**, processus, permettant la destruction des thrombis ou limitant leur extension.

Comme tout système physiologique, il existe des mécanismes de régulation destinés ici à maintenir le système de la coagulation à l'état d'équilibre : les inhibiteurs physiologiques de la coagulation participent à cette régulation.

1.2. Déroulement

1.2.1. Hémostase primaire

1.2.1.1. Facteurs impliqués

Les éléments principaux impliqués dans l'hémostase primaire sont :

- deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes ;
- deux éléments plasmatiques : facteur von Willebrand et fibrinogène ;
- le collagène (sous-endothélium).

1.2.1.2. Déroulement

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu. Il comprend trois phases :

1.2.1.2.1. Le temps vasculaire

La première réaction de l'organisme à se mettre en place est une vasoconstriction localisée. Le spasme vasculaire diminue le diamètre du vaisseau et peut, soit arrêter l'hémorragie, soit réduire le flux sanguin au niveau du vaisseau blessé. Cela modifie les conditions hémodynamiques et favorise le processus d'hémostase permettant aux réactions suivantes d'être pleinement efficaces.

1.2.1.2.2. L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes sanguines adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nue par la brèche vasculaire. Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue. Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes.

1.2.1.2.3. L'agrégation plaquettaire

Les plaquettes recrutées se fixent aux plaquettes qui adhèrent au sous-endothélium. Ce phénomène d'agrégation extensif crée un premier thrombus fragile. On dit que l'agrégation est « réversible ».

1.2.2. Hémostase secondaire ou coagulation proprement dite

Au cours de cette étape, le thrombus, fragile, se solidifie : l'agrégation est alors dite « irréversible ».

1.2.2.1. Facteurs impliqués

Cette étape nécessite les facteurs de la coagulation, du calcium et des phospholipides d'origine membranaire.

1.2.2.1.1. Facteurs de la coagulation

1.2.2.1.1.1. Généralités

Dans le plasma circulent des pro-enzymes, inactifs, appelés facteurs de coagulation. Lorsque ces pro-enzymes sont activés, on parle de facteurs de coagulation activés. Deux facteurs de la coagulation sont dépourvus d'activité enzymatique, le facteur VIII et facteur V. Ce sont des cofacteurs pour d'autres enzymes.

Les facteurs de la coagulation sont désignés par des numéros allant de I à XIII. A l'exception du facteur XIII qui intervient dans la dernière étape de la coagulation, les autres facteurs interviennent dans l'ordre inverse de leur numérotation ; ainsi le facteur XII initie la coagulation et le facteur I la termine. Chaque facteur existe sous forme de précurseur inactif et sous forme activée (indiquée par la lettre a).

1.2.2.1.1.2. Facteurs vitamine K dépendants

Certains facteurs nécessitent, pour être synthétisés, la présence de vitamine K. Ces facteurs dits "vitamine K dépendant" sont les facteurs II, VII, IX et X (prothrombine, proconvertine, facteur antihémophilique B, facteur Stuart). Ils peuvent être désignés par les lettres PPSB du nom de leurs initiales.
La vitamine K permet la carboxylation des facteurs PPSB, processus nécessaire à la fixation du calcium ionisé. Un patient porteur d'une avitaminose K ou recevant un traitement appelé « antagoniste de la vitamine K » aura une diminution de synthèse de ces quatre facteurs. A la place circulent des substances appelées PIVKA (Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste) : PIVKA 7, PIVKA 2, PIVKA 10, PIVKA 9 : ce sont des précurseurs non carboxylés des facteurs PPSB. Ils sont donc inactifs dans la coagulation. Leur liaison aux phospholipides en présence de calcium est impossible.

Facteurs de la coagulation et substances apparentées			
N°	**Nom**	**Fonctions**	**Demi-vie**
I	Fibrinogène	Forme des caillots	
II	Prothrombine	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes. **Vitamine K dépendant**	60 heures
III	Thromboplastine tissulaire facteur tissulaire	Co-facteur VIIa	
IV	Calcium		
V	Proaccélérine	Co-facteur X	
VI	Accélérine ou facteur Va		
VII	Proconvertine	Active IX et X. **Vitamine K dépendant**	6 heures
VIII	Facteur antihémophilique A	Co-facteur IX	
IX	Facteur christmas ou facteur antihémophilique B	Active X. **Vitamine K dépendant**	24 heures
X	Facteurs stuart-prower	Active II. **Vitamine K dépendant**	50 heures
XI	Facteur Rosenthal, antécédent de la thromboplastine plasmatique	Active XII, IX et prékallikréine	
XII	Facteur Hageman	Active prékallikreine et la fibrinolyse	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine (FSF)	Crosslinks fibrin	
	Facteur de von Willebrand	Lie VIII, intermédiaire de l'adhésion des plaquettes	
	Prékallikréine ou facteur fletcher	Active XII et prékallikréine Scinde HMWK	
	Kininogène de haut poids moléculaire (HMWK)	Soutient l'activation réciproque de XII, X et prékallikréine	
	Fibronectine	Médiateur de l'adhésion cellulaire	

Tableau 1 : Facteurs de la coagulation et substances apparentées (2)

1.2.2.1.2. Inhibiteurs de la coagulation

A côté des facteurs de la coagulation, il coexiste des inhibiteurs de la coagulation.

Inhibiteurs de la coagulation		
Nom	**Fonctions**	**Demi-vie**
Antithrombine	Inhibe IIa, Xa	
Proteine C	Inactive Va, VIIIa **Vitamine K dépendant**	6 heures
Proteine S	Cofacteur de la proteine C **Vitamine K dépendant**	60 heures
Tisue factor pathway inhibitor (TFPI)	Inhibe le complexe Facteur tissulaire- facteur IIa et Xa	
Inhibiteur dependant de la proteine Z (ZPI)	Inhibe X et XI	
Proteine Z	Co-facteur de ZPI	
Heparine cofactor II	Inhibe IIa	

Tableau 2 : Inhibiteurs de la coagulation (2)

Parmi ces facteurs, les plus importants sont notamment l'antithrombine III, la protéine C et la protéine S. Leur déficience se traduit par une augmentation des risques d'accidents thrombotiques.

1.2.2.1.3. Calcium

Le calcium ionisé est nécessaire à l'activité de la plupart des étapes de la coagulation. Il intervient dans la liaison des complexes par le biais du gammacarboxyterminal; il est, en outre, nécessaire au fonctionnement des complexes tenase et prothrombinase.

1.2.2.1.4. Phospholipides

Les phospholipides interviennent à différents niveau de la cascade de coagulation. En effet, son activation nécessite un flip-flop des phospholipides qui passent de la couche interne à la couche externe de la membrane plasmique des plaquettes et des cellules endothéliales.

1.2.2.2. Déroulement

La coagulation est la gélification du plasma. Dans le plasma circule une protéine soluble, le fibrinogène. Le processus de coagulation permet la transformation du fibrinogène soluble en un réseau de fibrine insoluble qui consolide le thrombus blanc.

Ce processus de coagulation est une cascade de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de la coagulation. L'enzyme qui permettra de transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble est la thrombine. Le processus de formation de la thrombine est complexe. Il comprend une série ordonnée d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides (PL) membranaires de certaines cellules (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes).

1.2.2.2.1. Formation de la thromboplastine

On décrit classiquement deux voies d'activation de la coagulation :

- **voie intrinsèque**

La voie intrinsèque concerne uniquement les facteurs de la coagulation présents dans la circulation. Il y a intervention du système contact qui comprend le facteur XII, le facteur XI, la prékallikréine et le kininogène de haut poids moléculaire. L'activation du système contact peut se faire par contact du facteur XII avec une surface chargée négativement ou mouillable comme le verre ou certains composés biochimiques (complexes immuns par exemple). Le complexe antihémophilique comprend deux facteurs extrêmement importants en pathologie, le facteur IX ou facteur antihémophilique B et le facteur VIII ou facteur antihémophilique A. Le facteur IX activé se lie aux phospholipides et interagit avec le facteur VIII activé formant le complexe tenase qui permet l'activation du facteur X. Le facteur Xa permettra d'enclencher le reste de la cascade de la coagulation.

- **voie extrinsèque**

La voie extrinsèque nécessite pour être activée des éléments tissulaires comme le facteur tissulaire exprimé à la surface d'une lésion vasculaire. Cette protéine non enzymatique, appelée facteur tissulaire (FT) est présente dans beaucoup de tissus y compris le tissu cérébral. Il est exprimé à la surface de certaines cellules comme les cellules endothéliales, les monocytes, quand elles sont activées, notamment par des toxines bactériennes ou des cytokines, ou lésées. Il est exprimé aussi au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes de façon constitutive. Le facteur tissulaire, lié aux phospholipides des membranes cellulaires, active le facteur VII (ou proconvertine), en facteur VIIa (ou convertine). Le complexe facteur VIIa-facteur tissulaire peut alors activer le facteur X (ou facteur Stuart) en facteur X activé.

- **point commun aux deux voies**

Que la coagulation ait été activée par voie extrinsèque ou intrinsèque, un facteur important, le facteur X, est activé. Ce facteur X activé est le carrefour des voies intrinsèques et extrinsèques. Le facteur X activé s'intégrera dans un complexe enzymatique appelé prothrombinase qui comprend aussi le facteur V activé, les phospholipides de la surface cellulaire et du calcium.

1.2.2.2.2. Thrombinoformation

Le complexe prothrombinase constitue une enzyme qui, par protéolyse du facteur II (ou prothrombine) forme une autre enzyme clé, la thrombine (facteur II activé ou fibrinogénase).

En outre, la thrombine peut catalyser sa propre formation puisqu'elle active le facteur VIII et le facteur V.

La thrombine (facteur IIa) est une enzyme extrêmement puissante, qui va catalyser la transformation du fibrinogène en fibrine.

1.2.2.2.3. Fibrinoformation

Cette étape a pour objectif la formation de fibrine à partir du fibrinogène.

Une molécule de thrombine peut transformer 1000 fois son poids de fibrinogène. L'action de la thrombine sur le fibrinogène libère deux petits peptides, appelés fibrinopeptides A et B. Il ne reste alors que des monomères de fibrine qui spontanément se polymérisent de manière instable : on parle de polymères solubles. Ils vont être stabilisés par le dernier facteur, le facteur XIII qui va créer des liaisons covalentes solides entre ces monomères de fibrine. On a alors formation d'un réseau de fibrine stable et insoluble qui emprisonne les globules rouges : le thrombus rouge définitif est ainsi formé.

Pour résumer, à chaque étape de la coagulation, un facteur est activé. Il va acquérir une activité enzymatique à condition d'être complexé à un substrat et un facteur de stabilisation (cofacteur) à la surface d'une membrane phospholipidique d'une cellule.

On distingue plusieurs grandes phases :

- L'activation du facteur Stuart ;
- La génération de thrombine (enzyme clé);
- Les actions de la thrombine :
    - Transformation du fibrinogène en fibrine ;
    - Activation du facteur stabilisant de la fibrine (facteur XIII) ;
    - Activation des cofacteurs V et VIII et du facteur XI ;
    - Activation des plaquettes ;
    - Activation de la protéine C (boucle de rétrocontrôle négatif).

La voie la plus importante car initiatrice de l'hémostase secondaire, est la voie extrinsèque qui va permettre une activation du facteur VII en présence du FT sur une surface phospholipidique.

Cette voie permettra également l'activation de la voie intrinsèque d'amplification via la thrombine qui activera les co-facteurs V et VIII, et le facteur XI.

1.2.2.3. Régulation (voir figure 1)

Le système de la coagulation plasmatique a la capacité de s'activer spontanément. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formées lors de la cascade enzymatique de la coagulation (thrombine, facteur Xa) ne circulent pas sous forme active dans le plasma car elles risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. Pour éviter ceci et maintenir leur équilibre, chaque facteur activé clé a son inhibiteur. On connaît trois systèmes inhibiteurs : le système de l'antithrombine (AT), le système Protéine C-Protéine S, et le TFPI :

- **L'antithrombine** (anciennement appelée antithrombine III: ATIII)

Elle inhibe principalement le facteur II activé ou thrombine mais aussi le facteur X activé, le facteur IX activé et partiellement le facteur XI activé.

- **Le système Protéine C-Protéine**

La protéine C circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine en Protéine C activée à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur, majoritairement endothélial, appelé la thrombomoduline. La Protéine C activée est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, la Protéine S. Il est intéressant de noter que la Protéine C et la Protéine S sont des facteurs vitamine K dépendants.

- **le TFPI (tissue factor pathway inhibitor)**

Il a longtemps été cherché quel pouvait être l'inhibiteur du facteur VII activé. Il n'y a pas d'inhibiteur du facteur VII activé mais un inhibiteur appelé TFPI qui inhibe l'activation du facteur X par le complexe facteur VIIa-FT.

1.2.3. Fibrinolyse

1.2.3.1. Facteurs impliqués

Elle implique la plasmine, l'urokinase et le tissue plasminogène activator (TPA).

1.2.3.2. Déroulement

L'organisme est capable de lyser le thrombus. La fibrinolyse fait intervenir une substance circulant sous forme inactive dans le plasma: le plasminogène, synthétisé par le foie. Sous l'influence d'activateurs, le plasminogène se transforme en plasmine qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation. La fibrinolyse est normalement un processus localisé au niveau du caillot. La génération voire la circulation de la plasmine doit être régulée pour maintenir un équilibre physiologique.

1.2.3.3. Régulation

Mais le système fibrinolytique est régulé par des inhibiteurs. On distingue deux types d'inhibiteurs :

- inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline,
- inhibiteurs des activateurs du plasminogène : le PAI-1 est l'inhibiteur surtout du t-PA et le PAI-2, présent essentiellement chez la femme enceinte, est inhibiteur de l'urokinase. Il a été décrit aussi un PAI-3 et d'autres inhibiteurs de surface cellulaire.

En résumé :

Le processus d'hémostase primaire et de coagulation aboutit à la formation d'un thrombus tandis que la fibrinolyse tend à le détruire. Il y a donc un équilibre permanent entre, l'hémostase primaire et la coagulation d'une part, et la fibrinolyse d'autre part. C'est ce qu'on appelle la balance coagulolytique.

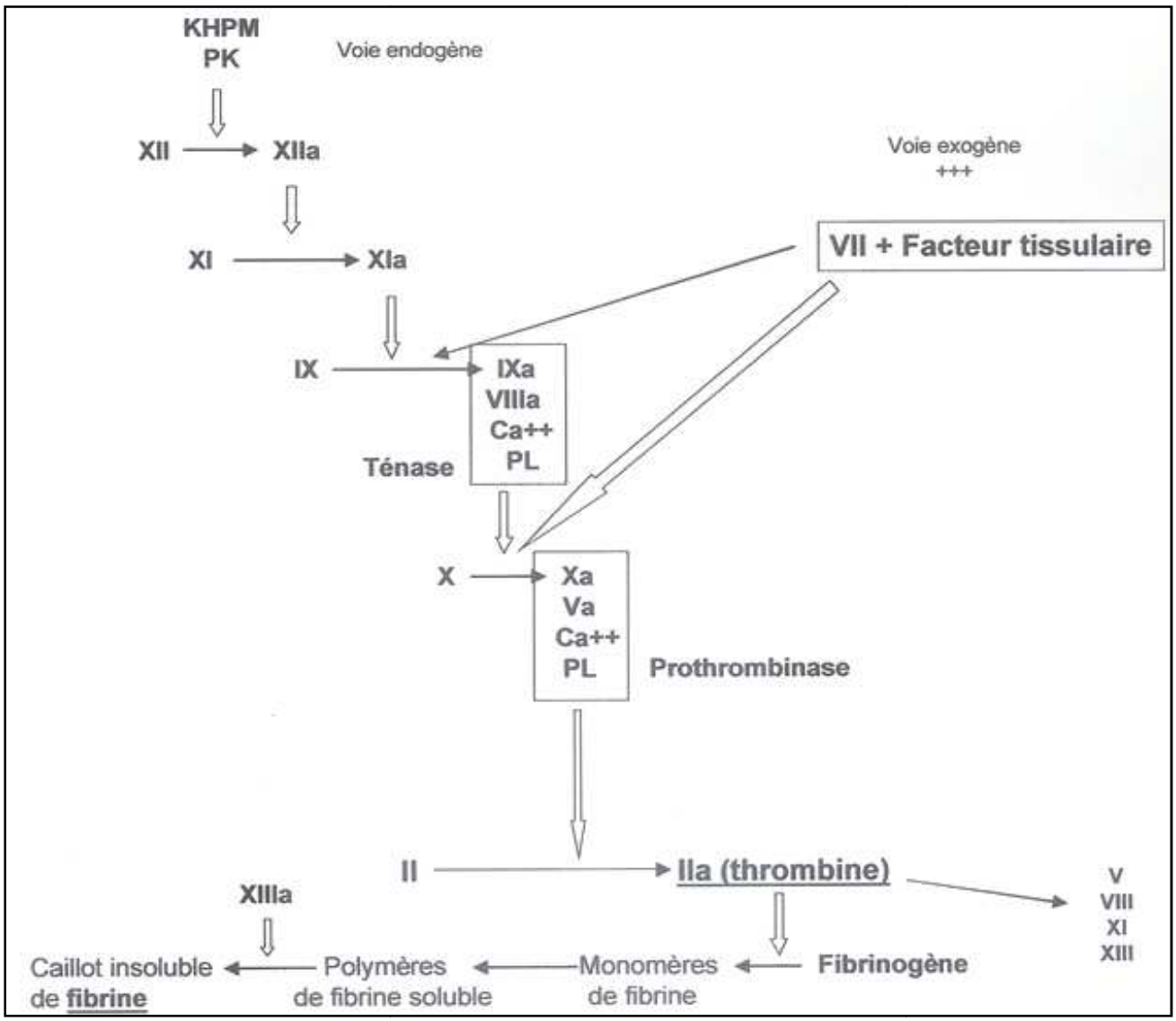


Figure 1: Cascade de la coagulation (21)

Légende :	KHPM : kininogène de haut poids moléculaire	Ca ++ : calcium
	PK : prékallikréine	PL : phospholipides

1.3. Troubles de l'hémostase

1.3.1. Hypocoagulabilité

Une Hémostase déficiente est généralement la conséquence d'une thrombopénie (insuffisance de plaquettes), d'une thrombopathie, d'une carence en différents facteurs de coagulation ou d'une anomalie des vaisseaux sanguins.
Ces affections ont des causes diverses. Elles peuvent être congénitales (maladie hémolytique néo-natale, maladie hémorragique néo-natale, hémophilie, maladie de Willebrand), acquises (maladie hépatique, troubles digestifs, coagulation intra vasculaire disséminée pour la carence en facteurs de coagulation), dues à l'absorption de certains médicaments (anticoagulants, acide acétylsalicylique) ou encore provoquées par une carence en vitamines (hypovitaminose K ou carence en vitamine C du scorbut).

1.3.2. Hypercoagulabilité

Une coagulation trop importante, peut être liée à une augmentation du taux de facteurs de coagulation, à la fin d'une grossesse par exemple, à une diminution de la quantité en inhibiteur de la coagulation (maladie du foie), à un ralentissement du flux sanguin.
Une coagulation trop importante peut être la conséquence d'un traitement par héparine : thrombopénie induite par héparine (TIH). Cette « sur-coagulation » peut entraîner une thrombose (formation d'un caillot dans une artère ou dans une veine). Le purpura thrombopénique idiopatique peut aussi être à l'origine d'une coagulation excessive.

2. La vitamine K

2.1. Découverte

Vers la fin des années 1920, un biochimiste danois, Carl Peter Hendrik DAM, s'intéresse aux conséquences de divers régimes alimentaires sur le taux de cholestérol des poulets.

En 1929, il constate qu'une alimentation carencée en lipides entraine parfois des hémorragies chez ces volatiles. Les saignements peuvent être prévenus en donnant certains aliments, en particulier de la luzerne et du plancton. Ainsi il apparaît que l'alimentation possède une influence sur les phénomènes de coagulation.

En 1935, il identifie la vitamine responsable de la coagulation et la nomme « koagulation vitamin », ou plus simplement "vitamine K" (la lettre K provient de l'allemand Koagulation).

Dès 1936, il avait montré que sous l'influence de plusieurs facteurs, la prothrombine pouvait donner naissance à une autre substance, la thrombine, qui faisait coaguler le sang, et qu'en absence de vitamine K, l'activité de cette thrombine diminuait. Ce n'est qu'au milieu des années 50 qu'on découvre que d'autres facteurs sont liés à la vitamine K.

En 1939, Dam parvient à isoler la vitamine dans sa forme pure (grâce à l'aide de chimistes suisses) et à déterminer sa structure. Peu après il réalise une synthèse de la vitamine K en même temps qu'Edward Adelbert DOISY un biochimiste américain. Dam et Doisy partagent en 1943 le prix Nobel de Physiologie et Médecine pour leurs découvertes sur la vitamine K, facteur de coagulation : Dam pour sa découverte de la vitamine K, DOISY pour sa découverte de la nature chimique de la vitamine K.

2.2. Définition et propriétés physico-chimiques

Le terme de vitamine K ou vitamine antihémorragique caractérise un groupe de substances chimiques de la famille des quinones ; on distingue trois types de vitamines K :

- La **vitamine K1** ou **phylloquinone**, d'origine végétale.

Elle est apportée par notre alimentation. Elle participe plus particulièrement au processus de coagulation et est transformée par notre flore intestinale en vitamine K2. La vitamine K1 peut aussi être synthétisée chimiquement (médicament), elle possède une chaîne latérale de 20 atomes de carbone avec une seule double liaison. Elle est soluble dans les graisses (et insoluble dans l'eau) et se présente sous la forme d'une huile de couleur jaune

- La **vitamine K2** ou **ménaquinone**, d'origine bactérienne.

Elle est synthétisée par des micro-organismes y compris par les bactéries de l'intestin grêle et du côlon et couvre la majorité de nos besoins en vitamine K.
La vitamine K2 intervient également dans la calcification des os et des dents.
Elle possède une chaîne latérale de 20 à 60 atomes de carbone, dont plusieurs des liaisons sont insaturées. Elle est, comme la vitamine K1, liposoluble.

- La **vitamine K3** ou **ménadione,** produit exclusivement de synthèse.

Elle est convertie en vitamine K2 dans l'organisme et possède une activité biologique 2 à 3 fois supérieure aux vitamines K1 et K2. La vitamine K3 ne possède pas de chaîne latérale. Elle est donc soluble dans l'eau, à l'inverse des précédentes.

Plus généralement, la vitamine K résiste à la chaleur, mais est détruite par les acides, les alcalins, la lumière, les agents oxydants et la congélation.

2.3. Propriétés pharmacodynamiques

La vitamine K réduite est un cofacteur d'une carboxylase hépatique qui intervient au niveau du foie dans la transformation post ribosomale de quatre facteurs de la coagulation inactifs (II, VII, IX et le X) en facteurs biologiquement actifs par gammacarboxylation. La conversion des résidus d'acide glutamique en acide gamma carboxyglutamique est nécessaire à leur activité, puisque qu'elle les rend capable de fixer le calcium et par conséquent capable de se fixer sur les phospholipides servant de support aux réactions de coagulation. Cette réaction transforme la vitamine K réduite en dérivé époxyde inactif, régénérée par la vitamine K époxyde réductase.

La vitamine K intervient également dans la synthèse hépatique des protéines C et S.

2.4. Propriétés pharmacocinétiques

Une partie de la vitamine K est produite par les bactéries de la flore intestinale, l'autre est apportée par les aliments.

Elle est absorbée très rapidement au niveau du tube digestif en présence de sels biliaires (étant liposoluble, son absorption est étroitement liée à la fonction biliaire), puis elle est stockée en

petite quantité dans le foie où elle sera utilisée pour la synthèse de certains facteurs de la coagulation. Une partie sera par la suite redistribuée dans les muscles, les os et la peau.

Son élimination se fait par voie biliaire et urinaire.

2.5. Cycle, rôle et fonction dans la coagulation

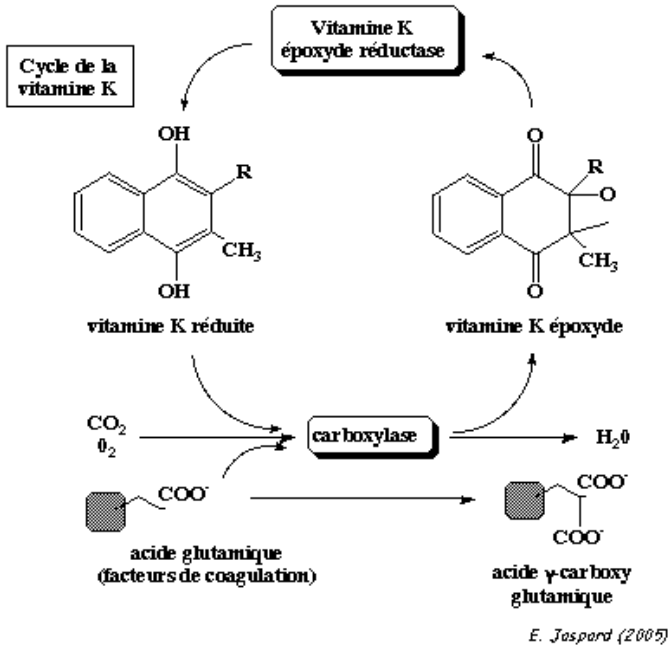


Figure 2: Cycle de la vitamine K et implication dans la synthèse des facteurs de coagulation (48)

La vitamine K est ainsi indispensable à la coagulation sanguine car elle est nécessaire à la synthèse par le foie de 4 facteurs de coagulation II, VII, IX et X. ainsi que de 2 inhibiteurs de la coagulation, la protéine C et la protéine S.

La vitamine K sous forme hydroquinone (réduite) est un cofacteur des enzymes, de la classe des carboxylases, qui transforment des résidus de protéines à base d'acide glutamique en acide gammacarboxyglutamique (Gla). Cet acide aminé est incorporé à des protéines, dites "protéines-Gla", ou encore "vitamine K-dépendantes". Les protéines-Gla ont la capacité de fixer le calcium, ce qui leur confère leur activité biologique. Les facteurs II, VII, IX et X sont des protéines G1a.

Le cycle de la vitamine K a pour objectif de recycler la vitamine K époxyde résultant de ce processus. La vitamine K époxyde, sera réduite en vitamine K hydroquinone par la vitamine K époxyde réductase et une réductase,

Ces dernières enzymes seront la cible des antagonistes de la vitamine K qui en les inhibant empêchent la réduction de la vitamine K et ainsi la synthèse des facteurs vitamine K dépendants.

2.6. Besoins et apports

Les besoins sont peu connus. Ils varient en fonction de l'âge et du sexe des individus.

Les valeurs recommandées varient selon les pays.

Individus	**Doses quotidiennes de vitamine K recommandées** (en µg par jour) **en France**
Nourrissons	10
Enfant de 1 à 3 ans	15
Enfant de 4 à 9 ans	20-25
Enfant de 10 à 12 ans	30
Adolescents de 13 à 19 ans	35
Adolescentes de 13 à 19 ans	35
Homme adulte	45
Femme adulte	35
Femmes enceinte	45
Femmes allaitantes	55

Tableau 3 : Doses quotidiennes de vitamine K recommandées en France en fonction de l'âge et du sexe des individus (75)

2.7. Sources

Comme nous l'avons vu, il existe trois formes de vitamine K de sources très différentes. Les formes K2 et K3 sont d'origine respectivement bactérienne et synthétique.

La vitamine K1 quant à elle se trouve principalement dans les légumes verts à feuilles, comme le chou, les brocolis, la laitue, les épinards, le persil, mais également les tomates, les pommes de terre, les haricots ... D'une manière générale, plus les feuilles sont vertes, plus le contenu en vitamine K est élevé. Ainsi, les feuilles externes du chou contiennent environ 200 µg / 100 g, alors que les feuilles les plus pâles du cœur ont une teneur 4 fois plus faible. Certaines huiles végétales (colza ou soja), les margarines et le jaune de l'œuf en contiennent aussi.

Certains laitages fermentés tels que les yaourts et le fromage contiennent de la vitamine K2 d'origine bactérienne, qui contribue à l'apport quotidien. On la trouve aussi dans le natto, dérivé du soja.

Enfin le foie est une réserve majeure de vitamine K, et donc une bonne source alimentaire de K.

Aliments	Teneurs en vitamine K (en milligrammes pour 100g)
Farines de poissons	15
Foie de porc	0,4 - 0,8
Chou frisé	0,7
Epinard	0,41
Chou de Bruxelles	0,17
Chou Brocoli	0,14
Laitue	0,12
Foie de bœuf	0,1 - 0,2
Foie de veau	0,1 - 0,2
Viandes	0,1 - 0,2
Cresson	0,08

Tableau 4 : Teneur en vitamine K de certains aliments(87)

En France, l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) diffuse sur son site, une liste permettant de connaître la teneur en vitamine K de certains aliments.

L'analyse de ces différentes banques de données montre que sa concentration varie suivant le mode de préparation, de cuisson ou de conservation.

2.8. Carences

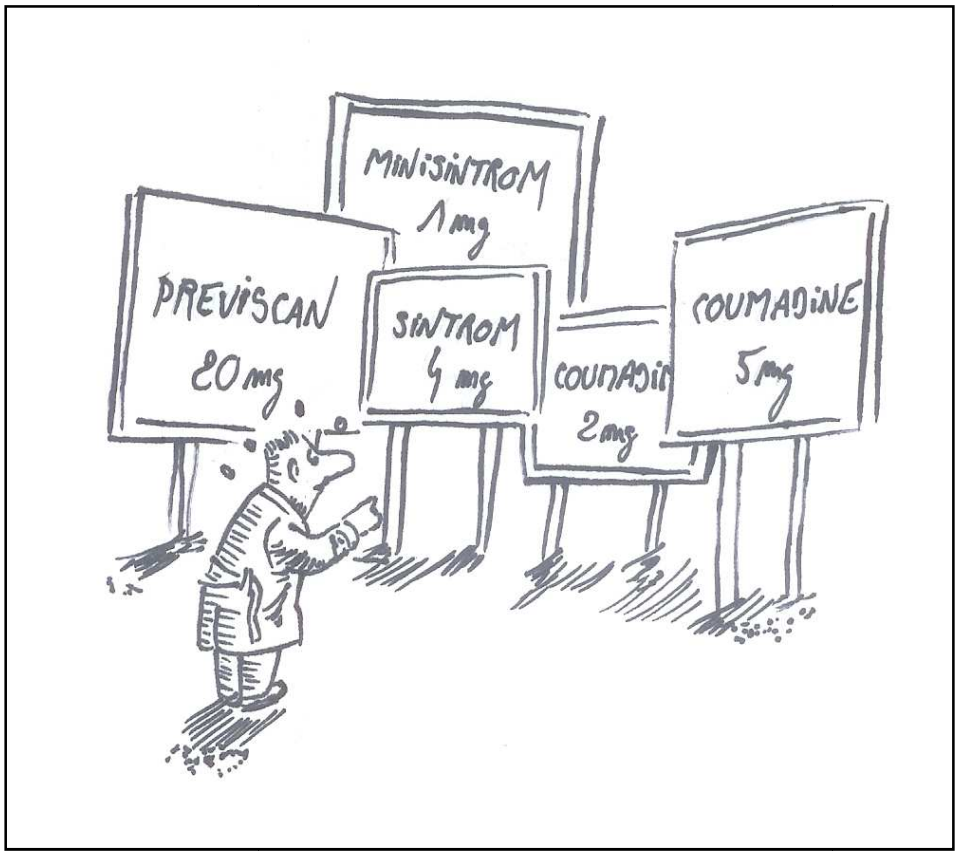
Même en cas d'apport exogène limité de vitamine K, la synthèse endogène de vitamine K2 par les bactéries du tube digestif permet de compenser ; ainsi les carences sont rares (excepté pour les nouveau-nés qui, ne l'oublions pas, ont un intestin stérile à la naissance).

De faibles quantités de vitamine K sont nécessaires pour garantir ses fonctions dans la coagulation.

Les carences sont exceptionnelles. Elles s'observent :
- parfois après traitement antibiotique par perte de la flore colique,
- au cours des ictères rétentionnels, par déperdition fécale en l'absence de résorption lipidique,
- au cours des traitements anticoagulants qui réalisent un effet compétitif.

PARTIE II :

LES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K, ETAT DES CONNAISSANCES



1. Définition

Les Antagonistes de la vitamine K (AVK) sont des médicaments antithrombotiques et plus précisément des anticoagulants actifs par voie orale. Ils s'opposent au recyclage de la vitamine K et donc indirectement à son action, ils sont souvent appelés « anti vitamine K » mais pour éviter des confusions dans leur mode d'action, les spécialistes préfèrent le terme « antagonistes de la vitamine K ». Ils interviennent ainsi en empêchant la synthèse des facteurs de coagulation sous forme activable c'est à dire sous forme gamma-carboxylée. Ils sont ainsi efficaces pour éviter la formation de thrombus au niveau des veines, des artères ou du cœur.

2. Découverte

La découverte du dicoumarol date de 1920 : c'est le constituant de la « mort aux rats ». Il a fallu attendre les années 40 pour penser qu'en l'utilisant à dose adaptée, il pourrait avoir un effet anticoagulant thérapeutique.

3. Spécialités commercialisées, principes actifs et familles pharmacologiques

Il existe plusieurs catégories d'AVK qui diffèrent selon leur nature et leur demi-vie.

On distingue 2 structures de base :

- Les dérivés coumariniques : Acénocoumarol et Warfarine.
- Les dérivés de l'Indane-dione : Fluindione.

On différencie :

- Les AVK à demi-vie courte : Acénocoumarol (8 heures)
- Celles à demi-vie longue : Fluindione (31 heures) et Warfarine (35 à 45 heures).

Quatre médicaments anticoagulants sont commercialisés en France : (cf tableau n° 5)

- Le Sintrom® et le Minisintrom® (acenocoumarol)
- La Coumadine® (warfarine)
- le Préviscan® (fluindione)

Le Préviscan® est le médicament le plus souvent prescrit en France, on parle de « quasi monopole » car il représente environ 70 % des prescriptions, l'acénocoumarol 15 à 20% et la warfarine le reste. Comme souvent, la France est une exception mondiale car, dans le reste du monde, c'est la warfarine qui est le plus prescrit.

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale (DCI)	Nom commercial
Dérivés coumariniques	Acénocoumarol	SINTROM® 4mg, comprimé quadrisécable
		MINISINTROM® 1mg, comprimé sécable
	Warfarine	COUMADINE® 2mg, comprime sécable
		COUMADINE® 5mg, comprime sécable
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	PREVISCAN® 20mg, comprimé sécable

Tableau 5: Antagonistes de la vitamine K : familles pharmacologiques, principes actifs et spécialités commercialisées(77)

Les dosages inférieurs à 1 mg n'existent pas en conditionnement industriel (et donc dans les officines), pourtant certains patients, notamment les enfants, doivent en bénéficier.
Certaines pharmacies de ville réalisent sur prescriptions médicales des gélules minidosées ; il est cependant préférable de les faire préparer et conditionner par des pharmacies spécialisées pour limiter les risques d'erreur de dosage. Il est également possible de les obtenir auprès des pharmacies hospitalières.

4. Indications

Une AVK est prescrit pour empêcher la formation, l'extension ou la récidive d'une thrombose ou d'une embolie :

- Une thrombose correspond à la formation d'un thrombus au niveau d'un vaisseau sanguin ou au niveau du cœur.
- Une embolie correspond au détachement d'un thrombus de son lieu de formation et à sa migration dans un vaisseau sanguin situé à distance, en particulier au niveau du poumon.

Les AVK sont majoritairement indiquées dans le cadre d'un traitement chronique (environ 80% des prescriptions). Plus de la moitié des pathologies concernées sont des cardiopathies de type arythmie, insuffisance cardiaque, endocardites et cardiomyopathies. Les autres indications sont essentiellement l'infarctus du myocarde et le port de prothèses valvulaires.

Les traitements de courte durée (3 à 6 mois) concernent principalement la prévention et le traitement des thrombophlébites et des embolies pulmonaires.

Les AVK être prescrits en relais d'une héparine (ou autre médicament anticoagulant).

Indication	Préventif ou curatif	INR cible	Durée du traitement
Cardiopathies emboligènes dans les situations suivantes :	**P** des complications thromboemboliques artérielles et veineuses		
• fibrillations auriculaires (FA) selon les conditions suivantes : ➢ < de 65 ans avec facteurs de risques, ➢ De 65 à 75 ans, ➢ > 75 ans après évaluation du rapport bénéfice /risque.		Cible 2,5 (INR 2 à 3)	A vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire
• Valvulopathies mitrales si facteur(s) favorisant(s)		Cible 3,7 (INR 3 à 4,5)	A vie
• Prothèses valvulaires : ➢ Prothèses mécaniques en position mitrale,		Cible 3,7 (INR 3 à 4,5)	A vie
➢ Prothèses mécaniques en position aortique : ❖ avec facteur de risque ❖ sans facteur de risque,		Cible 3,7 (INR 3 à 4,5) Cible 2 ,5 (INR 2 à 3)	A vie A vie
➢ Prothèses mécaniques en position tricuspide,		Cible 2,5 (INR 2 à 3)	A vie
• Prothèses biologiques.		Cible 2,5 (INR 2 à 3)	3 mois
Infarctus du myocarde	• **P** des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde (IDM)compliquées, • **P** de la récidive d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.	Cible 2,5 (INR 2 à 3) Cible 2,5 (INR 2 à 3)	1 à 3 mois A vie
Thrombose veineuse profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP)	**T** et **P** de leurs récidives en relais de l'héparine	Cible 2,5 (INR 2 à 3)	3 à 6 mois
Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires en chirurgie de la hanche	**P**	Cible 2,5 (INR 2 à 3)	Durée en fonction du risque thromboembolique
Thromboses sur cathéter	**P**	INR inchangé	

Tableau 6 : Indications, INR cible et durée des traitements par AVK (d'après 76)

Légende : P : préventif C : curatif

Pour résumer, les AVK sont largement prescrites dans les indications suivantes :

- Traitement des TVP et des EP en relais de l'héparinothérapie initiale ;
- Prévention secondaire de la MTE récidivante ;
- Prévention des embolies systémiques chez les patients atteints de valvulopathies ou porteurs de prothèses valvulaires, chez les patients présentant certains troubles cardiaques (notamment la fibrillation auriculaire) et dans certains cas d'IDM.

5. Propriétés

5.1. Pharmacodynamiques

Les antagonistes de la vitamine K ont une action anticoagulante indirecte liée à la baisse de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendants. Les AVK ont une analogie structurale avec la vitamine K ; ainsi il existe une compétition au niveau du site de liaison à la vitamine K époxyde réductase. Les AVK ont ainsi une activité antagoniste. Ils empêchent la régénération de la vitamine K active, donc la carboxylation des facteurs de la coagulation. Ils inhibent au niveau des hépatocytes, la dernière étape de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine-K dépendant que sont les facteurs II, VII, IX et X ainsi que les protéines C et S. On obtient alors des facteurs hypo ou agammacarboxylés inactifs, ne pouvant se lier aux phospholipides anioniques membranaires. Ceci conduit à la libération dans le plasma des molécules inactives appelées PIVKA. Les AVK n'ont pas d'action sur les facteurs circulants déjà synthétisés qui persistent dans le plasma ; ce qui explique que leur effet anticoagulant soit retardé (délai d'action minimum de 48 à 72 heures) ; administrés per os, les AVK induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures. Ce sont des anticoagulants d'action différée ; les AVK ne sont pas des médicaments de la thrombose aiguë puisqu' il faut attendre 4 à 5 demi-vies avant l'équilibre thérapeutique. L'effet persiste également 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement.

Lorsqu'un traitement anticoagulant au long cours est nécessaire, un relais de l'héparinothérapie par un AVK est instauré. Héparine et AVK sont alors co-prescrites. L'AVK peut être introduite très précocement après le début de l'héparinothérapie, c'est à dire le troisième jour ; ce qui diminue la durée du relais héparine/AVK. Un relais court entraine moins de risque de thrombopénie induite par l'héparine puisque la durée de l'héparinothérapie est limitée, et diminue le risque hémorragique lié à l'association de deux traitements anticoagulants.

En pratique, les deux traitements doivent être associés pendant au mois quatre jours. La dose d'héparine est en général diminuée de moitié à partir du 2^{ième} jour, puis poursuivie à doses décroissantes.

5.2. Pharmacocinétiques

L'absorption des AVK est rapide (2 à 6 heures) et importante (>80%). Elle s'effectue au niveau intestinal. Ces molécules étant liposolubles, la biodisponibilité est excellente.

Dans le plasma, ils sont très fortement liés aux protéines plasmatiques (95-97 %) de manière réversible, constituant alors une réserve importante dans le sang. Seule la fraction libre circulante est active et métabolisée, elle est de l'ordre de 3-5%.

Toute action médicamenteuse qui fait varier de 1 à 2% la liaison protéique fait varier la forme libre de 50 à 100 %, d'où un risque hémorragique important.

Le délais d'action des AVK est d'environ 60 heures, et correspond au temps de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants.

Ces anticoagulants ont un catabolisme hépatique par les cytochromes CYP2C9 et 2C19.Ces anticoagulants ont une fixation hépatique qui se fait au niveau des microsomes des hépatocytes, où ils subissent l'action de mono-oxydases et de conjugases. Certains de ces métabolites peuvent avoir aussi une activité anticoagulante. Ils ont une sécrétion biliaire et une réabsorption digestive (cycle entéro-hépatique)

Leur élimination finale est urinaire sous forme de métabolites inactifs sauf pour l'acénocoumarol qui peut être éliminé sous forme non métabolisée, ce qui explique sa demi-vie plasmatique courte (8h).

- **Effets sur les facteurs vitamine K dépendants**

La demi-vie varie suivant les molécules entre 8 et 45 heures. Après administration d'un AVK, les premiers facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants dont l'activité diminue sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, dans l'ordre, le facteur VII, IX, X et II.

DCI	Nom commercial	Taux de liaison protéique	Demi-vie plasmatique (heures)	Délai d'action (heures)	Durée d'action (jours)
fluindione	PREVISCAN®	95%	31	36-72	3-4
acénocoumarol	SINTROM® MINISINTROM®	97%	8	24-48	2-3
warfarine	COUMADINE®	97%	35-45	36-72	3-5

Tableau 7: Taux de liaison protéique, demi-vie plasmatique et délai et durée d'action des différents AVK (49)

Ceci-explique pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jour, l'état d'équilibre est atteint au bout de 4 à 5 demi-vies en général (soit 7j). L'activité anticoagulante s'installe progressivement, devient maximal au bout de 2 à 4 jours et persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

- **Effets sur les inhibiteurs vitamine K dépendants**

La protéine C de courte demi-vie a sa concentration qui s'abaisse rapidement, ceci pouvant possiblement créer un déséquilibre prothrombotique à l'initiation du traitement avec l'apparition dans de rares cas de nécroses cutanées (plutôt chez les sujets déficitaires en protéine C ou protéine S).
Pour prévenir cette complication dramatique, il est recommandé de ne pas pratiquer de dose de charge et de toujours effectuer un relais héparine-AVK.

Remarque : Les AVK traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel (excepté la COUMADINE®).

6. Surveillance biologique

La surveillance biologique du traitement par AVK est indispensable en raison de grandes variations pharmacocinétiques interindividuelles.

6.1. Paramètre à surveiller

Le paramètre permettant le suivi biologique d'un traitement par AVK est le temps de quick (TQ).

Cependant, ce paramètre subit des variations inter-laboratoire suivant le réactif utilisé.

Le test biologique adapté est donc la mesure du temps de quick exprimé en INR (International Normalized Ratio). C'est un moyen de standardisation du temps de Quick.

Il mesure le temps que met le sang à coaguler dans des conditions bien déterminées.

Il tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser le test. Il est indépendant du réactif utilisé, et plusieurs mesures successives, faites dans des laboratoires différents, peuvent être comparées entre elles sans problème. Il réduit les causes de variabilité inter-laboratoire et permet une meilleure surveillance du traitement, que l'ancien taux de prothrombine (TP).

L'INR est un chiffre qui permet d'évaluer l'activité du médicament et l'efficacité du traitement AVK. Il correspond au niveau d'anticoagulation. Il est utilisé d'une part pour rechercher la dose de médicament qui convient pour un traitement équilibré.

Il n'a pas d'unité.

Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1. Chez un patient traité par un antagoniste de la vitamine K, le temps de coagulation s'allonge donc la valeur de l'INR va augmenter. L'INR augmente en fonction de l'anticoagulation.

Chez un sujet traité par AVK, plus le temps de coagulation s'allonge, plus l'INR augmente

Recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1983, l'INR est un progrès important dans la surveillance des AVK, il a permis une meilleure reproductibilité inter laboratoire ainsi qu'une amélioration du rapport bénéfice/risque des traitements AVK.

6.2. Cible à atteindre

En début de traitement, il faut chercher la dose appropriée à chaque patient car la même dose d'AVK ne provoque pas le même effet anticoagulant chez tous les patients

En fonction des paramètres physiopathologiques, le médecin prescrira les AVK à une posologie permettant d'atteindre des valeurs précises d'INR, appelées valeurs cibles, c'est à dire valeurs souhaitées pour obtenir l'efficacité thérapeutique et obtenir un traitement équilibré.

6.3. Stabilité biologique

La surveillance de l'INR est essentielle lors des traitements par AVK puisque la stabilité de l'INR conditionne la survie des patients.

Variabilité de l'INR	**Basse : 10-20%**	**Médiane : 20-40%**	**Haute : >40%**
Survie à 15 ans Valve aortique	59%	55%	28%
Survie à 15 ans Valve mitrale	56%	42%	24%

Tableau 8 : Taux de survie en fonction de la variabilité de l'INR

PARTIE III :

IATROGENIE DES AVK



1. Définition

C'est l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique d'un médicament lors de son utilisation. Elle correspond à des manifestations cliniques et/ou paracliniques non souhaitables, consécutives, soit à des prises de médicaments, soit à d'autres conduites thérapeutiques, ou encore à des techniques instrumentales à finalités diagnostiques ou thérapeutiques.

Ces manifestations sont inhérentes à l'usage des médicaments dans les conditions normales d'emploi et donc inévitables. D'autres sont évitables car elles résultent d'une utilisation des médicaments non conforme aux indications et recommandations.

Dans le domaine de la maladie thromboembolique veineuse traitée par AVK, les manifestations cliniques à éviter sont la récidive thrombotique et l'hémorragie.

2. Données actuelles

2.1. Etat des lieux de la consommation des AVK en France

D'après les bases de données de consommation des médicaments mises à disposition par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), il apparait que le nombre total de doses d'AVK administrées entre 1996 et 2007 a doublé.

En tenant compte des durées de traitement observées pour chaque type d'indication, on peut estimer à environ **900 000** le nombre de patients actuellement traités par AVK, ce qui correspond à plus de **1%** de la population française.

Or, on sait que cette population est essentiellement composée de patients majeurs. De plus, ce chiffre risque d'augmenter avec le vieillissement de la population.

2.2. Des chiffres alarmants de iatrogénie des AVK en France : études et enquêtes

Dans le domaine de la maladie thromboembolique veineuse traitée par AVK, les événements cliniques à éviter sont la thrombose et l'hémorragie.

L'incidence de :

- de **l'hémorragie majeure** est de **1,2 à 7/100 malades/an**,
- de **l'hémorragie mineure** est de **2 à 24/100malades/an**.

Les études sur l'iatrogénie médicamenteuse montrent des chiffres alarmants : selon un rapport de l'AFSSAPS, les AVK représentent (avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens) la **première cause d'iatrogénie** grave en France (dans la majorité des cas, il s'agit d'une erreur d'utilisation).

Différentes enquêtes ont étés entreprises par l'Afssaps :

- Une enquête réalisée en **1998** par le réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance a mis en évidence que **13%** des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont liés à une hémorragie sous AVK, soit environ **17 000 hospitalisations** par an, dont plus de la moitié évitables et que les AVK sont à l'origine d'environ **4 000 décès** par an.

- Quelques années plus tard, **l'étude ENEIS** (Etude Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins) menée en **2004** a donné des résultats qui sont venus compléter ces données en confirmant la prédominance des médicaments AVK comme cause des accidents iatrogènes entrainant une hospitalisation ; elle a montré qu'**1/3** des événements indésirables graves liés aux médicaments implique un anticoagulant et généralement de la classe des AVK.

- Plus récemment, en **2007**, **l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques),** étude prospective menée en 2007 par le Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales, a permis de confirmer ces chiffres ; les AVK sont à l'origine du plus fort taux d'hospitalisation pour effet indésirable : **12,3%.**

3. Effets indésirables des traitements par AVK

3.1. Effets indésirables vasculaires

Les principaux effets indésirables vasculaires que constitue un traitement par AVK sont l'hémorragie et la thrombose. Ils représentent les deux principaux risques de ce type de traitement.

3.1.1. Hémorragies

Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement : c'est le problème majeur des AVK.

Toute structure anatomique peut en être le point de départ et/ou le siège : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire.

Il peut s'agir également d'hémorragies non graves telles que hématomes, épistaxis, gingivorragies, hémorragies conjonctivales et, plus grave, comme ménorragies, rectorragies, hémoptysies, hématurie et douleurs abdominales.

3.1.2. Thromboses

Elles sont dues à un sous-dosage en AVK.

Il a été mis en évidence une corrélation étroite entre les valeurs d'INR obtenu sous AVK et le risque hémorragique d'une part et le risque thromboembolique d'autre part et donc d'établir un index thérapeutique optimal.

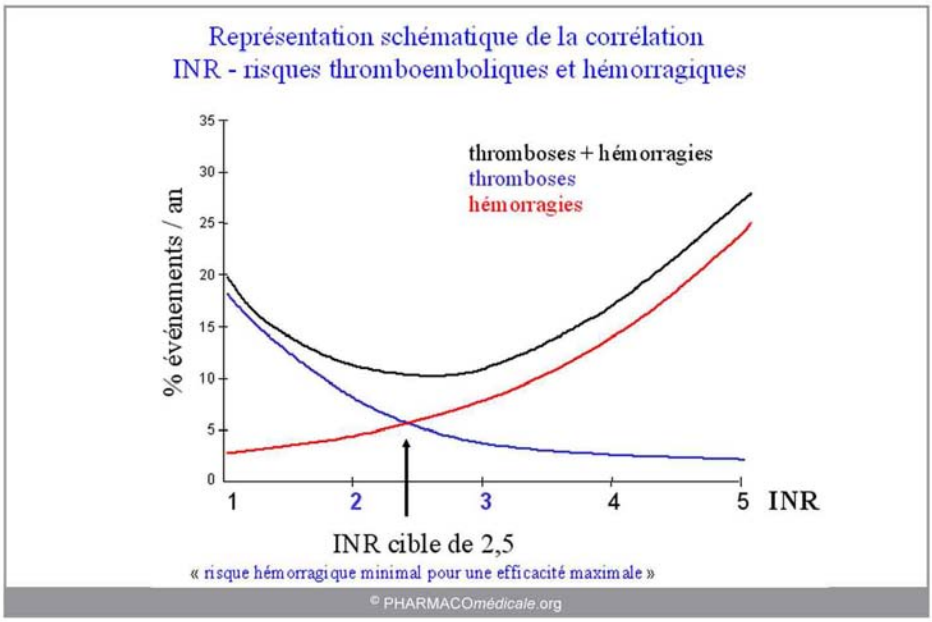


Figure 3 : Corrélation INR- risque hémorragique et thromboembolique (54)

3.2. Autres effets indésirables

Afin de prendre en charge ces effets indésirables, Le pharmacien doit reconnaitre ces signes lors d'une plainte au comptoir par un patient et doit les associer au traitement par AVK. Il doit savoir conseiller des médicaments symptomatiques n'interagissant pas avec les AVK et doit orienter le patient vers son médecin traitant quand cela est nécessaire. La réévaluation du traitement est alors nécessaire.

3.2.1. Affections du système immunitaire : manifestations immuno-allergiques

3.2.1.1. Avec les dérivés de l'indanedione (PREVISCAN®)

Ces effets non dose-dépendants sont des complications très rare, plus rares que les manifestations hémorragiques. Ils surviennent 3 à 6 semaines après le début du traitement. Les dérivés de l'indanedione peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire.

Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire ;
- cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie) ;
- insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique ;
- augmentation des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique ;
- rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle;
- rarement vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite ;
- eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse ;
- fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité.

3.2.1.2. Avec les dérivés coumariniques (COUMADINE® 2mg et 5mg, SINTROM®, MINISINTROM®)

Elles sont beaucoup moins fréquentes qu'avec les dérivés de l'indanedione. Elles peuvent se manifester par un ou plusieurs des signes suivants :

- Vascularite, atteinte hépatique,
- Plus rarement : éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles après arrêt immédiat du traitement.

Le pharmacien doit orienter le patient vers son médecin généraliste et doit conseiller au patient de stopper ce traitement. Cet épisode est généralement suivi d'une guérison sans séquelles. Cependant, il est contre-indiqué d'administrer à nouveau un dérivé de l'indanedione (réaction croisée) par après. C'est là que le pharmacien peut intervenir en mettant par exemple un commentaire bloquant dans la fiche patient pour signaler cette contre-indication.

3.2.2. Affections gastro-intestinales

- Diarrhées, accompagnées ou non de stéatorrhée, intolérance digestive, douleurs abdominales, troubles du transit. Des effets digestifs ont été décrits dans de très rares circonstances.

Le pharmacien doit alors conseiller au patient de consulter son médecin. Il est difficile pour lui de conseiller un traitement symptomatique à ces troubles digestifs car ils ont un retentissement sur l'absorption digestive des AVK. Dans la mesure le médecin prescrirait quand même ce type de médicaments (ralentisseurs de transit, antiacides, charbon, laxatifs,…) il co-prescrirait une surveillance plus fréquentes de l'INR.

3.2.3. Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Arthralgies isolées, myalgies.

Ce type d'effet indésirable doit alerter le pharmacien qui orientera le patient vers son médecin afin de modifier le traitement.

3.2.4. Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

- Alopécie
- Rashs ou nécrose cutanée localisée peuvent survenir au début du traitement chez les patients ayant un déficit congénital en protéine C ou en son co-facteur la protéine S. En effet, la demi-vie de la protéine C est courte et avant l'action des AVK sur les autres facteurs de la coagulation entraînant des phénomènes de micro thrombose capillaire, responsables des lésions cutanées.

Ces effets indésirables sont rares et ne surviennent que chez une certaine catégorie de patients qui doivent donc consulter en vue d'une modification de traitement.

3.2.5. Fièvre prolongée

Chez quelques patients, une fièvre de 38-40°C est apparue 5 à 7 jours après l'initiation du traitement. Cette fièvre était bien tolérée, généralement asymptomatique, sauf une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP).

Le pharmacien doit alors dire faire arrêter le traitement au patient, ce qui abouti après 24 heures à une apyrexie. On suppose une réaction d'hypersensibilité de type III due à des complexes immuns circulants. Il doit alors consulter son médecin traitement pour poursuivre un traitement anticoagulant.

3.2.6. Effets indésirables maternels et fœtaux

Avec tous les AVK, un syndrome malformatif a été décrit dans l'espèce humaine dans environ 4 % à 7 % des grossesses entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires) ; une fœtopathie cérébrale survient dans 1 à 2 % des cas au-delà de cette période. Une possibilité de perte embryonnaire ou fœtale est rapportée pendant toute la durée de la grossesse. En cas de poursuite d'un AVK pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 6ème semaine d'aménorrhée.

Entre la 6ème et la 12ème semaine d'aménorrhée et des anomalies cérébrales ont été décrites quel que soit le terme de la grossesse. Chez le fœtus et le nouveau-né, en cas de prise d'AVK, un risque d'hémorragie intra crânienne post traumatique est possible.

En conséquence, chez les femmes en âge de procréer, une contraception est souhaitable lors de l'utilisation d'AVK.

Chez la femme enceinte, la prescription des AVK doit être exclusivement réservée au cas où l'héparine ne peut être utilisée.

En cas d'exposition d'une femme au cours d'une grossesse inconnue, le pharmacien doit prévenir le médecin traitant. Le diagnostic prénatal sera adapté à la période d'exposition intra-utérine aux AVK. Le médecin analysera la situation afin d'envisager les diverses possibilités :

- Avant 6 semaines d'aménorrhée :
  - Rassurer la patiente.

- Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée :
  - La surveillance prénatale sera orientée sur la face, le squelette et la croissance fœtale (embryopathie aux AVK).

- Jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée et au-delà :
  - La surveillance prénatale sera orientée sur la face, le squelette et la croissance fœtale (embryopathie aux AVK) et aussi sur le système nerveux central.

- Uniquement après 9 semaines d'aménorrhée
  - La surveillance prénatale sera orientée vers le système nerveux central.

3.2.7. Effets indésirables par intoxication volontaire et accidentelle par rodenticides

Les dérivés de la coumarine et des indanedione sont utilisés comme rodenticides. Certains sont en vente en pharmacie. Ils augmentent la tendance aux saignements en provoquant une déplétion en vitamine K active Ils provoquent chez les rongeurs, des hémorragies internes. Les produits utilisés sont soit mélangés à un support attractif pour le rongeur (faible quantité de principe actif) soit présentés sous forme de solution huileuse (beaucoup plus concentrée) et peuvent donner lieu à des intoxications accidentelles ou volontaires chez l'homme. Les rodenticides ont une activité anticoagulante plus importante et plus longue que les AVK médicamenteuses.

En cas d'intoxication, les troubles de la coagulation se manifestent après 2 à 3 jours et persistent plusieurs semaines.

Chez l'enfant, l'ingestion unique de quelques grains de raticide est toujours bénigne. Un amérisant est ajouté aux appâts pour limiter le risque d'ingestion massive, et un colorant rouge alerte les parents en cas de mise en bouche par l'enfant. Si cela se produit, il faut tout de suite alerter les servies d'urgence car un antidote existe : La vitamine K1. Si le pharmacien est le premier à être alerter, il doit être en mesure de communiquer un numéro essentiel le centre antipoison (CAP) : ils sont les plus à même d'indiquer les mesures d'urgence à prendre.

Il est donc du devoir du pharmacien d'informer les acquéreurs de rodenticides non seulement de la dangerosité et des risques qui incombent à toute personne ingérant accidentellement ces produits mais aussi de les informer du caractère d'alerte d'une coloration rouge en cas de mise en bouche de ces produits. Lors d'une prise unique et accidentelle d'une petite quantité d'un raticide anticoagulant, par un enfant de moins de 5 ans, dans un contexte familial normale, il n'est pas nécessaire de décontaminer ni de faire de contrôle de laboratoire.

Par sécurité, on peut toutefois conseiller aux parents de prendre contact avec le médecin traitant si l'enfant présente des hématomes ou des saignements suspects dans la semaine qui suit l'ingestion du raticide.

La prise de solutés concentrés, est, la plupart du temps volontaire, et expose à un risque hémorragique. L'intoxication grave se manifeste par une hypoprothrombinémie associée à des saignements :

- épistaxis et saignements au niveau des muqueuses buccales
- hémorragie pulmonaire, entraînant une hypoxie secondaire et une insuffisance respiratoire
- hémorragie intracrânienne, avec céphalées, ataxie, coma et convulsions
- hémorragie gastro-intestinale, rétro péritonéale
- hématurie
- méno- métrorragies
- ecchymoses, hématomes

Le pharmacien doit par conséquent être vigilent lors de la vente de ce type de produit notamment chez les personnes ayant des antécédents psychiatriques.

4. Gestion des effets indésirables des traitements par AVK

4.1. Effets indésirables hémorragiques et thrombotiques

4.1.1. Situations entrant dans le cadre des recommandations

Deux types de situations ont été retenus comme devant faire l'objet de recommandations :

- **les surdosages asymptomatiques** : ils sont assez fréquents. Quelle que soit l'indication, le risque hémorragique est réel lorsque l'INR est au-delà de 4. Cette situation exige une correction, avec pour objectif un retour rapide dans la zone thérapeutique souhaitée, suivant des modalités qui font l'objet des recommandations ;

- **la survenue d'une hémorragie, spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage** : les accidents hémorragiques sous AVK sont au 1er rang des accidents iatrogènes. Les recommandations concernent la prise en charge de ces situations hémorragiques.

4.1.2. Objectif des recommandations

L'objectif principal est de réduire la morbi-mortalité des accidents liés aux AVK, grâce à la diffusion de recommandations sur les stratégies de prise en charge des situations à risque ou des accidents hémorragiques.

Les questions à traiter :

- Quel doit être le mode de prise en charge en cas de surdosage asymptomatique ?
- Quelles sont les mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage ?
- Comment classer les hémorragies en fonction de leur gravité ?
- Quelle est la conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave ?
- Quels sont les médicaments utilisables en cas d'hémorragie grave ?
- Quelle est la conduite à tenir en cas d'hémorragie grave ?
- Quelle est la conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme ?

Le pharmacien, en tant que professionnel de santé aguerri, a un rôle à jouer dans la réduction de cette iatrogénie médicamenteuse.

Il doit savoir reconnaitre et détecter les symptômes d'un sur ou d'un sous dosage en AVK et agir en conséquence. Devant toute intoxication, le pharmacien doit être capable d'évaluer la gravité d'une hémorragie. En l'absence de critère de gravité, des moyens de contrôle usuels doivent être mis en place. Face à une intoxication grave, le pharmacien doit être en mesure d'effectuer les gestes de premier secours et de communiquer les numéros d'appel d'urgence :

- Le **SAMU : 15**. Ce numéro regroupe tous les appels du département et vous mettra ainsi, quelque soit l'endroit d'où vous appelez, en relation avec un médecin (sur le territoire européen, un numéro unique regroupe les urgences : le 112)
- Le **CAC Ile de France (hôpital Lariboisière) : 01.42.81.12.13**. En cas de problème lié à votre traitement par AVK et en cas d'impossibilité pour joindre votre médecin traitant.

Depuis quelque temps, le pharmacien reçoit, durant ses études, une formation au brevet de secourisme qui peut lui être indispensable devant ce type de situations.

4.1.3. Conduite à tenir

4.1.3.1. En cas de surdosage asymptomatique

4.1.3.1.1. Mode de prise en charge

Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte médical et social le permet. L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel. Dans tous les cas la cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie. Un contrôle de l'INR doit être effectué à 24h.

Le pharmacien est alors tenu d'orienter le patient vers son médecin traitant.

4.1.3.1.2. Mesures thérapeutiques

Les mesures suivantes sont recommandées par l'AFSSAPS quelque soit le mode de prise en charge :

Circonstances : avec INR cible entre 2 et 3	**Conduite à tenir**
3 < INR < 4	- Pas de saut de prise, - Diminuer le traitement, - Pas de vitamine K ;
4 < INR < 6	- Saut d'une prise, - Diminuer le traitement, - Pas de vitamine K ;
6 < INR < 10	Arrêt du traitement, - 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme nourrisson (Vitamine K 2 mg par ampoule) ; - Réajuster le traitement
INR > 10	Arrêt du traitement, - 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme 10 mg/ml) (Vitamine K 10 mg/ml par ampoule de 1 ml), - Réajuster le traitement.
Circonstances avec INR cible entre 3 et 4,5	**Conduite à tenir**
4 < INR < 6	- Saut d'une prise, - Diminuer le traitement, - Pas de vitamine K ;
6 < INR < 10	- Saut d'une prise, - Avis spécialisé recommandé (cardiologue si prothèse valvulaire) pour discuter la prise de 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme nourrisson (Vitamine K 2 mg par ampoule), - Réajuster le traitement ;
INR > 10	- Avis spécialisé ou hospitalisation.

Tableau 9 : Recommandations des mesures à suivre en cas de surdosage asymptomatique en fonction de la valeur de l'INR (57)

4.1.3.2. En cas d'hémorragie

Une intoxication par les AVK peut se révéler par des manifestations hémorragiques mineures (conjonctivale, gingivale, hématome, épistaxis) ou majeure (ménorragie, rectorragie, hémoptysie, hématurie, digestive, hémorragie interne…). Les données sur les accidents chez les patients traités par AVK concernent surtout deux types d'hémorragies majeures : intracrânienne la plus grave en terme de mortalité et digestive, la plus fréquente.

4.1.3.2.1. Distinction des hémorragies en fonction de leur gravité

Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- instabilité hémodynamique : pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- nécessité de transfusion de culots globulaires ; localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
    - Hémorragie intracrânienne et intraspinale,
    - Hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
    - Hémothorax, hémo et rétropéritoine, hémopéricarde,
    - Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
    - Hémorragie digestive aiguë,
    - Hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

Le pharmacien doit reconnaitre tout signe de gravité afin d'orienter le patient vers les services.

4.1.3.2.2. En cas d'hémorragie non grave

4.1.3.2.2.1. Mode de prise en charge

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si :

- l'environnement médico-social du patient le permet ;
- le type d'hémorragie le permet.

En effet, lors de tout saignement, le pharmacien doit orienter vers le médecin traitant pour lui demander son avis et pour faire pratiquer un INR en urgence en cas d'hémorragie, même mineur, un surdosage en AVK doit être envisagé.

4.1.3.2.2.2. Mesures thérapeutiques

Les mesures de correction de l'INR recommandées sont les mêmes que celles décrites précédemment.

Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie (durée, reprise, etc.) par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité, et est à ce titre une indication de prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide.

La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

Parfois, certains gestes de premiers secours doivent être pratiqués par le pharmacien ou communiquer par téléphone.

Plaie superficielle :
- S'assurer qu'il n'y a pas de corps étranger (bout de verre,…)
- Comprimer longtemps (3 minutes au moins) avec une compresse stérile imbibée de désinfectant.

Saignement de nez :
- S'assoir et incliner légèrement la tête vers le bas, desserrer les vêtements au niveau du cou et du thorax,
- Se moucher,
- Respirer par la bouche et comprimez la narine qui saigne pendant 10 minutes.

Il est possible d'utiliser un tampon hémostatique stérile (permettant de raccourcir le temps de la coagulation).

Si le saignement cesse, en parler avec son médecin traitant.
Si le saignement persiste, appelez le **15.**

Saignement spontané des gencives :
En parler avec son médecin traitant.

Plaie profonde :
- Comprimer la plaie,
- Surélever le membre qui saigne et appeler le **15.**

Si plaie du scalp (tête), rester assis et comprimer. Appeler le **15.**

Crachats de sang :
- Si ceux-ci ont de simples stries sanglantes, consulter rapidement son médecin traitant.
- Si l'expectoration de sang est rouge et abondante (plus d'un verre), appeler le **15**.

En attendant le SAMU, adopter la position où on se sent le mieux.

Vomissements de sang :
Ils proviennent le plus souvent d'une hémorragie digestive.
- S'allonger sur le coté, surtout en cas de sueur, vertige et pâleur.
- Contacter de suite le Samu (**15**)

Conserver, si possible, les vomissements pour les montrer au médecin.

Sang dans les urines :
Ils peuvent provenir d'une infection urinaire ou d'autres maladies.

- Consulter rapidement son médecin traitant.
- En cas de saignement abondant avec malaise, vertige, sueur ou pâleur : appeler le SAMU (**15**).

Sang dans les selles :
Le sang rouge peut être la cause d'hémorroïdes ou être en rapport avec une autre maladie. Des selles de couleur noire accompagnées d'une odeur anormalement nauséabonde doivent faire suspecter une hémorragie du tube digestif.

- Dans ces deux cas, consulter rapidement son médecin traitant.
- En cas de saignement abondant avec malaise, vertige, sueur ou pâleur : appeler le SAMU (**15**).

Saignements d'origine génitale :
L'abondance des règles peut varier et être augmentée par votre traitement AVK.

- Contacter rapidement son médecin ou gynécologue.
- En cas de saignement abondant avec malaise, vertige, sueur ou pâleur : appeler le SAMU (**15**).

Saignement entres les règles ou femme ménopausée :
Ils peuvent provenir d'une pathologie gynécologique ou traduire un surdosage de votre médicament AVK.

- Consulter rapidement le médecin ou gynécologue.
- En cas de saignement abondant avec malaise, vertige, sueur ou pâleur : appeler le SAMU (**15**).

Douleur abdominale ou dorsale ou de la racine de la cuisse :
Penser à un saignement profond (ex: hématome du muscle psoas)

- Contacter son médecin.

En cas de malaise, vertige, sueur ou pâleur appeler le **15**.

4.1.3.2.3. En cas d'hémorragie grave

4.1.3.2.3.1. Mode de prise en charge

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière. Il s'agit de restaurer une hémostase normale.

Cette situation n'est plus du ressort du pharmacien. Il doit conseiller d'arrêter les AVK et orienter le patient vers les services d'urgence.

4.1.3.2.3.2. Mesures thérapeutiques

En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

A l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence. La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 min), la réalisation d'un INR par micro méthode.

Circonstances Hémorragie grave ou potentiellement grave	Conduite à tenir
Quelque soit l'INR	- Arrêter l'AVK, - Hospitalisation, - vitamine K1 10 mg en IV lent, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures selon le degré d'urgence, et PPSB (Kaskadil ®) et(ou) si besoin, perfusions de plasma frais congelé (PFC).

Tableau 10 : Recommandations sur la conduite à tenir en cas d'hémorragie grave ou potentiellement grave (57)

Il faut assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires si besoin, etc.)

En l'absence d'un circuit d'approvisionnement rapide, il est recommandé qu'il existe, en accord avec la pharmacie et dans le respect de la traçabilité, une réserve de quelques flacons de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) dans les services hospitaliers concernés, notamment les services d'urgences, de réanimation et dans certains blocs opératoires.

La vitamine K et les CCP (aussi appelés PPSB, dont les deux spécialités commercialisées en France sont Kaskadil® et Octaplex®) sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Les posologies des CCP sont exprimées en unités de facteur IX et celles de la vitamine K en mg.

Produit	Posologie	Administration	Délai d'action	Durée d'action
PPSB	1 ml/kg 30U/kg	IVL 15 min	immédiat	6heures
Vitamine K	2,5 à 10 mg	po / IVL 1 heure	6 heures	prolongée

Tableau 11 : Modalités thérapeutiques d'administration de PPSB et de vitamine K (57)

Les modalités thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Pour l'administration de CCP :
  - la dose utilisée :

-si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible : administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 ml/kg dans le cas de l'utilisation de CCP dosés à 25 U/ml de facteur IX (préparations disponibles en France) (grade C),

- si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité utilisée,

- la vitesse d'injection :

La vitesse d'injection intraveineuse préconisée par les fabricants est de 4 ml/min. Toutefois, des données préliminaires indiquent qu'une administration en bolus (3 minutes) permet d'obtenir le même taux de correction (proportion d'INR < 1,5) en seulement 3 minutes (niveau de preuve 4) ;

- Pour l'administration de vitamine K : administration concomitante de 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ (grade C) ;
- Pour les contrôles biologiques :
  - la réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP est recommandée,
  - si l'INR reste > 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant le RCP de la spécialité utilisée, est recommandée,
  - la mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.

L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures;

Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des anti-vitamines K. Si le traitement par AVK doit être repris, il faudra envisager une période transitoire de traitement par héparine.

En cas d'intoxication en dehors d'un traitement par AVK, le niveau de l'intoxication doit être évalué par le niveau de l'INR et par l'existence éventuelle de complications hémorragiques.

L'INR doit être effectué plusieurs jours de suite (2 à 5 jours) en tenant compte de la demi-vie prolongée de l'AVK absorbé. Dès que l'INR est modifié, la vitamine K permet de corriger l'effet anticoagulant.

4.1.3.3. En cas de traumatisme

Il est recommandé de mesurer l'INR en urgence et d'adopter la même conduite que celle définie pour les hémorragies spontanées, graves ou non graves, suivant la nature du traumatisme.

En cas de traumatisme crânien, sont recommandées :

- l'hospitalisation systématique pour surveillance pendant au moins 24 heures ;
- la réalisation d'un scanner cérébral :
  - Immédiatement s'il existe une symptomatologie neurologique,
  - dans un délai rapide (4 à 6 heures) dans les autres cas (grade C).

4.2. Autres effets indésirables

Afin de prendre en charge ces effets indésirables, le pharmacien doit reconnaitre ces signes lors d'une plainte au comptoir par un patient et doit les associer au traitement par AVK. Il doit savoir conseiller des médicaments symptomatiques (Bloxan®, Coalgan®,…) n'interagissant pas avec les AVK et doit orienter le patient vers son médecin traitant quand cela est nécessaire. La réévaluation du traitement est alors nécessaire.

5. Mesures entreprises

L'Afssaps a réalisé plusieurs **enquêtes** (rassemblées en annexe 1) afin de mieux adapter les campagnes d'informations aux besoins et aux pratiques, ainsi que pour en suivre l'impact

- modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement en 2000 et 2003 ;
- suivi biologique du traitement par AVK en 2000 et 2003 ;
- hémorragies du système nerveux central associées à un traitement par AVK en 2000.

Ce bilan confirme la fréquence et la gravité des effets indésirables des AVK. On retrouve certains facteurs de risque de surdosage que sont **l'initiation du traitement** et **l'introduction de nouveaux médicaments** en parallèle. Les résultats montrent une **insuffisance de surveillance des patients sous AVK**, insuffisance qui constitue l'élément d'argumentation du projet de création d'une clinique des AVK. Il a été montré également la difficulté d'établir **l'origine du surdosage** et de disposer de **dossiers de pharmacovigilance** suffisamment informatif pour être utilisables. Une fiche d'aide à la constitution des dossiers « surdosage en AVK » a été élaborée, afin d'améliorer la qualité de ces dossiers.

Il s'avère qu'il est nécessaire de limiter le risque d'hémorragie associé à la prise des AVK mais il faut également éviter l'ingestion de fortes doses de vitamine K1 qui rendraient impossible l'équilibration du traitement pendant plusieurs jours avec un risque majoré de thrombose.

Ce constat d'iatrogénie a conduit l'Afssaps à **établir des recommandations**, à mener des **actions de sensibilisation** et à **relancer des campagnes d'information et de communication (2000, 2004 et 2008)** sur le bon usage des traitements AVK en impliquant l'ensemble des professionnels concernés et les patients.

Les dernières données disponibles montrent que la part des effets indésirables évitables a diminué et ne représente plus qu'un quart des effets indésirables imputables aux AVK, cependant il importe de continuer à améliorer les conditions de prescription et de suivi de ces traitements, ainsi que la connaissance qu'en a le patient. Des efforts ont été fait mais restent à fournir dans les années à venir et une évolution des pratiques est encore nécessaire.

6. Perspectives

1.1. Objectifs

La réduction des accidents iatrogènes évitables a été considérée comme une priorité lors de la conférence nationale de santé de juin 2008. Il a été établi divers objectifs afin de diminuer la fréquence des événements iatrogènes médicamenteux évitables et de diminuer la morbidité et la mortalité liées aux AVK.

Les objectifs sont de **renforcer la coordination des soins** ainsi que **l'information** et **l'éducation thérapeutique du patient**.

Ces objectifs concernent tout particulièrement l'équipe officinale puisque celle-ci devra prendre en charge le patient en coordination avec les autres professionnels de santé :

- en participant à la prévention, au dépistage, aux missions d'information dans le cadre de la protection sociale ;
- en tant que professionnels de santé de premier secours ;
- en s'investissant dans le suivi des traitements des patients chroniques ;
- en s'investissant dans l'éducation thérapeutique des patients, les programmes d'aide à l'observance et d'évaluation des traitements ;
- en sortie d'hospitalisation ;
- au sein des établissements d'hébergement pour personnes âges dépendantes (EHPAD)
- dans le cadre du maintient à domicile (MAD) et de l'hospitalisation à domicile (HAD) ;
- en concourant à la pharmacovigilance.

Le plan national « **amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques** » d'avril 2007 contient 15 mesures concrètes à réaliser en cinq ans parmi lesquelles quatre concernent le pharmacien d'officine:

- intégrer à la formation médicale l'éducation thérapeutique du patient ;
- rémunérer l'activité d'éducation du patient en ville et à l'hôpital ;
- diffuser auprès des patients des cartes individuelles d'information et de conseils ;
- promouvoir le bon usage des médicaments, favoriser l'observance et prévenir le risque iatrogène médicamenteux…

1.2. Cas pratiques améliorables

Voici quelques exemples concrets sur lesquels le pharmacien d'officine peut agir et pour lesquels des recommandations sont nécessaires pour lutter contre l'iatrogénie des AVK :

- Relais héparine-AVK : respecter les moments d'administration de ces deux anticoagulants (héparine instituée a J0, AVK débuté le soir du premier jour, héparine stoppée que lorsque l'INR se situe dans la zone thérapeutique souhaitée pendant deux jours consécutifs),
- posologie initiale de l'AVK (elle varie suivant la molécule AVK),

- modifications de posologie (elles doivent être douces et réfléchies),
- posologie chez le sujet âgé (posologie débutée à la moitié de celle recommandée),
- durée de traitement (elle varie suivant l'indication et doit être respectée),
- contre-indications pendant la grossesse,
- interaction médicamenteuse,
- alimentation,
- valeurs d'INR cibles…

PARTIE IV :

MOBILISATION, PARTICIPATION ET IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE L'IATROGENIE DES AVK



Le pharmacien, de part la définition même de sa profession et les fonctions qui lui sont attribuées, doit contribuer à la santé publique. Il a, parmi ses obligations, un devoir de prévention de trois types : prévention primaire, secondaire et tertiaire.

- **La prévention primaire** correspond à l'éducation pour la santé du patient.

Elle cible alors les individus sains.

Elle consiste en l'éducation à la santé et en la promotion de la santé.

L'éducation à la santé est un processus qui se situe en amont de la maladie et s'intéresse aux comportements de santé et au mode de vie du patient actuel ou potentiel. Cette « culture de la santé » concerne, par exemple, les recommandations sur les principes d'une alimentation saine, les informations pour prévenir et lutter contre les comportements à risque.

La promotion de la santé est un processus qui confère aux populations les moyens d'assurer un meilleur contrôle de leur propre santé et d'améliorer celle-ci.

- **La prévention secondaire** correspond à l'éducation du patient à la maladie.

Elle cible les individus susceptibles d'être malades et les oriente vers les professionnels de santé concernés.

Elle s'organise autour du dépistage, de l'aide au sevrage, des campagnes d'information, d'éduction du patient à la maladie afin de la prévenir ou de la déceler :

Elle concerne les comportements de santé liés à la maladie, au traitement, à la prévention des complications et des rechutes et s'intéresse notamment à l'impact que la maladie peut avoir sur d'autres aspects de la vie. Les rencontres avec d'autres patients, les groupes d'entraide, l'aide d'éducateurs sont souvent indispensables à ce type d'éducation.

- **La prévention tertiaire** acte au travers de la dispensation, du bon usage des médicaments, de la participation aux vigilances sanitaires, de l'éducation thérapeutique du patient :

Elle concerne l'acte pharmaceutique, le conseil, les actions d'éducation liées au traitement curatif et préventif. Elle repose pleinement sur les professionnels de santé et en particulier le pharmacien. C'est à ce niveau qu'il contribue à la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

Les pharmaciens disposent de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient :

- leur proximité géographique (23000 pharmacies sur l'ensemble du territoire) ;
- leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues plages horaires ;
- leurs contacts fréquents avec le public : 4 millions de personnes franchissent chaque jour les portes des officines ;
- leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux, …) ;
- une relation de confiance instaurée avec le patient ;
- leur crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé ;
- leur formation à la fois scientifique et professionnelle.

1. L'acte pharmaceutique

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé, dont l'essentiel du métier est l'acte pharmaceutique. Il est l'ultime maillon de la chaine de dispensation du médicament.

Il met sa compétence et son expérience au service du malade en réalisant un acte pharmaceutique caractérisé par une responsabilité décisionnelle, ce qui distingue la dispensation de la distribution.

Les composantes de l'acte pharmaceutique sont

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance,
- la décision pharmaceutique qui en découle,
- la préparation de l'ordonnance,
- le conseil pharmaceutique et la mise à disposition d'informations nécessaires au bon usage du médicament.

1.1. Analyse pharmaceutique

1.1.1. Analyse de la prescription et de l'antériorité

1.1.1.1. Analyse de la prescription

L'analyse pharmaceutique de la prescription ou validation de l'ordonnance revêt trois aspects : règlementaire, pharmacologique et économique.

1.1.1.1.1. Analyse règlementaire

En premier lieu, l'acte pharmaceutique consiste à vérifier la conformité de l'ordonnance à la règlementation. Il incombe au pharmacien de contrôler **l'authenticité**, **l'intégrité**, la **licéité** de l'ordonnance. Le pharmacien étudie tout d'abord les différentes mentions devant figurer sur l'ordonnance : l'identification du prescripteur (nom, prénom, qualité, numéro d'identification, adresse et numéro de téléphone), l'identification du malade (nom, prénom, âge et poids), le contenu (nom commercial ou DCI du ou des médicaments, dosage, posologies et durée de traitement ou le nombre d'unité) ainsi que les mentions obligatoires (date et signature du médecin).

Dans un deuxième temps, le pharmacien vérifie que la législation des substances vénéneuses est respectée. Il doit s'assurer que les règles imposées par la liste à laquelle appartiennent les le ou les médicaments sont respectées (type d'ordonnance, durée limite de prescription, renouvellement éventuel,…)

Pour finir, la présentation d'une ordonnance d'AVK peut donner lieu à un questionnement du patient ou de son mandataire éventuel. L'étape de l'interrogatoire établit réellement un dialogue. Le pharmacien doit s'assurer de la réalisation des examens pré-thérapeutiques obligatoires. Lorsque le pharmacien identifie la présence d'une AVK sur une prescription, il se doit de demander au patient si l'AVK est une initiation de traitement et, dans ce cas, si une

prise de sang a été effectuée récemment. En effet, avant la mise en route d'un traitement par AVK, il faut réaliser plusieurs examens pour déceler d'éventuelles contre-indications afin d'éviter le risque hémorragique :

- Numération de formule sanguine (NFS): elle permet d'évaluer le taux de plaquettes;
- Créatininémie : une clairance à la créatinine < 20mL/min) est une contre-indication relative à l'administration d'AVK ;
- Bilan hépatique : une insuffisance hépatique sévère constitue une contre-indication absolue aux AVK ;
- Protéine C : les personnes ayant un déficit congénital en protéine C sont plus à risque de réactions cutanées.

1.1.1.1.2. Analyse pharmacologique

Le pharmacien doit réaliser l'analyse pharmacologique et la compréhension de l'ensemble de la prescription. Il doit vérifier la cohérence de l'ordonnance afin d'identifier la pathologie concernée par le traitement. Cela passe par l'analyse des **paramètres physiopathologiques** pour déceler d'éventuelles contre-indications, la vérification des **posologies** de l'AVK et des médicaments éventuellement co-prescrits ainsi que par l'analyse des **interactions médicamenteuses** éventuelles de tout niveau. C'est d'autant plus important puisque les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite et sont par conséquent potentiellement dangereux. Il faut donc mettre en parallèle les risques avec les bénéfices escomptés.

Compte tenu de l'idiosyncrasie, c'est à dire de la susceptibilité personnelle (innée et constitutionnelle) à un médicament, le pharmacien doit se souvenir de certaines notions fondamentales de physiologie, de pharmacologie et de physiopathologie

1.1.1.1.2.1. Analyse des paramètres physiopathologiques

La prescription d'une AVK est étroitement dépendante du patient.

1.1.1.1.2.1.1. Etat physiologique

De nombreux paramètres physiologiques influencent la coagulation, c'est pourquoi, il faut prêter une attention toute particulière à certaines catégories de personnes.

####### 1.1.1.1.2.1.1.1. Ages extrêmes de la vie

L'âge est un facteur important de variations touchant les paramètres pharmacocinétiques : la résorption des médicaments varie essentiellement chez le nouveau-né, moins chez le nourrisson et l'enfant, et pratiquement pas chez la personne âgée. La distribution est altérée par le biais des variations de la fixation à l'albumine (diminuée chez le nouveau-né et chez le vieillard) et du taux des gammaglobulines (augmenté chez le vieillard). Les variations physiologiques des différents compartiments (eau, masse maigre, masse graisseuse) de l'organisme au cours de l'âge ont un impact sur le volume de distribution.

Chez le vieillard, l'activité enzymatique hépatique est réduite. Les conséquences pharmacocinétiques s'expriment au niveau de la clairance métabolique (hépatique) et totale du médicament, ainsi qu'au niveau de sa demi-vie et de son élimination. L'élimination est conditionnée par le pH urinaire (faible chez l'enfant), la filtration glomérulaire (mature chez le nourrisson à partir du 7ième mois, diminuée chez le vieillard), la fonction tubullaire rénale (réabsorption moindre chez le vieillard) et le débit sanguin rénal (diminué chez la personne âge). Les paramètres pharmacocinétiques altérés sont la clairance rénale, la demi-vie et le processus d'élimination/excrétion

1.1.1.1.2.1.1.1.1. Nouveau-nés et nourrissons

Les AVK n'ont pas d'indications dans ces deux cas. Ils sont contre-indiqués dans le premier mois de vie.

1.1.1.1.2.1.1.1.2. Enfants

Pour des raisons de sécurité, ils ne sont utilisés qu'en cas de nécessité absolue. L'utilisation des AVK est rare chez l'enfant. Les AVK n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) mais il existe des recommandations de doses qui ont extrapolées de celles de l'adulte ; elles sont le reflet des recommandations adultes dans des situations cliniques comparables.

1.1.1.1.2.1.1.1.3. Sujets âgés et très âgés

La décision d'un traitement chez une personne âgée et son suivi doivent prendre en compte les risques particuliers liés au terrain :

- fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques,
- Risque hémorragique deux fois plus important après 75 ans,
- fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute, aux maladies veineuses
- altération de la fonction rénale,
- risque d'altération des fonctions cognitives, détérioration mentale, entraînant un risque d'erreur de prise.

Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé. L'évaluation du rapport risque/bénéfice du traitement peut alors aboutir à une surestimation du risque hémorragique, avec pour conséquence une sous utilisation du traitement anticoagulant dans certaines pathologies. Cependant, l'utilisation des d'AVK nécessite donc des précautions particulières. Un certain nombre de facteurs de risques hémorragiques sont bien connus et doivent être repérés. L'évaluation du rapport risque/bénéfice du traitement anticoagulant chez la personne âgée doit donc reposer sur une évaluation gérontologique multidimensionnelle.

1.1.1.1.2.1.1.2. Grossesse et allaitement

1.1.1.1.2.1.1.2.1. Grossesse

D'une manière générale, l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse.

Le risque majeur de la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte est celui de la nocivité potentielle du médicament chez l'embryon et le fœtus compte tenu du passage transplacentaire. Les AVK traversent la barrière placentaire et sont tératogènes ; ils sont responsables d'hémorragies chez le fœtus.

Avec tous les AVK, un syndrome malformatif a été décrit dans 4 à 7% des grossesses exposées entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires) ; au delà de cette période, une fœtopathie cérébrale est décrite dans 1 à 2 % des cas. De plus, une possibilité de perte embryonnaire ou fœtale est rapportée pendant toute la durée de la grossesse.

En conséquence, chez les jeunes femmes en âge de procréer, une contraception est souhaitable lors de l'utilisation d'AVK.

Cependant, en cas de nécessités, les AVK sont à manier avec beaucoup de précaution pendant la grossesse et les indications doivent être soigneusement pesées :

- **AVK et projet de grossesse**

En pratique, une femme en âge d'avoir des enfants nécessitant un traitement anticoagulant à doses curatives peut bénéficier d'un traitement par AVK mais doit savoir qu'au moindre retard de règles un test de grossesse doit être réalisé. Dès que la grossesse est confirmée, et en tout état de cause avant la sixième semaine d'aménorrhée, il faut interrompre les AVK et les remplacer par un traitement héparinique.

- **AVK et grossesse**

Durant la grossesse, la prescription d'AVK doit être exclusivement réservée aux cas exceptionnels ou l'héparine ne peut être utilisée ou expose à un risque thromboembolique supérieur à celui des AVK

La deuxième partie du premier trimestre de la grossesse est alors une contre-indication absolue aux AVK, à cause du risque d'embryopathie.

Durant le 2ème trimestre de la grossesse, le risque d'embryopathie est considéré comme très faible, mais il reste la possibilité de calcifications des noyaux gris centraux, ce qui impose une discussion au cas par cas de l'indication des AVK pendant le 2ème trimestre de grossesse.

Du fait du risque hémorragique, du délai de leur réversibilité d'action et de leur effet anticoagulant chez le fœtus et le nouveau-né, ils sont aussi contre indiqués pendant le 3ème trimestre et donc ne peuvent être prescrits que pendant le second trimestre de la grossesse.

Ainsi, les AVK doivent être arrêtées à temps pour éviter les problèmes hémorragiques lors de l'accouchement.

En pratique

- Au début du 3ème trimestre, le traitement AVK peut être poursuivi jusqu'à la 6ème semaine sous réserve d'un avis obstétrical favorable car évolution normale de la grossesse.

- Durant les dernières semaines de grossesse la prescription des AVK doit être exclusivement réservée aux patientes pour lesquelles il existe une contre-indication pour l'héparine, et après validation par concertation interdisciplinaire.

En cas de poursuite d'un traitement par AVK pendant la grossesse, la substitution par l'héparine s'impose à partir de la 36^{ième} semaine d'aménorrhée. Les AVK peuvent être repris après l'accouchement. Mais l'INR cible demeure inchangé.

En tout état de cause, la grossesse constitue une contre-indication aux AVK, ainsi **face à une ordonnance d'AVK, le pharmacien doit adopter les attitudes thérapeutiques suivantes :**

- **AVK – post-partum**

La période du post-partum correspond au risque le plus élevé de rechute de maladie veineuse thromboembolique.

S'il s'agit d'un traitement curatif mis en route pour une MVT pendant la grossesse, la durée sera habituellement d'au moins 3 mois après l'accouchement.

En cas de césarienne, un délai minimum de 4 à 5 jours de cicatrisation est à respecter avant la reprise d'un traitement anticoagulant par AVK.

1.1.1.1.2.1.1.2.2. Allaitement

Les AVK passent dans le lait maternel sous forme active ou inactive en quantité plus ou moins importante en fonction des molécules.

En cas de traitement par PREVISCAN®, l'allaitement est contre-indiqué du fait du passage important de la fluindione dans le lait maternel.

Les coumariniques passent en très faible quantité dans le lait maternel, mais aucun effet indésirable n'a été observé chez les enfants allaités. L'allaitement est donc possible. En France, leurs spécialités SINTROM® et MINISINTROM ® sont néanmoins classés « à éviter ».

1.1.1.1.2.1.2. Etat pathologique

L'influence de certaines pathologies sur la pharmacocinétique des AVK est indéniable. Certaines pathologies entrainent de ce fait des règles de prescription restrictives.

1.1.1.1.2.1.2.1. Pathologies acquises

L'insuffisance hépatique retentie de façon variable sur les paramètres pharmacocinétiques.

Avec un métabolisme par le foie, l'insuffisance hépatique sévère constitue alors une contre-indication absolue au traitement par AVK. Quant à l'insuffisance hépatique modérée, elle constitue une contre-indication relative. Si le traitement s'avère indispensable, la posologie devra être adaptée car l'activité du médicament est modifiée ainsi que le degré de fixation du médicament aux protéines plasmatiques. Il en résulte une diminution de la clairance totale, une augmentation du volume de distribution et de la demi-vie du médicament.

L'insuffisance rénale a une influence qui s'exerce essentiellement sur la clairance rénale des médicaments par une diminution de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire. Elle modifie aussi la distribution des médicaments. Les AVK étant éliminés par voie rénale, l'insuffisance rénale sévère constitue une contre-indication relative (si Clairance à la créatinine < 20 mL/min) le traitement est déconseillé mais s'il est nécessaire, les doses d'AVK initiales devront être plus faibles et la surveillance des INR rapprochée.

Certaines **autres pathologies évolutives** peuvent faire discuter un traitement par AVK :

- Cancer notamment pelvien, abdominal, thoracique ou métastatique,
- Insuffisance cardiaque décompensée,
- Infarctus du myocarde récent,
- Accident ischémique cérébral associé à la paralysie des membres inférieurs,
- Infection sévère,
- Pathologie inflammatoire intestinale (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique),
- Pathologie du système (maladie de Bechet),
- Syndrome néphrotique,
- Hyperviscosité sanguine : syndrome myéloprolifératif,
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Déshydratation sévère,

D'autres pathologies influencent également des paramètres pharmacocinétiques tels que la résorption (migraines, infarctus du myocarde), la fixation et la distribution (brulures, insuffisance cardiaque, maladie inflammatoire, hypo- et hyperthyroïdies, …) ou le métabolisme (maladie hépatique, hypothyroïdie, diabète,…).

L'**alcoolisme** est une contre-indication relative.

1.1.1.1.2.1.2.2. Pathologies congénitales

Les facteurs génétiques peuvent également influencer la réponse aux AVK.

Une **thrombophilie** d'origine constitutionnelle: déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S, résistance à la protéine C par mutation Leiden du Facteur V, mutation G20210A de la prothrombine constitue une contre-indication au traitement par AVK.

Une **résistance génétique autosomale dominante** aux AVK peut être retrouvée chez certains patients. Elle correspond à l'incapacité pour les AVK, utilisés à leur dose habituellement efficace et par voie orale, d'amener le taux de prothrombine dans la zone d'hypocoagulabilité souhaitée. Elle met en cause le polymorphisme du gène CYP2C9 ou du gène VKORC1 (de la vitamine K époxyde réductase). Les AVK peuvent cependant être utilisés mais des précautions sont nécessaires. La posologie de l'AVK doit être augmentée progressivement par ¼ ou ½ comprimé sans dépasser 3 fois la dose normale, suivi d'un dosage de l'INR en tenant compte du délai d'action de la molécule. En cas de résistance au premier AVK prescrit, changer d'AVK. Il est conseillé de réaliser une enquête familiale lors de toute suspicion de résistance : on administre le même AVK et on contrôle si les valeurs de l'INR restent faibles malgré une augmentation de posologie.

Une **hypersensibilité ou une intolérance au gluten**, est une contre-indication en raison de la présence d'amidon de blé dans la composition des comprimés.

De même, en raison de la présence de lactose dans ces médicaments, les AVK sont contre-indiqués en cas de **galactosémie congénitale**, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

1.1.1.1.2.1.3. Etat psychologique

Avant de dispenser un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement. Des facultés intellectuelles déficientes (aptitude limitée à comprendre et à observer le traitement) et/ou contexte psychologique et social difficile (non coopération du patient) peuvent constituer une contre-indication.

1.1.1.1.2.1.4. Situations à risque hémorragique

Plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié à certaines situations. La décision de débuter ou de continuer le traitement par AVK doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation.

Les situations à risque sont en cas de:

- lésions organiques susceptibles de saigner,
- intervention chirurgicale récente (neurologie, ophtalmologie),
- ulcère gastroduodénal récent ou en évolution,
- varices œsophagiennes,
- endocardite infectieuse,
- antécédent d'hémorragie digestive,
- antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse,
- Hypertension artérielle maligne,
- Accident vasculaire cérébral récent,

- Alitement.

Elles peuvent concerner des actes invasifs :

- administrations intramusculaire,
- ponction lombaire (elle devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien et sera être différée chaque fois que possible).

1.1.1.1.2.2. Vérification des posologies

Les posologies auxquelles les AVK sont utilisées dépendent de la molécule et de la sensibilité du malade à ce médicament. En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'AVK est propre à chaque individu. C'est pourquoi, en début de traitement, il faut chercher la dose appropriée à chaque patient car la même dose d'AVK ne provoque pas le même ralentissement de la coagulation chez tous les patients. Il existe un équilibre subtil entre la vitamine K disponible et l'action des AVK au niveau de l'hépatocyte.

On utilise l'INR comme outil de vérification biologique.

1.1.1.1.2.2.1. Dose initiale

Précaution : Il ne faut pas utiliser de dose de charge au début du traitement, elle peut s'avérer dangereuse car la sensibilité du malade aux AVK est variable et imprévisible. La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre et dépend de la spécialité AVK.

Pratique : On débute par une prise par jour, de préférence le soir pour que la dose puisse être modifiée sans délai suite à un contrôle le lendemain matin.

- **Chez l'adulte**

DCI / Spécialité et dosage	Dose initiale
Warfarine : COUMADINE® 2 et 5 mg	4 mg/j
Fluindione : PREVISCAN® 20 mg	20 mg/j
Acénocoumarol : SINTROM® 4 mg MINISINTROM® 1 mg	4 mg/j

Tableau 12: Doses initiales à administrer en fonction des spécialités AVK (51)

Cependant, les posologies doivent être adaptées

- **chez les personnes à risque hémorragique particulier**. En raison d'une très grande sensibilité au médicament, elle sera le plus souvent diminuée dans les cas suivants :

  - la personne âgée de plus de 75 ans ou de 65 ans et poly pathologique (risque de surdosage majoré. La dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé

que chez le sujet jeune, habituellement ½ à ¾ de la dose, le traitement doit donc être débuté à cette dose plus faible.

- insuffisant rénale sévère
- insuffisant hépatique modérée
- hypo protidémie
- autre maladies associées (infection aigues ou maladie de la coagulation).

➢ **chez les enfants**.

Les AVK sont à éviter autant que possible chez les enfants. Cependant, leur utilisation peut s'avérer indispensable. Dans ce cas, les posologies doivent être adaptées. Cependant, l'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. Les posologies reposent sur l'expérience pratique et les données issues de quelques études en pédiatrie. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent donc d'un service spécialisé.

Chez l'enfant de plus de 3 ans, la dose par kg de poids corporel est proche de celle de l'adulte. En revanche, avant l'âge de 1 an la dose nécessaire rapportée au poids, est 2 à 4 fois supérieure, pour diminuer progressivement jusqu'à l'âge de 10 ans environ.

Les doses moyennes (en mg/kg/jour) à administrer per os pour obtenir un INR entre 2 et 3 sont proposées à titre indicatif dans le tableau suivant :

spécialités	**< 12 mois**	**12 mois - 4 ans**	**4 - 18 ans**
SINTROM®	0,14	0,08	0,05
PREVISCAN®	1,4	0,65 - 0,70	0,37

spécialité	**< 12 mois**	**12 mois - 11 ans**	**11 ans - 18 ans**
COUMADINE®	0,32	0,10 – 0,20	0,09

Tableau 13 : Doses moyennes d'AVK en pédiatrie, en mg/kg/jour (60)

Afin de remédier à l'absence de spécialités minidosées, il est possible de se procurer à la pharmacie hospitalière des gélules dosées à 0,5 et 0,25 mg d'acénocoumarol et à 2,5 et 1,25 mg de fluindione, correspondant aux fractions 1/8 et 1/16 des comprimés d'origine.

➢ **chez la femme enceinte**.

Malgré la contre-indication que constitue la grossesse lors d'un traitement AVK, si l'indication est confirmée, les règles de posologie sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse

1.1.1.1.2.2.2. Dose d'équilibre et adaptation posologique

La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction des valeurs l'INR (paramètre biologique permettant de suivre l'efficacité anticoagulante de votre médicament). L'ajustement de posologie s'effectue par paliers en plus ou en moins en vue d'une stabilisation de l'INR dans la zone thérapeutique.

Les modifications de doses doivent toujours être décidées par un médecin, et de préférence le médecin qui suit régulièrement le patient.

DCI / Spécialité et dosage	Ajustement	Posologie
Warfarine : COUMADINE® 2 et 5 mg	Palier de 1 mg (soit ½ de comprimé à 2 mg)	1 à 20 mg/j en 2 prises
Fluindione : PREVISCAN® 20 mg	Palier de 5 mg (soit ¼ de comprimé à 20 mg)	5 à 20 mg/j en 1 prise
Acénocoumarol : SINTROM® 4 mg MINISINTROM® 1 mg	Palier de 1 mg (1 comprimé à 1 mg ou ¼ de comprimé à 4 mg)	1 à 8 en 2 prises

Tableau 14 : Paliers d'ajustement des posologies par spécialité AVK (36)

Remarque : Il faut 2 à 3 jours pour que l'INR varie après une modification de posologie.

1.1.1.1.2.3. Analyse des interactions

1.1.1.1.2.3.1. Associations à des médicaments

Les interactions médicamenteuses doivent être connues du pharmacien afin de les détecter et de les éviter. Elles sont d'autant plus dangereuses que les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, l'équilibre étant subtil entre la vitamine K disponible et l'action des AVK au niveau de l'hépatocyte. Tout facteur influençant le cycle normal de la vitamine K ou la quantité d'AVK disponible dans l'organisme peut modifier cet équilibre.

De nombreux médicaments interfèrent avec le métabolisme et la pharmacodynamie des AVK et peuvent en effet potentialiser l'activité de l'anticoagulant, et donc le risque d'hémorragie ou au contraire en réduire les effets, et faciliter les thromboses.

- **Mécanismes induisant une Potentialisation de l'activité anticoagulante**

- une réduction de la synthèse endogène de vitamine K ;
- une réduction du métabolisme hépatique des AVK ;
- une augmentation de la fraction libre du médicament ;
- une majoration du risque hémorragique sous antiagrégant plaquettaire.

- **Mécanismes induisant une réduction d'effet :**

- une augmentation du catabolisme par induction enzymatique ;

- une diminution de l'absorption digestive des AVK.

Par ailleurs, les interactions sont variables d'un individu à un autre, un même médicament aura des effets différents sur l'INR de chaque patient.

En France, le Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), mentionne que toute introduction d'un nouveau médicament, toute modification de posologie, tout arrêt d'un médicament associé aux AVK, peut modifier le niveau de l'anticoagulation. **Il faut donc que le pharmacien considère que tout médicament peut interférer avec les AVK jusqu'à preuve du contraire.**

Molécules	Effets sur l'action anticoagulante (mécanisme par rapport aux AVK)	Risque hémorragique (RH) ou thrombotique (RT)	Surveillance et contrôle	Recommandations et attitude à adopter	Niveau de l'interaction
Acide acétylsalicylique:					
➢ doses anti-inflammatoires (= 1g par prise et/ou = 3g par jour)		RH +++		Ne pas associer	**ACI**
➢ doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500mg par prise et/ou < 3g par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal		RH +++		Ne pas associer	**ACI**
➢ doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500mg par prise et/ou < 3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal		RH ++		Eviter l'association	**AD**
➢ doses antiagrégantes (de 50mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal		RH++	Temps de saignement	Eviter l'association	**AD**
➢ doses antiagrégantes (de 50mg à 375 mg par jour) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal		RH			**APEC**
AINS :					
➢ **pyrazolé** : phénylbutazone (pour toutes les formes de phenylbutazone, y compris locales)	Agression muqueuse gastroduodénale	RH +++		Ne pas associer	**ACI**
➢ **non pyrazolés** voir associations contre-indiquées)	Agression muqueuse gastroduodénale	RH ++		Eviter l'association Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.	**AD**
Allopurinol	↗ par diminution de leur métabolisme hépatique	RH +	Contrôle plus fréquent de l'INR	Adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK pendant le traitement par allopurinol et 8 jours après son arrêt.	**PE**

Aminogluthétimide	warfarine et acénocoumarol : ↘ par augmentation de leur métabolisme	RT +	Contrôle plus fréquent de l'INR	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'aminogluthétimi-de et 2 semaines après son arrêt.	**PE**
Amiodarone	↗	RH +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par amiodarone et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Androgènes	tendance à une ↗ par modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation	RH ou RT +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Antiagrégants plaquettaires		RH			**APEC**
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoine, phénobarbital, phénytoïne, primidone)	↘ (ou, rarement ↗ avec la phénytoïne) par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur.	RT+ (ou RH avec la phénytoïne)	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)	↗	RH +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et après son arrêt.	**PE**
Aprepitant	Risque de ↘ par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aprépitant.	RT +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant et après l'association.	**PE**

Azathioprine	↘ par augmentation de son métabolisme hépatique.	RT +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.	**PE**
Benzbromarone :	↗	RH +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par benzbromarone et après son arrêt.	**PE**
Bosentan	↘ par augmentation de son métabolisme hépatique.	RT +	contrôle plus fréquent de l'INR	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.	**PE**
Céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone)	↗	RH +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.	**PE**
Cimétidine : ➢ pour des doses = 800 mg/j	↗ par diminution de son métabolisme hépatique	RH +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cimétidine et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Cisapride	↗	RH +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cisapride et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Colchicine	↗	RH +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.	**PE**

Colestyramine	↘ par diminution de son absorption intestinale.	RH +		Prendre la colestyramine à distance de l'anticoagulant oral (plus de 2 heures, si possible)	**PE**
Glucocorticoïdes : sauf hydrocortisone en traitement substitutif (voies générale et rectale)	Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.	RH + propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.	Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt. Pour la méthylprednisolone (en bolus de 0,5 à 1 g) : augmentation de l'effet de l'antigoagulant oral et du risque hémorragique : Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.		**PE**
Cyclines	↗	RH +	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.	**PE**
Danazol	Effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques.	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.	**PE**
Diflunisal	↗	RH++		Eviter l'association Utiliser d'autres antalgiques (notamment paracétamol).	**AD**
Disulfirame (uniquement avec COUMADINE 5 mg et 2 mg) :	↗ par diminution de son métabolisme hépatique	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le disulfirame et 8 jours après son arrêt.	**PE**

Econazole	Quelle que soit la voie d'administration de l'éconazole : ↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'éconazole et après son arrêt.	**PE**
Fibrates	↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'association et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Fluconazole, itraconazole, voriconazole	↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'azolé et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Fluoroquinolones (ofloxacine, péfloxacine, enoxacine, lomefloxacine, moxifloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine)	↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.	**PE**
5-Fluoro-uracile et, par extrapolation, tegafur et capecitabine (uniquement avec COUMADINE 5 mg et 2 mg)	↗	RH++		Eviter l'association Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR.	**AD**
Griseofulvine	↘ par augmentation de son métabolisme hépatique par la griséofulvine.	RT+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la griséofulvine et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées : ➢ doses curatives et/ou chez le sujet âgé		RH+		Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.	**PE**

Hormones thyroïdiennes (levothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol)	↗ par augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique).	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage par les hormones thyroïdiennes. Un tel contrôle n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.	**PE**
Inhibiteurs de l'HMG CoA-reductase (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine)	↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.	**PE**
Macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine, troleandomycine)	↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.	**PE**
Mercaptopurine	↘ par augmentation de son métabolisme hépatique.	RT+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.	**PE**
Miconazole (voie générale et gel buccal)		RH+++ Hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves.		Ne pas associer	**ACI**
Millepertuis	↘ avec risque de baisse d'efficacité, voire annulation, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique).	RT+++		Ne pas associer En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.	**ACI**
Névirapine, Efavirenz	↘ par augmentation de son métabolisme hépatique.	RT+	Contrôle plus fréquent de l'INR	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.	**PE**

Nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole)	↗ par diminution de son métabolisme hépatique.	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par ces imidazolés et 8 jours après leur arrêt.	**PE**
Orlistat	↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'orlistat et après son arrêt.	**PE**
Paracétamol	En cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4g/j) pendant au moins 4 jours. Risque d'↗	RH+ dans ce cas	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracetamol et après son arrêt.	**PE**
Pentoxifylline		RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la pentoxifylline et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Proguanil	Risque d'↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.	**PE**
Propafénone	↗ par inhibition du métabolisme oxydatif de l'anticoagulant oral.	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la propafénone et après son arrêt.	**PE**
Rifampicine	↘ Δpar augmentation de son métabolisme hépatique	RT+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par rifampicine et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Ritonavir	Δ le plus souvent dans le sens d'une diminution.	RT+ le plus souvent	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le ritonavir.	**PE**
Sucralfate	↘ par diminution de l'absorption digestive de l'anticoagulant oral.	RT+		Prendre le sucralfate à distance de l'anticoagulant oral (plus de deux heures si possible).	**PE**

Sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol	↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.	**PE**
Tamoxifène	Risque d' ↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.	**PE**
Tibolone	↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la tibolone et après son arrêt.	**PE**
Tramadol	Risque d'↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.	**PE**
Thrombolytiques		RH			**APEC**
Vaccin anti-grippe AH1N1				Pour les personnes prenant des anticoagulants oraux, antivitamine K (AVK), seul le vaccin PANENZA est recommandé. Il se pratique par voie sous-cutanée. Le vaccin Panenza® (Sanofi Pasteur) peut être administré en sous cutané chez les personnes ne pouvant recevoir une injection intra musculaire. Dorénavant, la circulaire de la DGS (Direction Générale de la Santé) et la DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins)	**APEC**

				recommande que ce vaccin doit être, en particulier, administré aux sujets thrombocytémiques ou sous traitement anticoagulant ne pouvant recevoir d'injection intramusculaire avec facteurs de risque liés à la grippe. Le vaccin avec adjuvant est contre indiqué chez les patients sous AVK. Celui-ci a été conçu pour être injecté en intra musculaire, ce qui représente une contre indication chez les personnes sous traitement anticoagulant.	
Viloxazine	↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la viloxazine et après son arrêt.	**PE**
Vitamine E: ➢ doses de 500 mg/j (alpha-tocophérol)	↗	RH+	Contrôle plus fréquent de l'INR.	Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la vitamine E et après son arrêt.	**PE**

<u>Tableau 15</u> : Attitude à adopter en fonction du niveau et du type d'interaction médicamenteuse (d'après 76 77 78)

Légende : ↗ : augmentation de l'effet anticoagulant oral — RH : risque hémorragique — ACI : association contre-indiquée — AD : association déconseillée

↘ : diminution de l'effet anticoagulant oral — RT : risque thrombotique — APEC : association à prendre en compte — PE : précaution d'emploi

Δ : variation de l'effet anticoagulant oral

- **Problème du paracétamol**

Il a, en effet, été mis en évidence une interaction méconnue entre paracétamol et warfarine. Plusieurs études montrant cette interaction ont été publiées depuis 1968. L'administration de paracétamol à un patient peut modifier l'INR dans les 48 heures, mais son importance varie selon les patients et les conditions alimentaires et pathologiques.

Une étude américaine de Boston vient de montrer qu'il existe une interaction entre warfarine et paracétamol (acetaminophen aux USA). Cette étude cas-témoins, a été réalisée dans l'unité de thérapeutique anticoagulante du Massachusetts General Hospital à partir de 2.000 patients suivis en consultation externe pour leur traitement AVK entre avril 1995 et mai 1996. Le traitement devait être instauré depuis plus d'un mois, l'objectif d'hypocoagulabilité visant un INR entre 2 et 3. Les 100 premiers patients ayant au contrôle un INR>6 étaient analysés par interview, et comparés à 200 témoins sélectionnés par randomisation parmi les patients suivis pour leur traitement AVK, et dont l'INR restait entre 1,7 et 3,3.En conclusion, il a été mis en évidence une interaction entre paracétamol et warfarine. Malgré plusieurs études montrant cette interaction depuis 1968, elle reste cependant largement méconnue aux USA (1,2), et en France et n'est pas signalée dans le Vidal. Cependant, il s'agit d'une étude cas-témoins, donc de niveau de preuve intermédiaire; mais l'analyse de cette étude ne montre pas de biais évident. Toutes les études citées concernent la warfarine (Coumadine) à peu près le seul AVK utilisé aux USA. Il est vraisemblable que les données sont applicables aux autres AVK.

- **Problème des vaccins anti-grippe AH1N1**

Pour les personnes prenant des anticoagulants oraux, antivitamine K (AVK), seul le vaccin PANENZA® est recommandé. Il se pratique par voie sous-cutanée.

Le vaccin Panenza® (Sanofi Pasteur) peut être administré en sous cutané chez les personnes ne pouvant recevoir une injection intra musculaire.

Dorénavant, la circulaire de la Direction Générale de la Santé (DGS)et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) recommande que ce vaccin doit être, en particulier, administré aux sujets thrombocytémiques ou sous traitement anticoagulant ne pouvant recevoir d'injection intramusculaire avec facteurs de risque liés à la grippe.

Le vaccin avec adjuvant est contre indiqué chez les patients sous AVK.

Celui-ci a été conçu pour être injecté en intra musculaire, ce qui représente une contre indication chez les personnes sous traitement anticoagulant.

- **Problème particulier des antibiotiques**

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances,

il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

- **Problème particulier des anticancéreux**

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

En résumé :

Cibles	Potentialisation de l'effet des AVK	Réduction de l'effet des AVK
Absorption digestive	Ralentisseurs de transit	Antiacides, charbon activé, cholestyramine, laxatifs
Liaison protéine-AVK	Diminution liaison : ·anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), salicylés, les sulfamides, fibrates, Diflurex®, Daktarin®, Nizoral®, statines	
Catabolisme hépatique des AVK	Diminution : ·cimétidine, allopurinol, chloramphénicol, Daktarin®,Nizoral®,Flagyl®, disulfirame	Augmentation : barbituriques, carbamazépine, méprobamate, phénytoïne, rifampicine, griséofulvine
Synthèse des facteurs K dépendants	Diminution : ·amiodarone, quinidine, quinine, AINS	Augmentation : ·œstrogènes, corticoïdes
Vitamine K	Diminution synthèse intestinale ·antibiotiques. Augmentation catabolisme	Vitamine K per os et alimentaire ·Vitamine K injectable

Tableau 16 : Cibles des interactions médicamenteuses et conséquences sur l'effet anticoagulant (4)

Il est impossible de citer tous les médicaments interférant avec les AVK. Il est essentiel de retenir au moins cinq associations contre-indiquées.

- Acide acétylsalicylique (aspirine à certaines doses)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS pyrazolés)
- Miconazole (voie générale et gel buccal)
- Millepertuis (En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise millepertuis, consulter impérativement le médecin traitant)
- Phénylbutazone (toutes formes, y compris locales)

L'Afssaps met à la disposition des professionnels de la santé l'ensemble des interactions médicamenteuses regroupées dans un Thesaurus (Référentiel national des interactions médicamenteuses)

1.1.1.1.2.3.2. Association à des produits de médecine douce

La prise ou l'utilisation de produits de phytothérapie, de médecines alternatives ou des produits de santé naturels peut renforcer l'effet des AVK ou à l'inverse le diminuer, voire l'annuler.

Par conséquent, il est recommandé de ne jamais prendre ces produits considérés comme anodin sans avis médical.

Les patients doivent avertir leurs médecins lorsqu'ils ont recours à ces thérapies naturelles afin que des interactions potentiellement dangereuses puissent être identifiées.

A	
Ache des montagnes	+
Achillée millefeuille	+
Aigremoine	-
Ail	+
Airelle	+
Alfalfa	-
Algues	-
Ananas	+
Angélique	+
Angélique chinoise	+
Anis	+
Anthémis noble	+
Arbre aux 40 écus	+
Arginine	+
Arnica	+
Ase foetide	+
B	
Bai Zhi	+
Bardane	+
Boldo	+
Bois amer	+
Broméline	+
C	
Camomille allemande	+
Camomille romaine	+
Camomille sauvage	+
Grande camomille	+
Canneberge	+
Carnitine	+
Cayenne	+
Céleri	+
Chardon béni	+
Chêne marin	+
Chinese Wolfberry	+
Chondroïtine	+
Clou de girofle	+
Coenzyme Q10, CoQ10	-
Cranberry	+
Curbicin	+
Curcuma et Curcumine	+
D	
Dae-Jo-Whan	+
Dang Gui	+
Danshen	+
Dipteryx odorata	+
Dong Quai	+
E	
Eleuthérocoque	+
Emplâtre Tokuhon	+
Epimède	+
F	
Fénugrec	+
Férule persique	+
Feuilles de vigne	+
Fève de Tonka	+
Fleur de la Passion	+
Fucus vésiculeux	+
G	
Gaulthérie	+
Gelée royale	+
Gingembre	+
Ginkgo, Ginkgo biloba	+
Ginseng américain	-
Ginseng à cinq folioles	-
Ginseng asiatique	-
Ginseng blanc	-
Ginseng canadien	-
Ginseng chinois	-
Ginseng coréen	-
Ginseng de Sibérie	+
Ginseng des femmes	+
Ginseng rouge coréen	-
Girofle	+
Giroflier	+
Glucosamine	+
Gomme guggul	+
Griffe de chat	+
Griffe du diable	+

Guarana	+
Guggul	+
H	
Harpagophytum	+
Herbe aux fées	-
Herbe de Saint-Barthélemy	+
Herbe de Saint Jean	-
Huile d'algues marines	+
Huile de foie de morue	+
Huile de fruits de mer	+
Huile de krill	+
Huile de Lorenzo	-
Huile de paraffine	-
Huile de poissons	+
Huile Kwan Loong	+
I	
Ipe roxo	+
Isoflavones de soja	-
Ispaghul	+
K	
Kava	+
Kawa-kawa	+
Kola	+
Kwan Loong	+
L	
Lait de soja	-
Lapacho	+
Légume de mer	-
Levure de riz rouge	+
Lin	+
Ling Chih et Ling Zhi	+
Livèche	+
Livèche de Szechuan	+
Luzerne	-
Lycium barbarum	+
M	
Mangue	+
Mannentake	+
Marron d'inde	+
Marronnier d'inde	+
Maté	+
Matricaire	+
Mélatonine	-
Mélilot	+
Millepertuis	-
Mitoquinone	-
Myrtille	+
N	
Niacine	+
Noni	-

O	
Octacosanol	+
Oignon	+
Oméga 3	+
Orange sanguine	+
P	
Palmier nain	+
Pamplemousse	+
Papaye	+
Partenelle	+
Passiflore	+
Pau d'arco	+
PC-SPES	+
Pépins de raisin	+
Persil	+
Peuplier blanc	+
Phytosoya®	-
Piment de Cayenne	+
Pin	+
Pin maritime	+
Pissenlit	+
Poisson	+
Poivre de Cayenne	+
Policosanol	+
Potassium	+
Psyllium	+
Pycnogénol	+
	+
Q	
Quassia amer	+
Quassia de Surinam	+
Quilinggao	+
R	
Raisin	+
Réglisse	+
Reine des près	+
Reishi	+
Rhubarbe du diable	+
S	
Sabal (baies)	+
Palmier nain	+
Safran des indes	-
Saint John's Wort :	-
Salicylate de méthyle (Usage externe)	+
Salonpass	+
SAM e (S-Adenosylmethionine)	+
Samento	+
Sauge chinoise	+
Saule blanc	+
Saw Palmetto	-
Scutellaire du Baïkal	

Soja	
T	
Tanacetum parthenium	+
Thé de Saint-Barthélemy	+
Thé des bois	+
Thé des Jésuites	+
Thé du Paraguay	+
Thé vert	-
Tokuhon	+
Tonka	+
Trèfle rouge	+
U	
Ubiquinone	-
Ubidécarénone	-
Uña de gato	+
V	
Varech	+
Verveine officinale	-
Vigne rouge	+
Vitamine B3	+
Vitamine C	-
Vitamine E	+
Vitamine K	-
Y	
Yerba maté	+
Yin Yang Huo	+

Tableau 17: Produits de médecine douce suspectés ou connus pour modifier l'effet anticoagulant des AVK (4)

Légende : + : Augmentation de l'INR
- : Diminution de l'INR

1.1.1.2. Consultation des traitements antérieurs

Pour de nombreuses pathologies et surtout pour les pathologies nécessitant un traitement par AVK, avoir connaissance des traitements antérieurs peut s'avérer très utile pour le pharmacien. L'historique médicamenteux du patient est d'une grande aide notamment dans le cadre actuel de déploiement du dossier informatisé consultable en réseau, proposé par le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens. Il peut influer sur la décision pharmaceutique.

1.1.1.2.1. L'historique

L'historique médicamenteux d'un patient réuni les délivrances de médicaments faites à un patient dans la même officine et permet de garder une trace des traitements pendant une durée assez longue. Cependant, il y a des limites puisque il n'est disponible que dans l'officine ou les délivrances ont été faites. De plus les posologies n'y figurent pas. Il est donc surtout utile pour suivre l'évolution du traitement dans le temps et les modifications éventuelles.

1.1.1.2.2. Le dossier pharmaceutique (DP)

Pour chaque patient, le DP reprend l'ensemble de ses traitements médicamenteux de prescription remboursés et non remboursés ou de conseil officinal pour les quatre derniers mois. Les informations collectées sont :

- Le nom du médicament dispensé et son code CIP,
- La quantité délivrée,
- La date de délivrance.

Même si le cahier des charges le prévoit, l'écriture des posologies nécessitera une profonde mise à jour des logiciels métiers. Ce sera pour plus tard.

L'inconvenant du DP réside dans le fait que l'historique est limité dans le temps, le recul vis-à-vis du traitement est faible. De plus, le DP est limité par le fait que les délivrances hospitalières encore plus iatrogéniques sont exclues de son champ.

Le DP à l'avantage, quant à lui d'être disponible dans toutes les pharmacies équipées du DP. Par conséquent l'historique du patient peut être consulté à n'importe quel endroit y compris lors des éventuels déplacements du patient ; ce qui peut s'avérer très utile en cas de perte ou d'oubli des médicaments par le patient. Il est particulièrement utile, vis-à-vis du traitement AVK, pour surveiller les chevauchements de prescriptions, et donc le non respect des posologies du traitement et mais surtout pour détecter les contre-indications avec d'autres traitements ponctuels et inhabituels qui lui sont prescrits voir même avec des médicaments pris sans ordonnance et en particulier les spécialités de phytothérapie.

Il est du devoir du pharmacien d'insister tout particulièrement auprès des patients sous AVK pour ouvrir un DP car il constitue une véritable clé dans la surveillance de ce type de traitement.

1.2. Décision pharmaceutique

Elle est la conséquence directe de l'analyse pharmaceutique.

Quatre possibilités s'offrent au pharmacien :

- La délivrance : pas de danger pour le patient ;
- Le sursis à délivrer (dans l'attente d'une levée de doute ou d'une information médicale,…) ;
- La recherche de la modification concertée de la prescription (en vue de rectifier une erreur matérielle sur l'ordonnance, d'aménager le traitement avec le prescripteur,…) ;
- Le refus de délivrance (en cas de danger pour le malade).

La détection d'anomalies et/ou le dialogue avec le patient peut nécessiter la rédaction par le pharmacien d'une *opinion pharmaceutique* à l'intention du médecin prescripteur.

Ce document décrit la nature du problème identifié et comporte les arguments pharmaceutiques et références consultées.

Elle est un instrument de coopération thérapeutique, qui clarifie les responsabilités et valorise le savoir-faire et la communication entre médecins et pharmaciens. C'est un outil d'aide à la traque de l'erreur médicamenteuse. Elle constitue un verrou supplémentaire dans la lutte contre les effets indésirables. Elle a donc une place non négligeable dans le cadre de la pharmacovigilance.

1.3. Préparation de l'ordonnance

Le pharmacien doit être extrêmement vigilant face aux erreurs de délivrance suite à une mauvaise lecture de l'ordonnance et à la proximité graphique de certains produits.

La DGS a, à ce titre, alerté récemment les pharmaciens et les médecins sur le risque de confusion entre deux produits : PREVISCAN® et PRESERVISION® (complément alimentaire visant à protéger les yeux). En effet, Six cas grave d'effets indésirables liés à la délivrance erronée de PREVISCAN à la place du complément alimentaire PRESERVISION ont été portés à la connaissance de l'Afssaps dont cinq ont eu des conséquences graves et ont nécessités une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation en raison de la survenue d'accidents hémorragiques.

Une attention toute particulière doit également être portée à l'inscription de la posologie. En effet, sur de nombreuses ordonnances et (en particulier les sorties d'hôpitaux), les posologies correspondent à une série de chiffres signifiants les doses de médicaments devant être prises aux différentes moments de la journée (matin, midi, soir et coucher). Or pour les AVK, les posologies sont souvent en alternance sur deux ou trois jours car elles demandent à être ajustées très finement ; cette même série de chiffres correspond quant à elle la dose de médicament devant être prise de façon alternative quotidiennement.

1.4. Conseil pharmaceutique et mise à disposition d'informations nécessaires au bon usage du médicament

Le conseil pharmaceutique est une obligation juridique spécifique. Le pharmacien n'en est pas libéré par les informations données par le médecin ou la notice d'emploi des médicaments.

Un conseil comme tout acte pharmaceutique n'est bien réalisé que si médicament, maladie et malade ne sont pas dissociés. Le pharmacien intervient ainsi dans la prévention des risques iatrogènes.

La délivrance des médicaments au patient doit être associée à des explications. Le pharmacien doit s'assurer que le patient ou son entourage a bien compris les recommandations qui lui sont données.
Comme pout toute profession de santé, le pharmacien exerce également un rôle d'éducateur sanitaire et social (prévention, diététique, hygiène,…) Les traitements par AVK nécessitent des conseils nutritionnels. Ces recommandations en matière de nutrition font partie intégrante du bon usage des AVK. Le pharmacien doit également penser aux voyageurs, aux sportifs,… Certains se font lors de situations particulières : ce sont les urgences ; l'urgence type d'un patient sous AVK étant le surdosage et les situations hémorragiques. Il est donc du devoir du pharmacien de prodiguer des conseils en prévention de ces situations mais également de savoir réagir à ces situations d'urgence.

Afin d'appuyer ses dires, le pharmacien peut remettre au patients des fiches conseils qui leur serviront d'aide-mémoire.

Cependant, face à une demande de renseignements, relatifs à l'évolution d'une pathologie, le pharmacien doit constamment observer une grande réserve dans ses propos même s'il connait bien la maladie, compte tenu du fait qu'une pathologie s'exprime rarement de façon univoque chez deux patients différents. Le pharmacien ne doit jamais, en aucun cas, ni suppléer le médecin, ni moduler (encore moins contester) son diagnostique et sa prescription. Il gardera constamment à l'esprit cette règle d'or : « le conseil ne doit jamais dépasser son objectif ».

1.4.1. Explications du traitement

Lors de la remise des médicaments au patient ou à son mandataire, le pharmacien est tenu d'expliquer le traitement. Il doit tenir compte du contexte physiopathologique et psychologique et social du patient ; devant des situations inhabituelles et face à des patients un peu particuliers (ne parlant pas notre langue, sourds, muets, aveugle, illettrés…), le pharmacien doit ruser et user de ses connaissances en communication (enseignement de 2ième année) pour se faire comprendre du patient.

1.4.1.1. Rôle d'un AVK

Un AVK est un médicament anticoagulant : il empêche la formation d'un thrombus.

1.4.1.2. Modalités de prise

Les médicaments anticoagulants doivent être pris régulièrement, à heure fixe et sans oubli. Ils s'administrent per os**.** Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau dans les conditions résumées dans le tableau n°14.

Les AVK à demi-vie courte (SINTROM®, MINISINTROM®) sont prescrits de préférence en deux prises quotidiennes (matin et soir) car des variations significatives de l'INR au cours des 24 heures ont été observées en cas de prise quotidienne unique.

Les AVK à demi-vie longue (PREVISCAN® et COUMADINE®) peuvent n'être prescrit qu'en une seule prise par jour.

Quelque soit la spécialité, lorsque la prise est unique, elle se fera de préférence le soir, ce qui permettra un contrôle biologique le lendemain matin et l'adaptation posologique le jour même.

Spécialités	Nombre de prises par jour	Moments de prises
SINTROM®, MINISINTROM®	1 prise ----------ou---------- 2 prises (de préférence)	Le soir ---------- A 12 heures d'intervalle
COUMADINE®, PREVISCAN®	1 prise	Le soir

Tableau 18 : Nombre et moments de prise des principaux AVK (d'après 77)

Il est préférable de prendre les AVK à distance des repas (une demi-heure avant ou deux heures après) car l'alimentation influence sensiblement la biodisponibilité des médicaments en agissant sur la résorption et sur l'effet de premier passage. La nature de l'alimentation a un effet direct également sur la qualité de la vidange gastrique. Les facteurs retardant la vidange gastriques sont les aliments chauds ou à caractères acide, la teneur élevée en sel ou en sucre, la teneur élevée en graisses ou en protides et une alimentation visqueuse ou épaisse.

1.4.1.3. Durée du traitement

La durée d'un traitement par AVK dépend de la pathologie traitée, et est fonction des indications (voir tableau n°6).

1.4.1.4. Conservation

Ce médicament se conserve à température ambiante à l'abri de la chaleur dans un endroit frais et sec.

1.4.2. Risques du traitement

L'information du risque est une obligation légale et déontologique de tout professionnel de santé. Cependant, l'art consiste à bien doser l'information, car mal faite ou erronée, elle peut

même devenir iatrogène. Il est donc nécessaire de bien maitriser et de posséder suffisamment de tact et de psychologie pour dispenser ces informations.

1.4.3. Conseils

Si certains facteurs de variations de l'effet thérapeutique des AVK ne peuvent être corrigés, d'autres en revanche peuvent être prévenus ou sensiblement atténués. Dans cette optique, le pharmacien incitera le malade à suivre certaines règles. Pour cela, il s'appuiera sur ses connaissances scientifiques qui lui permettent de cautionner les recommandations et les conseils thérapeutiques afférents à la prescription.

1.4.3.1. Règle d'automédication

L'automédication est l'institution d'un traitement médicamenteux par le patient, sur sa propre initiative et sans prescription médicale.

D'une part, il faut retenir le fait que l'automédication conforte le malade dans l'idée qu'il souffre d'une « petite maladie » et que l'effet thérapeutique obtenu, même minime, a pour effet de rassurer momentanément le patient. Il peut alors retarder un diagnostic en masquant momentanément le véritable degré des symptômes.

D'autre part, l'automédication peut être une source évidente d'interaction médicamenteuse. En effet, le nombre de médicaments listés et non listés ainsi que les médicaments OTC susceptibles d'interagir avec les AVK est considérable.

Le pharmacien doit donc combattre l'automédication. Son rôle d'informateur est donc primordial pour les personnes traitées par AVK.

1.4.3.2. Règles hygiéno-diététiques

Les facteurs d'hygiène de vie peuvent améliorer considérablement l'effet thérapeutique, moyennant une certaine discipline. Le pharmacien a un rôle important qui consiste à persuader le patient que les mesures hygiéno-diététiques sont fondamentales dans un traitement par AVK.

1.4.3.2.1. Alimentation

Les aliments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.

Cependant, d'après les recommandations de divers organismes ou structures (AFSSAPS, CAC, …) il n'est pas indispensable de suivre un régime strict lorsqu'on est sous traitement anticoagulant oral. L'alimentation doit être équilibrée, variée, et ne doit pas subir de changement brutal afin de ne pas perturber l'INR. Toutes perturbations de l'alimentation ou de la flore intestinale (prise d'antibiotiques,...) déséquilibrent le traitement par AVK. Une alimentation saine apporte les éléments nutritifs indispensables (fibres, vitamines, minéraux, oligo-éléments) à notre organisme et on évite des répercussions, à plus ou moins long terme sur notre santé. De plus, notre alimentation couvre amplement nos besoins en vitamine K.

Il faut tout de même savoir que la concentration en vitamine K des aliments varie suivant le mode de préparation, de cuisson ou de conservation.

1.4.3.2.1.1. Carence alimentaire

La diète, le jeûne ou encore le ramadan, augmente la sensibilité aux AVK et par conséquent leur effet. Le risque d'hémorragie est accru.

1.4.3.2.1.2. Régime riche en vitamine K

La phylloquinone est la principale forme alimentaire de vitamine K qui peut interagir avec les AVK. Ainsi ce composé peut entrainer une « résistance » aux AVK. Cette éventualité, plus théorique que réelle, est souvent à l'origine de restrictions abusives.
On sait que 1 mg par jour de vitamine K est nécessaire pour antagoniser l'effet de la warfarine ; cependant, les quantités quotidiennes moyennes de phylloquinone consommées dans une alimentation sont largement inférieures (60 à 200 µg par jour) et n'entraînent donc aucun risque d'interaction avec les AVK.

Les aliments riches en phylloquinone ne sont pas interdits, il faut les consommer sans excès et les répartir régulièrement dans l'alimentation. Ainsi, il est conseillé de ne pas consommer dans la même journée les aliments les plus riches en vitamine K.

Les aliments les plus riches en vitamine K sont les légumes verts. En règle générale, la teneur en phylloquinone est fortement corrélée au contenu en chlorophylle : plus les plantes sont vertes, plus elles sont riches en vitamine K. Une richesse qui varie selon l'importance des pluies, du degré d'ensoleillement et les conditions de culture. Cependant, la principale source de vitamine K, se trouve principalement dans les feuilles de ces légumes.

Les doses quotidiennes moyennes de phylloquinone sont parfois dépassées chez certaines femmes grandes consommatrices de légumes verts. Il est donc probable que de tels apports en vitamine K puissent interférer avec l'action anticoagulante de la warfarine. Il faut distinguer plusieurs situations face à la consommation de végétaux verts. Tout d'abord, les sujets traditionnellement grands consommateurs de légumes verts, dont la richesse en vitamine K peut créer une certaine résistance à la warfarine. Seule conséquence : la nécessité de doses plus élevées d'anticoagulant. Les problèmes viennent surtout des personnes qui ont une consommation variable en légumes feuilles : augmenter temporairement son apport alimentaire en phylloquinone peut donner lieu à un sous dosage en anticoagulant, le réduire expose au surdosage. Ces situations sont en réalité très théoriques et ont été peu rapportés dans la littérature.

Autres sources alimentaires de vitamine K : les graines de soja et de coton, le colza et l'olive, dont on fait des huiles qui peuvent entrer dans la composition des sauces, des mayonnaises, des margarines ou des pâtisseries. A l'inverse, les huiles d'arachide, de maïs, de tournesol ou de sésame en contiennent peu. La nature des huiles utilisées dans les préparations industrielles étant rarement spécifiée, il semble préférable de les considérer toutes comme des sources potentielles de phylloquinone. Cette vitamine est par ailleurs très sensible à la lumière et en 48 heures d'exposition au jour, 50 à 95% de la phylloquinone présente dans une huile sont détruits.

Le contenu en phylloquinone des autres aliments est très faible, inférieur à 10 mg pour 100 grammes. Tous les légumes racines (pomme de terre et oignons), les produits animaux, le foie et les laitages en sont très pauvres (à moins d'être cuisinés avec une huile qui en est riche).

En toute logique, ce qui semble important c'est de privilégier une consommation régulière de végétaux verts pour éviter toute rupture d'équilibre liée à de brusques variations d'apport alimentaire en phylloquinone. En outre, réduire excessivement ses apports en vitamine K, sous prétexte qu'on suit un traitement anticoagulant, peut avoir à long terme des conséquences fâcheuses sur l'ossification (certaines protéines de l'ossification sont vitamine K-dépendantes). Mais surtout, diminuer de façon drastique sa consommation de légumes verts peut entraîner des carences en micronutriments protecteurs, comme les caroténoïdes. Il semble donc prudent de favoriser un apport constant et régulier en vitamine K, qui, selon les experts, se situerait aux alentours de 80 µg/j.

Aliments riches en vitamine k pouvant diminuer l'effet des AVK et conduire à une diminution de l'INR	**Aliments de richesse modérée en vitamine k. une diminution de l'INR peut s'observer en cas de consommation excessive**	**Aliments pauvres en vitamine k. leur consommation ne conduit pas à une perturbation de l'INR.**
Teneur **très élevée** en vitamine K (100-1000µg/100g) : ▪ huile de colza, huile de soja ; ▪ brocoli, choux vert, chou de Bruxelles, choucroute ; ▪ laitue, cresson, persil ; ▪ épinard, fenouil.	Teneur **moyenne** en vitamine K (1-10µg/100g) : ▪ huile de maïs, palme, tournesol ; ▪ crème, beurre, fromage ; ▪ avoine, son, blé, orge ; ▪ pain complet, céréales petit déjeuner ; ▪ pomme ; ▪ datte, figue, raisin ; ▪ pêche, prune ; ▪ rhubarbe ; ▪ myrtille, fraise ; ▪ carotte, céleri ; ▪ tomate ; ▪ aubergine, courgette ; ▪ bœuf.	Teneur **faible** en vitamine K (0,1-1µg/100g) : ▪ lait de vache, yaourt ; ▪ maïs, pétale de maïs ; ▪ pain blanc, farine blanche ; ▪ spaghetti, riz complet ; ▪ melon, pastèque, mangue ; ▪ orange, pomelo ; ▪ banane, ananas ; ▪ cacahuète ; ▪ pomme de terre ; ▪ champignon ; ▪ navet ; ▪ concombre sans peau ; ▪ poulet sans peau ; ▪ œuf, poisson.
Teneur **élevée** en vitamine K (10-100µg/100g) : ▪ margarine, huile d'olive ; ▪ chou rouge, chou-fleur ; ▪ asperge, concombre avec peau ; ▪ poireau ; ▪ haricot vert, fève, pois ; ▪ poulet avec peau ; ▪ foie et abats.		

Tableau 19 : Aliments pouvant perturber l'action des anticoagulants (52)

Le pharmacien doit conseiller à ses patients :

- D'avoir un régime alimentaire stable, sans excès d'alcool ou de graisse ;
- De limiter les aliments riches en vitamine K (choux, choux-fleurs, choucroute, épinards, carottes, brocolis, avocats, laitue, tomates, abats, …)

1.4.3.2.1.3. Régime amincissant

Dans le cadre de certains régimes amaigrissants, le risque vient d'une très forte consommation en légumes verts. Le pharmacien doit donc mettre en garde contre ce type de régime.

1.4.3.2.1.4. Obésité

L'obésité perturbe la composition des différents compartiments de l'organisme en diminuant le pourcentage de l'eau totale et de la masse musculaire par rapport au poids total et en

augmentant considérablement la masse graisseuse ; ainsi, la distribution du médicament et son métabolisme peuvent être influencés. Par ailleurs, l'obésité est un facteur de risque thrombotique. Une attention particulière sera apportée au suivi du traitement de ces patients.

1.4.3.2.2. Règles d'hygiène de vie

Le sport et les conduites addictives sont des pratiques à risque pour le patient sous antagonistes de la vitamine K.

1.4.3.2.2.1. Sport

Le sport peut poser deux problèmes distincts : la violence et l'intensité de l'activité physique.

Il est demandé aux patients sous AVK d'éviter les sports de contact violents et les sports à risque de traumatisme élevé par crainte de traumatismes ou de blessures avec des conséquences hémorragiques.

1.4.3.2.2.2. Tabac

L'abus de tabac peut modifier la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques (par diminution de la concentration en albumine ou par déplacement de certains médicaments), le métabolisme (accélération) et induire un dysfonctionnement rénale par baisse de l'urée, de l'acide urique et de la créatinine sanguine. Par ailleurs, la fumée de cigarette possède des propriétés inductrices ou inhibitrices enzymatiques. Il en résulte alors une diminution ou une augmentation de l'effet des AVK. Le pharmacien doit alors encourager et inciter les fumeurs sous AVK à l'arrêt du tabac. Cependant, les données de la littérature concernant les interactions entre AVK et substituts nicotiniques étant limités, il est préférable que le pharmacien oriente les fumeurs vers des solutions homéopathiques ou non médicamenteuses.

1.4.3.2.2.3. Alcool

L'alcool modifie comme le tabac certains processus pharmacocinétiques, en particulier la fixation protéique (diminution de la concentration en albumine) et surtout le métabolisme hépatique. L'alcoolisme aigu conduit généralement à une augmentation de la demi-vie des AVK, et de leur action. Paradoxalement, en cas d'intoxication chronique, l'effet est inverse avec une réduction de la demi-vie des AVK.

1.4.3.3. Cosmétologie

L'utilisation de produits cosmétiques contenant de la vitamine K1 peut être dangereuse.

Le risque est surtout lié à la vente de produits sur internet pouvant contenir de la vitamine K1 comme les soins anti-rougeurs, les correcteurs des rougeurs diffuses et de la couperose, les crème anti-âge et anticernes pour les yeux.

1.4.3.4. Voyages

Un voyage sous AVK n'est pas anodin et se prépare ;

❖ **Préparatifs**

Avant de partir en voyage, un patient traité par AVK doit :

- Consulter son médecin.
- Contrôler son INR avant de partir si le séjour en vacances dure un peu, ou si le séjour à l'étranger nécessite un traitement contre le paludisme ;
- Emporter les médicaments en quantité suffisante pour la durée du séjour.
- Emmener le carnet anticoagulant (ou carte précisant que vous êtes sous AVK avec les coordonnées de votre médecin)
- Avoir avec soi l'ordonnance des médicaments habituels et d'AVK en particulier
- Avoir sur soi une carte bien lisible précisant qu'il bénéficie d'un traitement par AVK
- Avoir sur soi le numéro de téléphone du médecin qui le suit habituellement
- Conserver avec soi un compte-rendu médical (si possible rédigé en anglais ou dans la langue du pays de destination) mentionnant le traitement en cours sous leur DCI.
- Emporter un formulaire adéquat d'accords internationaux : la carte européenne d'assurance maladie (qui remplace l'ancien formulaire E111 pour les ressortissants des Pays de l'Union Européenne)
- Souscrire un contrat d'assistance international
- Prévoir le matériel nécessaire en cas de petites blessures.

Lors de certains voyages prolongés, il existe un risque de récidive de thrombose veineuse. Il faudra donc :

- prévenir le médecin de cette occurrence,
- porter une contention si cela a été recommandé par le médecin,
- boire de l'eau pour éviter la déshydratation,
- mobiliser le plus souvent possible les membres inférieurs (toutes les deux heures),
- et dans de rares cas, en accord avec le médecin, envisager un traitement anticoagulant injectable.

Remarque : Le pharmacien doit savoir qu'en Amérique du Sud la spécialité PREVISCAN® existe également mais la dénomination commune internationale n'est pas la fluindione mais la pentoxyfylline, un anti-ischémique dont les indications sont largement différentes.

❖ **Interférences environnementales**

➢ **Soleil**

Certains parlent d'"interdiction formelle" de soleil sur la peau d'une personne en traitement par les AVK car le soleil, fragilisant les capillaires et l'AVK, favorisant les saignements, il

existerait un risque au niveau des petits vaisseaux du visage et du décolleté avec un problème esthétique.

Cependant, l'analyse de plusieurs bases de pharmacovigilance ne souligne aucune précaution d'emploi concernant le soleil et les AVK.

Par précaution, l'exposition modérée au soleil sera permise, mais une protection solaire sera fortement recommandée.

- **Décalage horaire**

Le décalage horaire peut perturber l'INR dans la mesure où les 12 heures ou les 24 heures de décalages entre deux prises risquent de ne pas être respectées. Pour éviter des risques plus importants d'hémorragie ou de thrombose, il est conseillé aux patients de ne pas modifier leur plan de prise habituel et de tenir compte de l'heure du pays de résidence.

- **Altitude**

Il a été mis en évidence que l'altitude est responsable de modifications significatives de l'INR.

1.4.3.5. Menstruations

En cas de prise d'AVK, les règles peuvent devenir plus abondantes et peuvent faire penser à un surdosage en AVK. C'est pourquoi seule la mesure de l'INR fait foi dans ce cas.

1.4.4. Outils d'aide à l'observance

L'observance thérapeutique, appelée « compliance » par les Anglo-Saxons, se définit comme le respect de la prescription médicale par le malade ou encore par l'adhésion de celui-ci à un schéma thérapeutique. Quelque soit le traitement, dès la fin du premier mois de traitement, 15% des patients ne suivraient plus rigoureusement leur prescription et, après un an, on atteint 50% des patients. Dans le cas des AVK au long court, ce manque de compliance ne peut être permis. Le pharmacien doit par conséquent veiller à l'observance en interrogeant le patient et en prodiguant des conseils.

1.4.4.1. Interrogatoire

A l'interrogatoire, le pharmacien peut détecter certains signes permettant de douter de l'adhésion du malade à son traitement : l'apparition d'effets indésirables (épistaxis, gingivorragies,…) se traduira en pratique par une demande spontanée de certains médicaments par le patient (coalgan®, bloxan®,…). Devant l'intensité des symptômes, le pharmacien pourra soupçonner une anomalie au niveau de l'intervalle des prises ou au niveau de la posologie de l'AVK. Le pharmacien doit toujours chercher à savoir si l'apparition d'un symptôme est rattachée à la maladie ou au médicament.

1.4.4.2. Elaboration d'un plan de prise

Le pharmacien peut établir un plan de prise écrit pour permettre au patient d'optimiser le moment et le rythme d'administration de l'AVK et en améliorer l'observance surtout si le patient est polymédiqué.

1.4.4.3. Ajustement du dosage

En France, on a trois molécules disponibles sous 5 formes galéniques différentes.

Les posologies usuelles sont de 20 mg pour la fluindione, 4 à 8 mg pour l'acénocoumarol et 5 à 20 mg pour la warfarine. La stabilité de l'INR dans la zone thérapeutique tient à l'adaptation posologique. Donc toute la subtilité du traitement AVK est pour le médecin et le patient de jongler avec des petites comprimés, des moitiés de comprimés et des quarts de comprimés pour obtenir une posologie éminemment variable selon le patient afin d'avoir l'efficacité voulue.



Figure 4 : Photo des comprimés d'AVK vus de face (55)



Figure 5 : Photo des comprimés d'AVK vus de profils (55)

Légende : De gauche à droite: Préviscan® 20 mg, Sintrom® 5 mg, Minisintrom®1 mg, Coumadine® 5 mg et Coumadine®2 mg.

Problèmes rencontrés et solutions à trouver :

- La quadrisecabilité n'est pas idéale. Le comprimé de Préviscan® est trop petit pour obtenir des parts égales et il est très difficile à casser.
- Le Sintrom, trop gros, peut poser des problèmes chez certains patients s'il doit être pris entier.
- Le Minisintrom® avec ses 5 mm de diamètre ne facilite pas la justesse du dosage. Il est donc difficile d'imaginer un octogénaire parkinsonien en sevrage alcoolique…

- Finalement, la Coumadine® semble répondre aux besoins : pas trop gros et facile à couper en deux. Et c'est le traitement que majoritairement le reste du monde a choisi.

Mais en France PREVISCAN® 20 mg représente 84% des prescriptions d'AVK. Dans sa présentation antérieure, il permettait difficilement une découpe en demis et en quarts, en particulier chez le sujet âgé. En outre, il ne garantissait pas l'obtention des quarts homogènes. Apres plusieurs années de recherche, Protects et Gambles a mis au point une formulation permettant une quadrisécabilité et facilitant ainsi la prise et l'observance du traitement.

La nouvelle présentation se différencie par un comprimé légèrement bombé qui présente une cassure cruciforme sur une face, et en forme de trèfle sur l'autre face. Une simple pression du pouce au centre du comprimé assure l'obtention de quarts uniformes.



PREVISCAN® **LISINOPRIL®**

Figure 6 : Photos des comprimés de previscan® et lisinopril® (11)

Une double enquête de satisfaction, médecins/patients montrent que 98% des médecins interrogés apprécient ce nouveau comprimé, 66% lui reconnaissent une plus grande facilité de prise et 63%, une meilleure sécurité d'emploi. Après manipulation, 95% des patients se disent confiants avec le nouveau comprimé. L'amélioration du service rendu est encore plus ressentie après 60 ans. En simplifiant le traitement, cette nouvelle présentation redonne plus de flexibilité et d'autonomie au patient, tout en lui garantissant une adaptation posologique plus précise et plus sécurisante.

Pour les anciens comprimés ou encore les autres spécialités, il sera bon de s'assurer de la bonne dextérité et de la capacité du patient à couper les comprimés. Si ce n'est pas le cas, un « coupe-comprimés pourra être fourni.

1.4.4.4. Utilisation d'un pilulier semainier

Pour éviter l'oubli du médicament, il peut être proposé aux patients d'utiliser un pilulier semainier. Celui-ci permet, de préparer à l'avance pour chaque journée et pour une semaine, les doses d'AVK (ou autres médicaments). Ainsi, il est possible de constater visuellement si la prise de l'anticoagulant a bien été effectuée.

Cependant, attention au déconditionnement des comprimés. En dehors de leur conditionnement d'origine, les comprimés d'AVK peuvent être confondus avec d'autres médicaments ayant une forme et une couleur similaire. Toute confusion peut s'avérer extrêmement dangereuse. A ce titre, l'Afssaps a rédigé une lettre concernant le risque de confusion de la nouvelle forme quadrisécable du PREVISCAN® 20mg avec d'autre médicaments notamment le Lisinopril EG® 20 mg (consultable en annexe 2).

1.4.4.5. Calendrier et plan de prise de l'AVK

Le maintient de l'INR dans la zone cible nécessite parfois de faire varier le nombre de comprimés d'AVK par prise, sur 2 ou 3 jours (alternance jours pairs/ jours impairs), un calendrier de prise écrit, rempli par le patient au fur et à mesure, permet d'éviter les oublis ou les prises erronées.

Ainsi en plus du carnet de suivi de traitement, il existe également des calendriers qui ne comportent ni date, ni inscription de mois, que le pharmacien peut fournir au patient Il ne faut mettre qu'un mois par page.

Au début, un professionnel de santé peut compléter ce calendrier à la place du patient puis il appartient à ce dernier de le compléter seul en inscrivant le nom du mois et les dates.

Il devra y indiquer ensuite le nombre de comprimés à prendre chaque jour jusqu'au prochain rendez-vous. Le plus souvent, il s'agira d'une séquence qui se répète. Cela permet au patient de savoir quelle dose prendre le jour concerné (surtout quand la dose à prendre diffère entre les jours pairs et impairs)

Chaque jour, une fois le ou les comprimés pris, il devra rayer sur le calendrier le chiffre inscrit ce jour là pour ne pas risquer de prendre deux fois le médicament dans la même journée.

1.4.4.6. Choix de l'AVK

Si malgré tous ces outils, l'observance du traitement n'est pas bonne, le pharmacien peut s'entretenir avec le médecin afin de changer de molécule.

En effet, dans le cas général, il est préférable de privilégier les molécules à longue demi-vie et à longue durée d'action (PREVISCAN®, COUMADINE®) car l'administration quotidienne unique améliore l'observance. Elles ont une bonne stabilité biologique et un délai d'élimination plus long. Elles permettent une anticoagulation plus stable et plus prolongée ; on aboutit alors à un meilleur équilibre du traitement. Cependant cet effet prolongé peut devenir un inconvénient en cas de surdosage.

Avec les AVK a demi-vie courte (SINTROM®), le traitement est plus difficile à équilibrer. Cependant, leur durée d'action étant moins importante que pour l'autre classe d'AVK, elles sont à préférer chez les patients à risque hémorragique ou à sensibilité très importante.

En France, la fluindione reste l'AVK le plus fréquemment prescrit, malgré le peu d'études par rapport à la warfarine, largement documentée et utilisée dans les pays anglo-saxons.

1.4.4.7. Carnet AVK

Appelé aussi carnet personnel de traitement anticoagulant, il s'agit d'un carnet d'information et de suivi de traitement.

Il a été élaboré en 2004. Son utilisation est recommandée dans l'AMM des spécialités concernées. Il a été conçu pour aider les professionnels de santé à prévenir le risque iatrogène des AVK, en effectuant une prise en charge, un suivi et une éducation adaptée des patients.

Le pharmacien se doit de proposer ce carnet à ses patients dès qu'une ordonnance d'AVK est dispensée. Il doit lui expliquer comment le remplir, dans quel but et pourquoi il est essentiel au bon déroulement du traitement.
e patient doit être convaincu par les explications reçus.

Les carnets peuvent être placés au cotés des médicaments anticoagulant oraux.

Si le patient ne demande pas à renouveler régulièrement son carnet alors qu'il a un traitement de façon chronique, le pharmacien doit chercher à savoir s'il s'approvisionne ailleurs ou s'il ne l'utilise pas. Dans ce cas, de nouvelles explications seront nécessaires.

Dans ce carnet figurent les données de l'état civil du patient ainsi que les coordonnées du médecin prescripteur, l'indication du traitement, l'INR souhaité et enfin, les médicaments associés.
Sont rappelées aussi les règles de bon usage des AVK qui permettent au patient :

- De mieux comprendre son traitement anticoagulant, son objectif et ses risques
- D'avoir toujours avec lui les réponses à quelques questions pratiques

Ce carnet est un moyen de signaler la prise d'AVK à tout professionnel de sante.

Le carnet doit regrouper l'ensemble des résultats des INR réalisé par le patient qui doit le remplir à chaque contrôle : la date de l'INR, sa valeur, la date du prochain INR, la posologie de l'AVK au moment de la mesure mais aussi les éventuels oublis de prise, saignements, changement de traitement.

Plusieurs versions sont en circulation ; on peut voir :



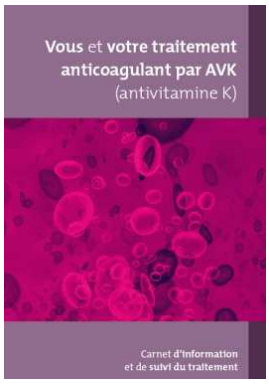


Figure 7 et 8 : Photos de couverture de carnets AVK

Modalités de diffusion :

Ils sont réalisés sous la coordination de l'Afssaps et diffusés par :

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- Fédération française de cardiologie
- Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française

Les patients peuvent se le procurer auprès de différents professionnels de santé : le médecin, le biologiste ou le pharmacien. Ils sont remis gracieusement.

L'Afssaps précise qu'il est convenu avec les laboratoires commercialisant les spécialités AVK que ces professionnels de santé doivent s'adresser directement auprès des deux organismes cités ci-dessous pour obtenir des carnets.

- Les médecins, pour les obtenir doivent s'adresser à :

  La Fédération Française de Cardiologie (FFC)
  50, rue des Colonnes du Trône 75012 Paris
  fax : 01 43 87 98 12
  e-mail : infos@fedecardio.com

- Les pharmaciens et les biologistes, pour obtenir ces carnets à distribuer aux patients, doivent s'adresser à :

  Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESPHARM)
  17, rue Margueritte 75017 Paris
  fax : 01 56 21 35 09
  e-mail : cespharm@ordre.pharmacien.fr

1.4.4.8. Distribution de la carte de liaison anti-plaquettaire

Le pharmacien, pour faciliter la communication entre professionnels de santé, peut fournir au patient une carte de liaison anti-plaquettaire.

Il s'agit d'une carte de santé personnelle permettant la liaison entre professionnels de santé. Elle est à faire remplir par le médecin. Elle contient des renseignements essentiels que sont le traitement anti-plaquettaire et la pathologie pour laquelle le patient est traité par anti-plaquettaire.

Elle a la taille d'une carte bancaire

Le patient doit la conserver sur lui et la présenter à tout professionnel s'occupant de sa santé.

1.4.4.9. Fiches conseils

Le pharmacien, de part la formation universitaire qu'il a reçue, a les compétences nécessaires pour réaliser des fiches conseils qu'il peut distribuer aux patients sous AVK afin de les soutenir dans la compréhension et le suivi de leur traitement. Cependant, des fiches conseils

sont tout de même mises à disposition des patients dans les pharmacies ; elles sont distribuées par les laboratoires pharmaceutiques.

Une des initiatives est à mettre au compte du laboratoire Procter et Gamble, leader du marché des AVK. Ils ont mis en circulation un petit document pédagogique en deux parties, de nature institutionnelle, disponibles dans toutes les pharmacies.





Figure 9 et 10 : Photos de la brochure « code des AVK »

2. Assurance qualité

La qualité est un concept ancien mais qui depuis peu, est devenu omniprésent dans notre société. Elle est définie comme « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire aux exigences ».

A l'officine, la qualité correspond à l'aptitude de toute activité officinale à satisfaire les exigences du Code de la Sante Publique (CSP), du Bon Usage du Médicament, des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), des patients et de leur famille, des prescripteurs et d'autres professionnels de santé, des organismes sociaux, …

Pour le pharmacien, il s'agit d'offrir aux patients la continuité d'une chaine de soins sûre et efficace. L'objectif étant d'avoir un Pharmacien Responsable Assurance Qualité (PRAQ) dans chaque officine en 2007.

La démarche qualité est un travail d'équipe qui permet la prévention, la détection, la correction et la traçabilité des erreurs et des non-conformités.

Le pharmacien peut alors mettre en place une procédure de « délivrance des AVK » (voir figure 11), une sorte de protocole à suivre à la lettre rassemblant les conduites à tenir face aux diverses situations qui peuvent se présenter au moment de la délivrance,…afin que toute l'équipe officinale soit en mesure de réagir de la même manière et d'apporter la même sécurité de délivrance à chaque patient.

Le pharmacien s'assure ainsi de détecter les principales situations à risques qui nécessitent de contacter le médecin avant de poursuivre la délivrance.

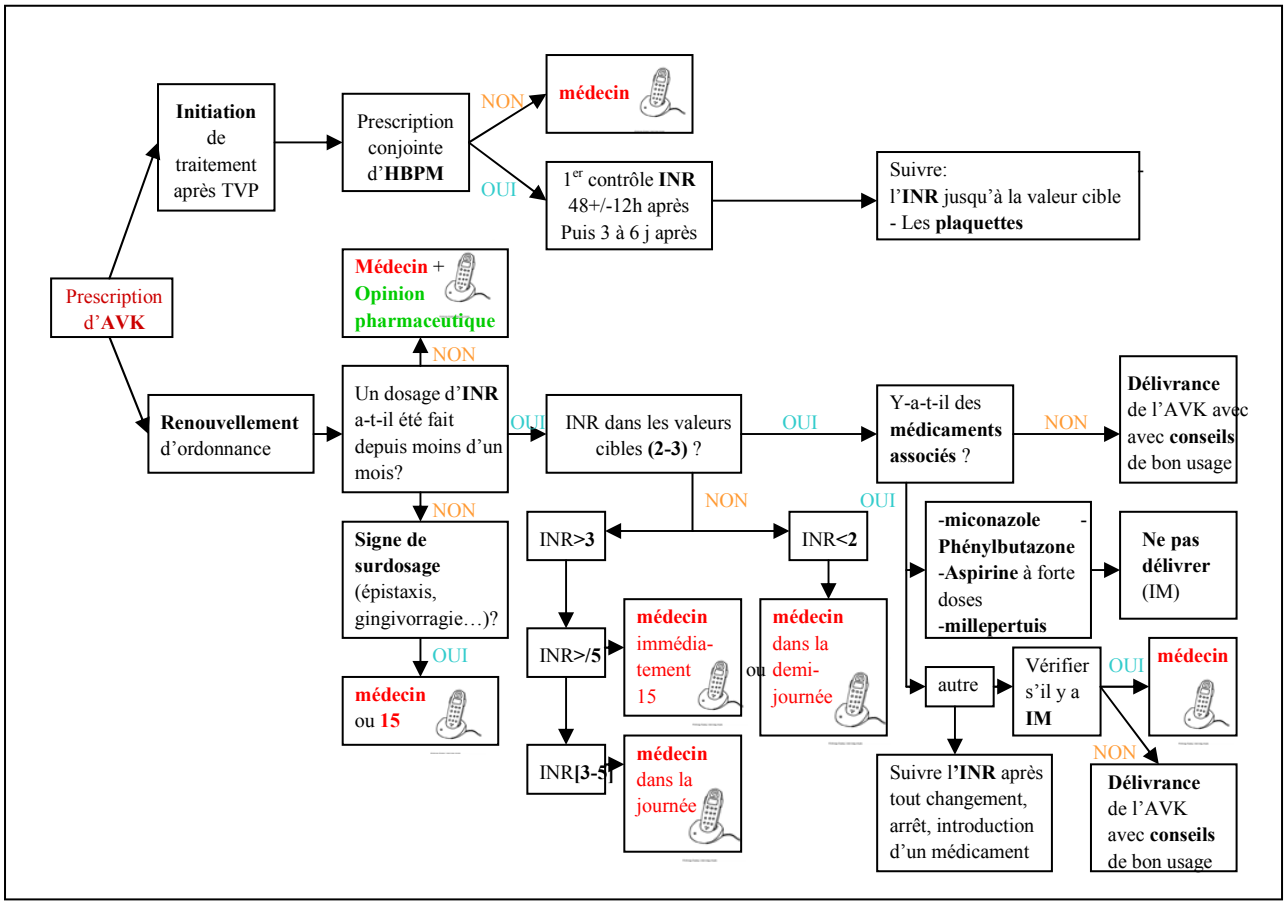


Figure 11 : Arbre décisionnel de délivrance d'un AVK

3. Surveillance et suivi pharmaceutique du traitement

Le suivi pharmaceutique est le suivi de la santé du patient par le pharmacien au cours du traitement et lors de son renouvèlement. Il est très strict dans le cas des AVK.

3.1. Connaitre les modalités de surveillance et de suivi d'un traitement par AVK à l'officine.

3.1.1. Surveillance clinique

Elle est basée sur la surveillance d'une éventuelle hémorragie chez le patient sous AVK.

Le pharmacien doit faire comprendre au patient qu'on ne voit pas forcement le sang couler en cas d'hémorragie et qu'on peut rencontrer **trois sortes d'hémorragies** :

- Externe : on voit le sang couler par une lésion ;
- Extériorisée : on voit le sang couler par un orifice naturel tel que la bouche, le nez, l'oreille, le vagin, l'anus, l'urètre ;
- Interne : on ne voit pas le sang couler

Il doit lui apprendre à reconnaitre les signes d'appel. Il faut suspecter une hémorragie dans les circonstances suivantes :

- **Apparition d'un saignement, même s'il semble mineur :**

• saignement des gencives,
• saignement du nez,
• hémorragie conjonctivale au niveau de l'œil (œil rouge),
• présence de sang dans les urines,
• règles anormalement abondantes,
• apparition d'hématomes ("bleus"),
• présence de sang rouge dans les selles, ou selles noires pouvant traduire la présence de sang "digéré" dans les selles,
• vomissements ou crachats sanglants,
• saignement d'une plaie qui ne s'arrête pas.

- **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :**

• fatigue inhabituelle,
• essoufflement anormal,
• pâleur inhabituelle,
• mal de tête ne cédant pas au traitement habituel,
• malaise inexpliqué.

En cas de suspicion d'hémorragie, il faut contacter rapidement le médecin traitant.

3.1.2. Surveillance biologique

Le pharmacien a un rôle très important à jouer dans la surveillance du traitement AVK de son patient. Pour cela, il doit avoir connaissance des modalités de suivi biologique d'un traitement par AVK afin de pouvoir répondre aux éventuelle questions du patient et de l'aider dans la prise en charge de son traitement. Il doit savoir définir chaque terme qui n'est pas compris par le patient.

3.1.2.1. Pourquoi surveiller ?

Il faut effectuer une surveillance régulière tout au long du traitement pour éviter un surdosage ou un sous-dosage en AVK afin d'obtenir une efficacité maximale pour un risque minimum.

3.1.2.2. Quel paramètre surveiller ?

Le test biologique adapté est l'INR.

3.1.2.3. Quelles sont les valeurs cibles à connaitre ?

En dehors de tout traitement chez les personnes dites saines, l'INR est de 1 environ (il varie entre 0,8 et 1,2).

Chez les personnes traitées par les antagonistes de la vitamine K, la valeur cible d'INR dépend du patient et de sa pathologie. Les valeurs cibles à atteindre sont regroupées dans le tableau n°6.
Il est le plus souvent de 2,5 ; l'intervalle toléré est compris entre 2 et 3 ce qui correspond à un sang qui mettra 2 à 3 fois plus de temps à coaguler que celui d'un sujet non traité), mais il s'étend parfois jusqu'à 4 voire 4,5 en cas de prothèse cardiaque ou de prévention des thromboses artérielles.

Indications	INR cible à obtenir	intervalle toléré
Prévention primaire des TV (chirurgie de la hanche) • Traitement en relais de l'administration d'héparine pour TV constituée et EP • Prévention des embolies systémiques en cas de FA ou d'IDM	2,5	(2 à 3)
• Valvulopathies mitrales • Prothèse valvulaire mécanique • Embolies systémiques récidivantes • Syndrôme des antiphospholipides	3,7	(3 à 4,5)

Tableau 20: Valeurs d'INR recommandées en fonction des indications (d'après 76)

3.1.2.4. Comment surveiller ?

Le pharmacien doit être capable d'analyser les résultats d'une prise de sang et doit connaitre les grandes lignes de la prise en charge des situations d'urgence.

Que signifie un INR différent de l'INR cible attendu. :

- Exemple : Si l'INR cible vers lequel il faut tendre est de 2,5,
  - un INR inférieur à 2 reflètera une anticoagulation insuffisante, la dose d'AVK serait insuffisante, le médecin doit envisager d'augmenter la posologie
  - un INR supérieur à 3 traduira un excès d'anticoagulation. La posologie est trop forte, le médecin doit la diminuer.
  - En cas d'INR supérieur à 5, le risque hémorragique est maximal et constitue une urgence.

Conduite à tenir pour le pharmacien :

Le pharmacien pourra détecter un surdosage ou un sous dosage en AVK et éviter des effets indésirables importants. Il devra amener le patient à consulter rapidement son médecin ou devra prendre contact directement avec lui selon les cas.

Cependant, des limites sont à respecter :

En aucun cas, le pharmacien ne doit prendre l'initiative de modifier la posologie du traitement suite aux résultats de l'INR, ni même aider le patient à le faire de son propre arbitre.

Néanmoins, il n'est pas rare que les patients sollicitent la pharmacie pour adapter leur traitement. En effet, suite à un dosage d'INR, le médecin a dit à son patient de modifier son traitement d'un demi comprimé par exemple et le patient ne sait plus si c'est en plus ou en moins…et n'ose pas rappeler le médecin.

3.1.2.5. Moyens de surveillance

La détermination de l'INR peut se faire par une prise de sang qui peut être réalisée dans les laboratoires d'analyses médicales, à l'hôpital voir à domicile par une infirmière.

Cependant, le suivi de ce paramètre peut se faire par un autre moyen : l'auto-mesure. Mais elle n'est pas, actuellement, de pratique courante.

3.1.2.5.1. La prise de sang et la mesure de l'INR

Parfois, les patients sortant de chez le médecin arrive à la pharmacie avec plusieurs ordonnances parmi lesquels, une ordonnance destinée au laboratoire pour un dosage d'INR. Et il demande alors au pharmacien quand doit se faire cette prise de sang.

Le pharmacien se doit de connaître les modalités de prélèvement de sang et la fréquence des contrôles.

- La prise de sang pour obtenir l'INR ne nécessite pas d'être à jeun.
- Le prélèvement doit être de qualité : mesure de préférence dans le même laboratoire le matin pour une éventuelle adaptation de posologie le soir.

3.1.2.5.1.1. La fréquence des prises de sang et des mesures d'INR

La fréquence est différente selon que le patient en en phase d'instauration du traitement ou en phase d'équilibre.

3.1.2.5.1.1.1. En phase d'instauration

En début de traitement par AVK, l'INR doit être mesuré fréquemment pour permettre de trouver la dose d'AVK qui convient jusqu'à ce que l'INR cible soit obtenu et reste stable.

Le premier contrôle doit s'effectuer dans les 48 ± 12 heures après la première prise d'AVK.

- afin de dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 présage d'un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

- en effet, les AVK n'ayant pas d'action sur les facteurs de la coagulation déjà synthétisés, l'efficacité des AVK ne peut être totale avant la 60ème heure, temps de demi-vie le plus long rencontré pour l'un des facteurs de la coagulation vitamine –K dépendant (le facteur II).

Le deuxième contrôle s'effectue 24 heures après le premier, pour évaluer la réponse et apprécier l'efficacité anticoagulante et sa stabilité (selon les cas entre 3 à 6 jours après la première prise).

Les contrôles biologiques doivent ensuite être réalisés jusqu'à ce que l'INR ait atteint la valeur cible souhaitée

- si l'INR cible n'est pas atteint, la posologie d'AVK doit être ajustée, généralement par quart de comprimé. Le contrôle de l'INR est alors à nouveau réalisé jusqu'à stabilisation de sa valeur sur 2 contrôles consécutifs (à 24h d'intervalle)

La stabilisation de l'INR n'est parfois obtenue qu'après plusieurs semaines

- si l'INR cible est atteint, il doit rester stable sur 2 contrôles consécutifs (à 24h d'intervalle) sans modification de posologie d'AVK. Les contrôles de l'INR sont ensuite progressivement espacés , un par semaine, puis toutes les deux semaines jusqu'à un intervalle maximal d'un mois.

Cas du relais héparines-AVK: lors de l'initiation du traitement par AVK, le traitement par héparine est maintenu.

Le bilan d'hémostase est réalisé tous les jours et comprend une mesure de l'INR. Un contrôle sera effectué tous les jours puis tous les 2 jours jusqu'à l'obtention de l'équilibre thérapeutique recherchée comme précédemment. D'après les recommandations de l'AFSSAPS, l'héparine ne sera arrêtée que lorsque deux INR consécutifs, à 24 heures d'intervalle, sont dans la zone thérapeutique et les valeurs cibles attendues. En cas de thrombose récente, l'héparinothérapie et le traitement AVK se chevauchent pendant 5 à 6 jours, même si l'INR est rapidement supérieur à 2.

3.1.2.5.1.1.2. En phase d'équilibre

• Lorsque le traitement est stabilisé c'est à dire que la posologie est maintenue avec des INR stables, les contrôles devront être effectués au moins une fois par mois durant toute la durée du traitement.

• Certaines circonstances particulières peuvent provoquer un déséquilibre du traitement et nécessiteront des contrôles supplémentaires de l'INR afin de réadapter la dose d'AVK quotidienne:

Tout changement de posologie des AVK nécessite un contrôle supplémentaire de l'INR dans les 2 à 4 jours après une modification de dose, les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation tous les 4 à 8 jours

- L'introduction d'un nouveau traitement ou l'arrêt d'un traitement parallèlement aux AVK, imposent un contrôle supplémentaire dans 3 à 4 jours après la modification des traitements).

- Tous problèmes médicaux (infection aigüe, vomissements, diarrhée…) doivent amener le patient à vérifier de manière anticipée la valeur de l'INR.

- Chez les personnes âgées de plus de 70 ans, la dénutrition et hypoprotidémie ou encore la déshydratation peut amener à contrôler plus fréquemment l'INR.

- Chez l'insuffisante rénale chronique sévère, le traitement par AVK est déconseillé mais en cas de prescription, l'INR sera très surveillé.

• En cas de surdosage asymptomatique, hémorragie et traumatismes, chirurgie et actes invasifs, un contrôle de l'INR est indispensable pour définir les risques associés

3.1.2.5.1.2. La communication des résultats d'INR aux patients

Le pharmacien doit connaître comment le patient est informé de ces résultats et comment il doit réagir.

La communication du résultat du dosage de l'INR varie d'un laboratoire à un autre : le plus souvent, le patient le contacte de lui-même, cependant quelques biologistes informent leurs clients par téléphone.

Les résultats sont toujours communiqués parallèlement par courrier au médecin traitant

3.1.2.5.2. L'automesure

Depuis plusieurs années, en Europe et en Amérique du Nord, sont apparus des systèmes d'auto surveillance permettant d'obtenir des mesures fiables et plus fréquentes de l'INR, de façon moins contraignante et donc ayant un impact important sur la qualité de vie des patients, mais aussi une incidence sur la stabilité de l'anticoagulation. Dans le monde, 160 000 personnes contrôlent elles-mêmes leur temps de coagulation (plus de 125 000 sont allemands).

3.1.2.5.2.1. La situation en France

L'autocontrôle ou auto-surveillance de l'INR a été utilisé, pour la première fois en 1986.

Depuis le 7 juillet 2008, ces autotests utilisés depuis de nombreuses années dans les autres pays, peuvent enfin être distribués sur le territoire français.

Deux autotests, le Coaguchek® XS et l'INRatio® peuvent ainsi être théoriquement achetés dans les pharmacies françaises.

Après de longues démarches, la Filiale de Cardiologie Pédiatrique de la Société Française de Cardiologie et le GEHT ont obtenu une prise en charge par la Sécurité Sociale de l'automesure de l'INR chez les moins de 18 ans traités par AVK au long cours.

Mais l'absence de prise en charge pour les adultes constitue un problème de santé publique en France alors que ces appareils ou leurs bandelettes font l'objet de remboursement en Allemagne, en Autriche, au Danemark, en Espagne, en Italie, au Luxembourg, aux Pays Bas, au Royaume Uni, en Suède.

Ainsi en France elle n'est pas de pratique courante en France. Elle peut être réalisée par le patient, le médecin ou même l'infirmière.

Automesure et iatrogénie :

La gravité des accidents hémorragiques liés aux antivitamines K (AVK) à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effets indésirables a conduit la Haute Autorité de Santé (HAS) à se pencher sur l'intérêt du remboursement des dispositifs d'automesure. Dans un rapport de 107 pages daté de décembre 2008, et publié en Février 2009, l'HAS conclu par la négative.

La raison de ce refus est surtout un problème d'accès à l'éducation au geste d'automesure, la crainte étant un mauvais usage des dispositifs d'automesure et par conéquent un risque suppélementaire

L'argument est recevable, mais pas récent puisque depuis 2001 que le site automesure.com a ouvert une rubrique à ce sujet.

3.2. Dispensation des dispositifs d'automesure

Le pharmacien est au premier plan concernant la dispensation des dispositifs d'automesure.

3.2.1. Appareils d'autocontrôle ou d'automesure : autotests

3.2.1.1. Description

« Autotest » est le terme attribué pour désigner un appareil d'autocontrôle (ou automesure, autosurveillance,...).

Ces sont des lecteurs portables fiables, scientifiquement validés qui permettent d'afficher en quelques minutes à domicile ou en déplacement la valeur de l'INR du patient, à partir d'une goutte de sang prélevée en se piquant le bout d'un doigt comme le font les patients diabétiques pour leur taux de glycémie.

3.2.1.2. Principe de mesure

Ces moniteurs permettent de mesurer le temps de quick, temps de formation d'un caillot médié par la thromboplastine à partir d'un échantillon de sang pris par capillarité au bout d'un doigt. Le résultat est alors converti en INR par l'appareil.

Disposer d'un appareil d'automesure de l'INR demeure un investissement financier lourd et de ce fait son accès est ainsi exclusivement réservé à ceux qui disposent de moyens financiers pour l'acquérir. Certains patients se le procurent d'occasion, par le biais de sites Internet, d'autres à l'étranger

Aussi souvent les patients ne reçoivent au préalable aucune information sur son utilisation, sur d'éventuelles contre-indications, et ne bénéficient d'aucune formation adaptée.

Dans l'optique de prévenir la iatrogénie des AVK, il devient urgent de remédier à cette situation en intégrant réellement l'usage des dispositifs d'automesure de l'INR dans le système de soins français.

3.2.1.3. Commercialisation

Actuellement 4 autotests portent la mention « CE » :

- Le CoaguChek® S, le Coaguchek® XS (Roche Diagnostics)
- L'INRatio® (HemoSense)
- Le ProTime® (ITC)

Remarque : le marquage « CE » permet la libre circulation du dispositif médical sur le territoire de l'Union Européenne.

Ces dispositifs et leurs consommables, peuvent être achetés en pharmacie.

3.2.1.3.1. Le CoaguCheck®XS

C'est l'un des deux dispositifs d'automesure de l'INR pris en charge pour les enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours.



Figure 12 : Photo du coaguchek® XS (56)

Ce dispositif et ses bandelettes et lancettes associées, distribués en Europe depuis 2006, peuvent être obtenus en France en pharmacie depuis le 7 juillet 2008.

3.2.1.3.2. L'INRatio®

C'est le dispositif de contrôle et d'autosurveillance de l'INR de la société HemoSense.

- ❖ L'INRatio® est l'un des deux dispositifs d'automesure de l'INR pris en charge pour les enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours.



Figure 13 : Photo de l'INRatio® (56)

Le concept INRatio® a été introduit en Europe en 2003 et est aujourd'hui largement diffusé en Allemagne. En 2006, ce moniteur a été commercialisé en France successivement par deux sociétés. En 2007, le groupe américain Inverness Médical Innovation a racheté la société Hemosense, fabricant du concept INRatio. Il a confié en août 2008, la distribution et la commercialisation en exclusivité en France de ce produit à la société AAZ-LMB, spécialisée dans les tests de diagnostic à domicile.

- INRatio® 2



Figure 14 : Photo de l'INRatio® 2 (56)

L'INRatio® 2, aujourd'hui disponible, constitue la seconde génération de moniteur destinée aux professionnels de santé ou aux patients pour l'utilisation à domicile.

3.2.1.4. Tarifs, prise en charge et remboursement

3.2.1.4.1. Adulte

La HAS (Haute Autorité de Santé) ne recommande pas le remboursement des dispositifs d'automesure de l'INR chez les adultes (plus de 18 ans).

Ainsi aucun tarif n'est fixé. Leurs prix peuvent varier d'une pharmacie à une autre et des frais de port seront parfois réclamés.

Une aide financière à titre exceptionnelle peut être obtenue parfois.

3.2.1.4.2. Enfant

Des arrêtés ont été publiés au Journal Officiel de la République Française (N° 0146 du 24 Juin 2008) suits aux démarches effectuées par les Sociétés savantes.

Les enfants, de moins de 18 ans, sous AVK au long cours peuvent depuis le 7 Juillet 2008, bénéficier d'une prise en charge totale par la sécurité sociale de certains autotests d'INR (Coaguchek® XS, INRatio®) et de leurs bandelettes (en boite de 12 pour l' INRatio® et en boite de 24 pour le CoaguChek® XS).

Dans un premier temps, le remboursement est prévu **jusqu'au 15 avril 2011.** Son renouvellement est soumis à la présentation des résultats d'une étude clinique qui portera sur le temps passé de l'INR dans la zone cible.

3.2.1.5. Conditions sinequoinones à l'automesure

La prescription d'un dispositif d'automesure peut être faite pour un enfant **par** les services de cardiologie ou de pédiatrie possédant une activité cardiopédiatrique congénitale et formés à l'automesure de l'INR.

La formation des familles
Les parents doivent devez impérativement recevoir une formation théorique au traitement AVK et une formation pratique spéciale à l'utilisation du dispositif d'automesure de l'INR. Celles-ci seront exclusivement délivrées et validées par ces services référents (ayant reçus une formation à l'automesure). Cependant, à ce jour et à notre connaissance, il n'existe pas en France de structures officielles de formation pour les adultes. Cette situation devrait évoluer.

Fréquences des tests de l'INR.
Un protocole d'initiation définit le rythme des contrôles par automesure avec ceux effectués en laboratoire d'analyses médicales.
Par la suite, un contrôle sera réalisé toutes les deux semaines par automesure et tous les six mois en laboratoire (voir le tableau 21)

Semaines	INR par automesure	INR en laboratoire
De la 1ere à la 3éme semaine	1 fois par jour	1 fois par semaine
De la 4ème à la 15éme semaine	1 fois par semaine	1 fois par mois
De la 16ème à la 27éme semaine	1 fois toutes les deux semaines	1 fois par mois
A partir de la 28ème semaine	1 fois toutes les deux semaines	1 fois tous les 6 mois

Tableau 21 : Recommandations de fréquence de mesure de l'INR selon le mode d'obtention (53)

Le suivi des enfants
Le suivi de l'enfant sera réalisé par les mêmes services formateurs et prescripteurs et en cas de difficultés, les parents doivent s'adresser au référent hospitalier dont ils disposent des coordonnées. Le médecin traitant de l'enfant sera informé des résultats.

3.2.1.6. Remarques

Il peut exister des différences de résultats du dosage de l'INR entres les appareils d'autocontrôle. Celles-ci se doivent d'être évidemment minimes et sans répercussion pour l'interprétation clinique des résultats.

Cependant, certains **facteurs biologiques** sont connus pour interférer dans les résultats fournis par ces dispositifs d'auto-surveillance, ils ne sont pas forcément identiques d'un modèle à l'autre : ainsi on peut avoir des erreurs d'INR avec :

- le CoaguChek S : si
  - les valeurs d'hématocrites sont inférieures à 32 % ou supérieures à 52%,

- il existe des anticorps anti-phospholipides dans le plasma comme les anticorps lupus anticoagulants: allongement possible du temps de coagulation, donc INR augmenté),
- le taux de triglycérides est supérieur à 1000 mg/dl,

- le CoaguChek XS : si
  - Les valeurs d'hématocrite sont inférieurs à 25% et supérieur à 55% ce qui est rare.

Comme pour les mesures d'INR en laboratoire, il est important de tenir compte des nombreux paramètres pouvent augmenter ou diminuer l'effet du médicament et en conséquence affecter le dosage de l'INR comme la prise concomitante d'autres médicaments, le régime alimentaire, alimentation particulièrement riche en vitamine K, l'alcool,…)

D'autres facteurs, non biologiques peuvent aussi interférer : une manipulation incorrecte, un prélèvement sanguin non conforme à la procédure, des résidus de savon sur la peau, une mauvaise conservation des consommables (bandelettes réactives) sont des éléments entraînant des risques d'erreur lors d'un autocontrôle.

Ainsi pour prévenir ce genre de problème, il a été défini des conditions d'utilisation des dispositifs d'auto-mesure de l'INR :

- CoaguChek S :
  - Utilisation à température ambiante comprise entre +18°C et +32°C,
  - Utilisation avec une humidité relative comprise entre 10% et 85%,
  - Altitude ne dépassant pas 2000 mètres au dessus du niveau de la mer (pour le CoaguChek S) ou 4300 m pour le XS.

3.2.1.7. Avantages et limites de l'automesure

3.2.1.7.1. Avantages

Ces dispositifs ne sont toujours pas pris en charge pour les adultes, pourtant ils :

- montrent des performances analytiques satisfaisantes ;
- préservent une qualité de vie en permettant une plus grande autonomie du patient responsabilisé (déplacement professionnel, éloignement du domicile, vacances,…), un gain de temps, un prélèvement moins anxiogène,
- permettraient de réaliser d'importantes économies pour l'Etat en réduisant les visites au laboratoire, les prises de sang à répétition, les journées d'hospitalisation, les prises en charge d'éventuels handicaps.
- améliorent le suivi du traitement par AVK, car les mesures sont :
  -plus fréquentes,
  -spontanée en cas de signe de surdosage,
  -à domicile, donc indépendantes de créneaux horaires imposé par les laboratoires ou par la profession du patient.

L'autocontrôle de l'INR comparé à une surveillance traditionnelle améliore la qualité de l'anticoagulation orale, en réduisant les risques d'accidents thrombotiques, de complications hémorragiques et la mortalité. Les kilomètres à effectuer pour se rendre au

laboratoire et les conditions climatiques parfois défavorables sont des éléments qui dissuadent facilement les patients.

- permettent de préserver le capital veineux, puisqu'il s'agit d'un prélèvement capillaire. Par ce que les prises de sang à répétition fragilisent les veines, certains patients préfèrent espacer les contrôles biologiques en prenant des risques inutiles qui pourraient être évités ;
  - facilitent le maintien de l'INR dans ces valeurs cibles.
  - permettent un contrôle même les week-ends ou jours fériés
  - sont confortables pour les enfants qui ont besoin d'une surveillance plus rapprochée (une fois par semaine) que celle des adultes, leur taux de coagulation étant plus difficile à stabiliser. les prises de sang à répétition représentent une épreuve douloureuse supplémentaire avec des conséquences morales.

3.2.1.7.2. Limites

Elles sont :

- Le coût du dispositif d'automesure et des bandelettes qui reste élevé ;
- la dextérité et l'acuité visuelle suffisantes nécessaires à l'utilisation de ce type d'appareil
- le manque d'aptitude et de capacité du patient à l'observance ; le taux d'abandon est de l'ordre de 10 à 20% ;
- une évaluation médico-économique non satisfaisante ;
- Le manque de formation et d'éducation des patients en France. Or une connaissance pour gérer au mieux sa dose médicamenteuse est nécessaire, l'utilisateur doit ainsi apprendre à modifier sa posologie en AVK en fonction des résultats obtenus avec l'appareil**.** Malheureusement, à ce jour, nous ne disposons d'aucune structure officielle prenant en charge cette éducation. Ce type de démarche existe pourtant dans d'autres pays (Suisse, Allemagne …) où le système CoaguChek® est utilisé après un stage préalable, suivi d'un avis favorable du médecin quant aux capacités du patient à s'auto évaluer.

3.3. Information sur les organisations, les associations et les sites utiles

Les professionnels de santé ne prennent parfois pas le temps de discuter ou rediscuter avec leurs patients des traitements par les AVK. C'est pourquoi le pharmacien d'officine est souvent interrogé sur les AVK mais également sur les structures et sites sérieux auprès desquels les patients pourraient trouver une écoute et des réponses à leur interrogation.

Il existe des structures d'aide à la gestion des traitements AVK ainsi que des sites mis à dispositions des patients. Ils aident les patients à gérer leur traitement au quotidien et leur apportent un soutien essentiel. Les forums par l'intermédiaire desquels les patients discutent de leurs traitements leur permettent de se sentir moins seul dans leur combat et d'échanger des informations.

Cependant compte-tenu des risques de iatrogénie il est important que tout cela soit encadré par des professionnels et il n'est pas évident pour les patients sous AVK de connaitre les sites et les structures encadrées.

Le pharmacien se doit donc de connaître ses structures et sites pour répondre de manière sécurisée aux patients. Le pharmacien peut lui-même interagir avec ces structures pour de plus amples informations.

3.3.1. Les cliniques des anticoagulants (CAC)

Ces cliniques sont spécialisées dans la surveillance du traitement par AVK. Leur objectif est d'améliorer le suivi des patients, en les informant, les responsabilisant et en les suivant. L'éducation du patient tient un rôle primordial.

Une CAC se compose d'un personnel expérimenté.

Elle analyse les résultats de l'INR, détermine la posologie de l'AVK, la date du prochain contrôle biologique. Elle est aidée d'un logiciel d'aide à la prescription.
Les résultats sont ensuite communiqués au médecin traitant qui reste responsable de son patient.

Ces structures sont peu développées en France. Elles sont localisées dans les hôpitaux.
En 1998, à l'hôpital Rangueil de Toulouse a été crée la première CAC, qui fait depuis référence. A sa suite, différentes CAC ont été créées en province : Brest, Dôle, Lille, Limoges, Saint Etienne, Strasbourg.
Plus récemment, la CAC Ile de France Ville-Hôpital s'est développée avec plusieurs spécificités : un réseau ville-hôpital, une implication de tous les partenaires de santé (médecins de ville mais aussi biologistes, pharmaciens, infirmières libérales), un logiciel spécifique d'aide à la prescription fonctionnant en réseau, des documents clairs d'éducation destinés au patient, des séances d'éducation des patients qu'ils soient hospitalisés ou non. Actuellement, chaque lundi, elle propose dans deux sites hospitaliers (Hôpital Lariboisière à Paris, Hôpital Louis Mourier à Colombes), une éducation au suivi du traitement par AVK. Cette consultation est ouverte à tous les patients qui souhaitent des informations, des conseils afin de se responsabiliser sur leur anticoagulation. En cas de problème lié au traitement par AVK et en cas d'impossibilité de joindre le médecin traitant, les patients peuvent les contacter.

Bien que ces cliniques d'anticoagulants ne soient encore qu'à l'état de projet en France (alors qu'elles sont largement développées chez nos voisins en particulier les Italiens, les Hollandais...), ces aides informatiques à la prescription validées dans les pays où elles sont développées seront indispensables à la bonne marche des futures cliniques.

Les CAC doivent s'étendre à la notion de centre de recours pour les tous les antithrombotiques.

3.3.2. Le Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants (CSCTA)

Crée en 2001, le CSCTA, basé à Rouen, permet d'améliorer la prise en charge et le suivi des patients sous AVK de la région Haute Normandie et réduit ainsi le risque de complications liés à ce traitement.
Ce centre est le premier en France de structure libérale (ne bénéficiant pas de budget hospitalier)
Il met en réseau les médecins et les biologistes du département de la Seine maritime et de l'Eure.
A chaque dosage d'INR d'un patient membre, les laboratoires d'analyses médicales communiquent le résultat au Centre. Les médecins du CSCTA aidés d'un logiciel (identique aux CAC), déterminent la posologie adaptée, la date du prochain contrôle et communiquent ces informations au médecin traitant qui reste responsable de la prescription au patient.
Tous les laboratoires d'analyses médicales de ce département se sont impliqués et investis dans la démarche du CSCTA :

- Chaque patient sous AVK reçoit une information et un document sur le fonctionnement et l'utilité de ce centre.
- Le biologiste propose ensuite au patient d'adhérer au CSCTA et remplit avec lui une fiche qui sera à compléter par le médecin traitant.
- Le médecin accepte de transmettre au centre les informations médicales et de recevoir les conseils pour son patient. ou bien il s'y oppose expressément.
- Le médecin traitant reste libre de suivre ou non les conseils du CSCTA sur la posologie optimale de l'AVK.

Cette organisation améliore la coordination et la coopération entre les professionnels de santé, permet des échanges d'informations, améliore le suivi du traitement par AVK et réduit ainsi les accidents iatrogènes.

Les résultats obtenus depuis 2001 montrent un net gain thérapeutique pour les patients sous AVK suivis par le CSCTA.

Le frein majeur rencontré par le CSCTA est l'absence de volonté des médecins de s'engager dans un processus de charte perçu comme lourd et contraignant.

3.3.3. Le réseau GRANTED

Ce réseau a été crée en 2004 afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse sur le secteur sanitaire de Grenoble.

Ce réseau vasculaire ville-hôpital regroupe les médecins angiologues libéraux, les établissements de santé publics et privés de cette division.

Cette coordination entre professionnels du secteur libéral et du secteur hospitalier, apporte une meilleure communication entre les différents intervenants, favorise une prise en charge efficace des patients et réduit de ce fait, les risques des complications liées à un épisode de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire.

Le GRANTED dispose d'un centre de conseil en traitement anticoagulant où se déroulent des séances d'information et d'éducation destinés aux patients sous AVK. Contrairement aux CAC, celui-ci intervient seulement en matière de conseil dans la gestion de l'INR (analyse des résultats, détermination de posologie de l'AVK...).

En début du traitement, les patients bénéficient d'une information individuelle délivrée par une infirmière du réseau. Par la suite, les séances se déroulent par petit groupe, un médecin du réseau est également présent.

Une formation spécifique est prévue pour les patients sourds ou malentendants. Elle peut être organisée avec un professionnel soignant sourd et/ou un interprète LSF (langue des Signes Française).

Les médecins du département peuvent obtenir une éducation thérapeutique pour leurs patients.

Depuis peu, le GRANTED assure aussi une formation à l'utilisation des dispositifs d'automesure de l'INR.

3.3.4. Le Centre de Référence et d'Education des AntiThrombotiques d'Ile de France (C.R.E.A.T.I.F)

La CAC d'Ile de France (hôpital Lariboisière) s'est transformée en C.R.E.A.T.I.F et regroupe, d'un point de vue hospitalier, le CHU Nord en particulier Lariboisière, Louis Mourier (Colombes) et Bichat.

Le C.R.E.A.T.I.F coordonne et organise la prise en charge des traitements anti-thrombotiques (AVK,…) entre l'hôpital et les professionnels de santé libéraux d'Ile-de-France.

Il délivre des conseils aux professionnels de santé, prend en charge et rend un conseil thérapeutique au patient sous AVK et à son médecin référent, organise des séances d'éducation thérapeutique et des actions de formation des professionnels afin d'améliorer la connaissance des anti-thrombotiques.

Le C.R.E.A.T.I.F constitue un centre de référence et de recours pour les professionnels de santé d'Ile de France pour aider à l'équilibration du traitement anticoagulant et en cas de questionnement ponctuel sur le traitement anti-thrombotique de leurs patients.

3.3.5. Sites utiles

« AVKcontrol » est un site entièrement consacré à l'information sur l'environnement du traitement par une AVK.

Ce site a été créé par une maman étroitement concernée Agnès Pelladeau à l'intention des personnes « sous AVK », et notamment des enfants dont les parents se sentent laissés à eux-mêmes faute d'informations compréhensibles pour eux de la part de l'équipe de soins.

La biologie est complexe et par conséquent certaines informations échappent aux familles et au public telle que la commercialisation des appareils d'autocontrôle de l'INR. D'où l'initiative d'Agnès Pelladeau, qui a créé en 2005 ce site dédié aux 600 000 personnes (1% de la population française) sous traitement par anticoagulant oral. Ce site est destiné à encourager, et non à remplacer, les relations existantes entre le patient et son médecin.

Les questions posées sur ce site sont transposées au CREATIF et les réponses proviennent de ce centre.

Ce site bénévole, apporte une masse d'informations détaillées, complètes, en langage simple, avec des liens vers des éléments plus scientifiques. Elles permettent notamment de connaître les divers moyens mis en œuvre pour le suivi du traitement par AVK, les données concernant l'automesure de l'INR en France, la signification de l'INR, le suivi biologique, les fonctions des Cliniques d'anticoagulants (CAC).

4. Education thérapeutique du patient (ETP)

La prévention et l'éducation à la santé incluent l'éducation du patient.

L'éducation thérapeutique est un outil clé pour une meilleure prise en charge. Son but, favoriser la motivation à changer les comportements, prévenir certaines complications, faire en sorte que le patient devienne acteur de sa maladie et d'avantage autonome.

C'est une priorité de santé publique selon l'OMS. Elle en a proposé les bases dès 1998, la démarche d'éducation du patient est inscrite dans le cadre du plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie.

Elle doit impliquer également une coordination entre la ville et les établissements de santé afin d'assurer la continuité des mesures éducatives.

L'accès étant libre et gratuit, la pharmacie est une porte d'entrée naturelle, facile, proche et identifiée dans le parcours de soin. Elle permet l'accès sans contrainte à un professionnel de santé reconnu pour éviter l'automédication du patient, livré à lui-même.

Le pharmacien est donc totalement dans le cadre de ses compétences pour mettre en place en coordination avec les autres professionnels santé une démarche éducative complète au sein de son officine.

4.1. Entretien pharmaceutique

Un rendez-vous santé à l'officine, encore appelé « entretien pharmaceutique » pourra être proposé à chaque personne sous AVK. Le pharmacien pourra s'isoler avec le patient voir même des personnes de son entourage dans un local isolé phoniquement pour assurer la confidentialité et au calme afin d'optimiser les échanges. Cet échange entre pharmacien et patient devra permettre la mise en œuvre des mesures individuelles. Par exemple : il peut s'agir d'enseigner au patient à reconnaitre les signes d'appel d'un sur ou d'un sous dosage, à effectuer les gestes de premiers secours face à une hémorragie, à appeler les services d'urgence, mais aussi à apprendre à remplir un carnet de suivi d'INR, ou encore à utiliser les dispositifs d'automesure…

4.2. Pourquoi une ETP ?

Le patient joue un rôle déterminant dans le bon usage des AVK.

Pour que l'efficacité d'un traitement soit optimale, le patient doit comprendre l'action de ce médicament et la nécessité de respecter les modalités de prise.

L'information communiquée aux patients est absolument primordiale car le moindre écart dans la prise de ce médicament peut avoir des conséquences graves. Or les informations pratiques font encore très largement défaut.

Des patients mieux informés et formés amène à un traitement mieux conduit. Il y aura donc beaucoup moins de complications.

4.3. Distinction entre ETP et information du patient

Il faut distinguer information et formation. Contrairement aux idées reçues, l'ETP ne se résume pas à la délivrance d'une information qui, seule, ne suffisait pas. Il en est de même de l'information sur les traitements, en vue d'une participation du patient à la prise de décision.

4.4. Population bénéficiaire de l'ETP

L'ETP s'adresse à toute personne (enfant et ses parents, adolescent, adulte) ayant une maladie chronique, quels que soient son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie. Elle s'adresse aussi à son entourage, aux professionnels et personnes qui prennent soin des personnes âgées et dépendantes ou en situation de handicap moteur, sensoriel ou mental, dans les établissements médico-sociaux ou à domicile.

Les proches (parents d'enfants ayant une maladie chronique, conjoint ou compagnon, fratrie, enfants de parents malades, personne de confiance, etc.) peuvent être associés à la démarche d'ETP, s'ils le souhaitent. Très souvent, l'entourage du patient à un rôle plus qu'important à jouer dans la prise en charge de la maladie mais aussi du traitement du patient ainsi que dans l'amélioration de la qualité de vie. Aux âges extrêmes de la vie (les enfants et les personnes âgées), les patients ont très souvent besoins d'aide pour préparer leurs médicaments. Il apparaît alors indispensable que ces « aides » connaissent les modalités et les risques du traitement AVK et qu'elles soient en mesure de réagir en cas de situations à risque.

4.5. Compétence nécessaires au pharmacien

Dans le cadre de l'éducation thérapeutique, le pharmacien doit avoir des compétences relationnelles, pédagogiques, biomédicales et de soins.

Rien ne peut se faire s'il n'y a pas une réelle disponibilité. L'exercice le plus délicat à réaliser est bien celui de se centrer sur son client, avoir une écoute inconditionnelle et une attitude corporelle propice à l'échange. C'est pourquoi, si le temps manque et que certaines des tâches qui incombent au pharmacien sont pressantes, mieux vaut proposer au patient de prendre un rendez-vous afin de lui offrir toute disponibilité et attention.

Il faut
- Faire preuve d'empathie
- Porter de l'intérêt au patient, sans ingérence ;
- Valoriser tous les efforts réalisés par le patient (même minimes) ;
- Orienter si besoin le patient vers une association de patients et/ou une structure d'éducation thérapeutique.
-Choisir et utiliser de manière adéquate des techniques et des outils pédagogiques qui facilitent et soutiennent l'acquisition de compétences d'autosoins et d'adaptation, prendre en compte les besoins et la diversité des patients lors des séances d'ETP
- Avoir une connaissance de la maladie chronique et de la stratégie de prise en charge thérapeutique concernées par le programme d'ETP, reconnaître les troubles psychiques, les situations de vulnérabilité psychologique et sociale.

4.6. Formation nécessaire

L'éducation thérapeutique du patient ne s'improvise pas. Elle est actuellement réglementée par des décrets et est largement sous-estimée dans la formation initiale des professionnels de santé. La compétence éducative fait appel à des capacités pédagogiques, psycho-socio-éducatives et médicales qu'il est nécessaire d'acquérir.

Certaines formations en éducation du patient ont vu le jour, pour faire face à la demande croissante de la part des professionnels de santé.

Cependant, pour le moment, elles sont très disparates et dépendent de l'institut qui fournit la formation. Certains dispensent des diplômes universitaires, d'autres, juste des attestations de formation. Bien souvent, c'est à travers la pratique quotidienne que les professionnels de santé découvrent et se forment de manière autodidacte.

4.7. Contenu de l'enseignement thérapeutique

L'ETP générale consiste à exposer les principes généraux fondamentaux d'un traitement par AVK.

Durant ces entretiens, un certain nombre d'items sont traités.

❖ **Ce qu'il faut comprendre**

- Qu'est-ce qu'une AVK ?
- Quand prescrit-on un AVK ?
- Quels sont les risques d'un traitement par AVK ?
- Pourquoi faut-il surveiller un tel traitement ?

Ces questions ont été traitées dans la partie « acte pharmaceutique ».

❖ **Ce qu'il faut surveiller**

- Qu'est-ce qu'un INR ?
- Quelles sont les valeurs d'INR recherchées, quel est la valeur de l'INR " cible " ?
- Quand doit-on contrôler son INR ?
- Dans quels cas suspecte-t-on une hémorragie ?

Ces questions ont été traitées dans la partie « suivi et surveillance du traitement ».

Pour ces deux items, il s'agit alors pour le pharmacien de répéter des informations déjà transmises afin d'éclaircir et d'insister sur certains points. Lors d'un entretien pharmaceutique, les patients sont plus libres de parler et de poser des questions. Le but de ces rendez-vous pharmaceutique est d'adapter les connaissances générales au patient lui-même, à sa situation pathologique et thérapeutique.

❖ **Ce qu'il faut faire et ne pas faire**

- Peut-on prendre des médicaments en même temps qu'une AVK ?
- Faut-il signaler que l'on prend une AVK?
- Que faire si on oublie de prendre son anti-vitamine k ?
- Que faire en cas d'infection ?
- Que faire en cas de grossesse ou de souhait de grossesse ?
- Quelles sont les consignes à connaître pour éviter une hémorragie ?
- Faut-il changer son alimentation lorsque l'on est traité par une anti-vitamine k ?

Cet item permet la mise en condition du patient et lui apprend à réagir face à certaines situations qui pourraient se présenter à lui.

- Peut-on prendre des médicaments en même temps qu'un AVK ?

Il est dangereux de prendre d'autres médicaments que ceux prescrits par un médecin, car nombreux sont ceux qui modifient l'action des AVK :
• soit en augmentant leur effet (surdosage), avec risque d'hémorragie,

• soit en diminuant leur effet (sous-dosage), avec risque de thrombose

La règle, très simple, consiste à ne jamais utiliser de médicament qui n'ait été prescrit par un médecin. Il ne faut jamais prendre un autre médicament de sa propre initiative, même ceux obtenus sans ordonnance (par exemple, l'aspirine).

Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales, telles la survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection, qui doivent amener à consulter votre médecin traitant.

➢ Faut-il signaler que l'on prend un AVK ?

Oui, pour éviter tout risque d'hémorragie, il faut toujours signaler toute prise d'AVK au personnel médical et paramédical :

- médecin,
- dentiste,
- kinésithérapeute,
- chirurgien,
- pharmacien,
- infirmière,
- anesthésiste,
- sage-femme,
- biologiste…

Portez toujours sur vous votre carnet AVK remis par votre médecin, votre biologiste ou votre pharmacien ainsi que la carte mentionnant que vous prenez un AVK.

➢ Que faire si on oublie de prendre son AVK ?

Il ne faut jamais prendre deux prises d'AVK dans la même journée (risque d'hémorragie).
La prise médicamenteuse " oubliée " peut être " rattrapée " 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 lendemain.

Exemples :

- Si vous avez l'habitude de prendre votre traitement le soir vers 20 heures, en cas d'oubli, vous pouvez prendre votre traitement jusqu'au coucher. Passé l'heure du coucher, il est préférable d'attendre le lendemain soir vers 20 heures pour prendre votre traitement.
- Si vous avez l'habitude de prendre votre traitement à 16 heures, en cas d'oubli vous pouvez prendre votre traitement jusqu'au coucher, sans dépasser minuit (16 h + 8 h = 24 h). Passé ce délai, il est préférable d'attendre le lendemain 16 heures pour prendre votre traitement. Afin d'éviter tout oubli, il est recommandé d'utiliser un pilulier-semainier.

Il faut prévenir votre médecin traitant en cas d'oubli.

Notez cet oubli dans votre carnet de suivi car il faut en informer votre médecin traitant.

➢ Que faire en cas d'infection ?

En cas d'infection (fièvre, grippe, angine, …), il faut consulter un médecin et lui signaler la prise d'AVK
K, afin de ne pas déséquilibrer le traitement.

➢ Que faire en cas de grossesse ou de souhait de grossesse ?

En général, l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse parce que ces médicaments peuvent avoir une influence néfaste sur le bon déroulement de celle-ci. Il est important que vous préveniez votre médecin si vous souhaitez entreprendre une grossesse ou si vous découvrez être enceinte.

➢ Quelles sont les consignes à connaître pour éviter une hémorragie ?

Pour éviter une hémorragie, il faut :

- signaler la prise d'AVK au personnel médical et paramédical,
- éviter les sports ou les comportements violents susceptibles d'entraîner des traumatismes qui pourraient déclencher un saignement,
- éviter les injections par voie intramusculaire susceptibles d'entraîner un hématome, manipuler avec beaucoup de précaution les objets tranchants.

➢ Faut-il changer son alimentation lorsque l'on est traité par Anti-Vitamine K ?

Non, cependant il faut savoir que certains aliments sont riches en vitamine K : brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles.

En théorie, ces aliments peuvent diminuer l'effet de l'anti-vitamine K. Cependant, en pratique, ils ne sont pas interdits, à condition de les répartir régulièrement dans l'alimentation et de les consommer sans excès.

Le jeûne augmente l'effet anticoagulant.

En cas d'intoxication aiguë par l'alcool, l'effet anticoagulant est augmenté ; en cas d'intoxication chronique, l'effet est diminué.

❖ **Ce qu'il faut savoir**

➢ Points à retenir

Cet item est une sorte de résumé succinct des points essentiels que le patient doit impérativement connaitre quand il est traité par AVK.

Pour une efficacité optimale tout en prenant un minimum de risque, il est essentiel de retenir les points suivants :

- un traitement anti-vitamine K doit être pris tous les jours à la même heure (le soir de préférence) ;
- il doit être équilibré : un surdosage est lié à un risque d'hémorragie et un sous-dosage à un risque de thrombose ;
- il doit être surveillé par le contrôle de l'INR au moins une fois par mois, si possible effectué dans le même laboratoire,
- l'INR cible se situe généralement entre 2 et 3,
- en cas de signes d'hémorragie, il faut immédiatement prendre contact avec un médecin,
- il ne faut pas prendre d'autres médicaments de sa propre initiative.

Tous ces points vous sont rappelés dans le carnet d'information et de suivi remis par votre médecin, votre biologiste ou votre pharmacien.

❖ **Utiliser un appareil d'automesure**

Le pharmacien, est dans l'obligation d'expliquer à un patient à qui il dispense un autotest, le fonctionnement de cet appareil ainsi que les modalités de surveillance.

4.8. Compétences à acquérir

Il a été établi une matrice de huit compétences transversales à acquérir par le patient après le suivi d'un programme d'éducation thérapeutique.

Compétences	Objectifs spécifiques (exemples)
Faire connaitre ses besoins, déterminer des buts en collaboration avec le pharmacien, informer son entourage	Exprimer ses besoins, ses valeurs, ses connaissances, ses projets, ses attentes, ses émotions
Comprendre, s'expliquer	Comprendre son corps, a maladie, s'expliquer la physiopathologie, les répercussions socio-familiales de la maladie, s'expliquer les principes du traitement
Répéter, analyser, mesurer	Repérer des signes d'alerte des symptômes précis, analyser une situation à risque, des résultats d'examen. Mesurer son INR…
Faire face, décider	Connaitre, appliquer la CAT face à une hémorragie,…
Résoudre un problème de thérapeutique quotidienne, et gestion de sa vie et de sa maladie, résoudre un problème de prévention	Ajuster le traitement. prévenir les hémorragies, les accidents. Aménager un environnement, un mode de vie favorable à sa santé.
Pratiquer, faire	Pratiquer des techniques (mesure de l'INR), des gestes d'urgence.
Adapter, réajuster	Adapter sa thérapeutique à un autre contexte de vie (voyage, sport, grossesse…). Réajuster un traitement, une diététique. Intégrer de nouvelles technologies médicales dans la gestion de sa maladie.
Utiliser les ressources du système de soin, faire valoir ses droits	Savoir où et quand consulter, qui appeler, rechercher l'information utile. Faire valoir des droits (travail, assurances…). Participer à la vie des associations.

Tableau 22: Compétences à acquérir par le patient au terme d'un programme d'éducation thérapeutiques quels que soient la maladie, la condition (d'après 63)

4.9. Avantages et inconvénients

4.9.1. Avantages

- Un suivi cohérent ;
- la continuité de prise en charge pour le patient et par l'ensemble de l'équipe permet de détecter les patients à risque et prévoir une prise en charge à domicile ;
- amélioration du temps passé en zone thérapeutique.

4.9.2. Inconvénients

- L'âge des patients :
  - trouble de la mémoire et
  - capacité d'apprentissage limitée ;
- l'absence de relais formalisé ville hôpital ;
- évaluation inexistante à court terme (1 mois/6mois) ;
- perte de vue des patients ;
- aptitudes et capacités des patients, quant à l'observance au traitement :
  - Taux d'abandon : 10 à 20 % ;
- nécessite un programme de formation :
  - Clinique des anticoagulants ;
- évaluations médico-économiques non favorables.

4.10. Où se former pour l'ETP ?

Pour mettre en œuvre l'éducation thérapeutique du patient, il est important que le pharmacien se forme en vue d'acquérir notamment les compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques nécessaires.
Il existe différentes formations en éducation thérapeutique du patient selon le niveau de compétences que l'on souhaite acquérir et mobiliser dans sa pratique. Citons à titre indicatif et non exhaustif :

- **Les diplômes universitaires et masters :**
  Une sélection de formations diplômantes en ETP est recensée par l' Institut National de Prévention et d'éducation pour la santé (INPES).

- **Les organismes de formation continue spécialisés dans l'ETP**, parmi lesquels :
  - IPCEM
  - EDUSANTE

4.11. Promotion de l'ETP : la loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST)

La profession a pris conscience de l'enjeu de moderniser le réseau officinal afin de mieux prendre en charge le patient dès son entrée dans une officine et a donc fait des propositions.

La loi HPST a été votée le 21 juillet 2009 et les décrets d'applications sont sortis.

C'est une loi qui a très clairement pris acte de la nécessité d'assurer la proximité d'un service de soins aux patients. Elle ouvre la voie à une évolution essentielle du rôle du pharmacien, dans une logique d'optimisation de la chaine des soins. Il s'agit d'une organisation des professionnels de santé auprès du patient en intégrant le pharmacien d'officine comme un acteur essentiel, susceptible de devenir en pratique, un véritable pivot. C'est une révolution riche d'opportunités pour la pharmacie d'officine.

La loi HPST définie clairement les missions du pharmacien. Elle consiste à segmenter le service pharmaceutique en trois niveaux de service : les « essentiels » (services liés directement à la dispensation du médicament), les «avancés » (nouvelles missions du pharmacien telles celles du pharmacien correspondant ou référent), les « optionnels » (services à la personne).

Cette loi organise ainsi la chaine des soins auprès du patient : prévention, information et suivi des soins dans une optique de permanence des soins, éducation thérapeutique du patient.

Dans le cadre de sa mission de permanence de soins, le pharmacien participe activement à la prévention d'une part à la continuité des traitements d'autre part. Il pourrait donc, en coopération avec un médecin, adapter des posologies, faire des bilans de médication, voire renouveler périodiquement des traitements de longue durée. Cette mission de coopération et d'éducation esquisse un nouveau rôle, celui de pharmacien correspondant. Ce « correspondant » pourra être désigné par le patient comme « son » correspondant de santé au sein d'une équipe structurée. A la demande du médecin, ou après avoir recueilli son accord, l'officinal pourra adapter les posologies, faire des bilans de médications, voire renouveler périodiquement les traitements.

Cette loi inscrit l'éducation thérapeutique dans le parcours de soins du patient et lui fixe un objectif : rendre ce dernier plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle sous-entend une assistance et un soutien aux malades ou à leur entourage dans la prise en charge de la maladie. Là encore, elle implique directement le pharmacien d'officine pour des programmes d'apprentissage, dont le but est l'appropriation par les patients des gestes techniques permettant au patient l'utilisation d'un médicament.

4.12. Indemnisation financière

Les nouvelles missions prévues par la loi HPST ne modifieront pas seulement la façon d'exercer des officinaux. Leur mode de rémunération va lui aussi évoluer puisque une « indemnisation » pourrait être envisagée.

Le pharmacien est reconnu comme acteur essentiel ayant pour conséquence la possibilité d'être rémunéré à l'honoraire, en complément de sa marge sur le médicament pour les nouvelles missions. L'année 2010 amorce un nouveau virage pour la profession de pharmacien.

Pour que le conseil pharmaceutique puisse être valorisé et au final rémunéré, le pharmacien doit recentrer son métier sur son savoir-faire et son expertise quant à la réelle prise en charge du patient. Cela implique une réorganisation de l'officine, pour pouvoir dispenser un conseil valorisé dans des espaces de confidentialité équipés du matériel de dépistage adéquat.

4.13. Exemple d'une ETP

Un groupe collaboratif de pharmaciens et de médecins de l'hôpital Cardiologique de Lyon a instauré en juin 2006 un programme d'éducation thérapeutique destiné aux patients hospitalisés chez lesquels un traitement par AVK était débuté, réalisé sous forme de consultations pharmaceutiques.

Les modalités de ce programme sont décrites et les résultats de l'évaluation réalisée après 5 mois d'activité sont présentés ci-dessous.

Matériels/méthode :

Avant chaque entretien, l'âge, le sexe, le motif d'hospitalisation et la durée du séjour sont recueillis. Le contexte clinique, l'indication, la durée et la présence d'un membre de la famille sont discutés avec les médecins. La spécialité prescrite, la date d'instauration et les traitements associés sont extraits à partir du module Odin (validation pharmaceutique de l'ordonnance) du logiciel Critalnet.

Résultats/Discussion :

De juin à octobre 2006, 27 premiers patients ont étés éduqués (sexe ratio H/F=1,5, âge médian 74 ans) et étaient majoritairement des hommes septuagénaires. L'indication la plus fréquente était l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (69%). La durée moyenne de l'entretient était de 28 minutes (15-50 minutes). La co-prescription d'au moins une autre molécule susceptible de majorer l'effet anticoagulant et donc le risque hémorragique était observée chez 19 patients (66%). Il n'a pas été observé d'interaction potentiellement susceptible de majorer le risque thrombotique.

Conclusion :

ces résultats préliminaires montrent d'abord la faisabilité de la réalisation de ces entretiens d'éducation thérapeutique par l'équipe pharmaceutique, ce qui se révèle être un vecteur de formation à la pratique professionnelle. Ils donnent également des données sur le profil des patients cibles et sur les principaux facteurs susceptibles d'influencer le traitement anticoagulant. Dans l'optique d'une évaluation des pratiques professionnelles, une réflexion sur l'appréciation du niveau de connaissance des patients est actuellement menée pour juger de l'impact de cette éducation thérapeutique.

Pour résumer, cette étude montre une fois de plus que l'éducation thérapeutique des patients est possible et réalisable (elle peut être effectuée au travers de réseau ville-hôpital) mais surtout, qu'elle contribue à la santé publique et à la réduction de l'iatrogénie en France de deux façons : d'un part en diminuant les effets indésirables chez les patients éduqués et d'autre part en fournissant des données sur les facteurs de risque et les populations les plus à risque afin de faire de la prévention.

5. Participation du pharmacien à la pharmacovigilance

La pharmacovigilance désigne l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation, de prévention et de correction du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré.
Elle s'attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux.
Elle repose sur deux types de données :

- La notification spontanée des effets indésirables des médicaments par les professionnels de santé.
- Des études pharmaco-épidémiologiques.

Le pharmacien est un acteur du système national de pharmacovigilance avec les Centre Régionaux de PharmacoVigilance et l'Afssaps.

Son rôle en matière de pharmacovigilance consiste à :

- Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du pharmacien déclarant, la plus rapidement possible :

  - Les effets indésirables

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit.

Tout pharmacien doit déclarer aussitôt au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable grave ou inattendu qu'il suspecte ou qu'il sait être dû à la molécule d'AVK qu'il a délivré. Il est bien évident qu'il peut également notifier les effets indésirables autres que « graves » ou « inattendus » dus à des AVK.

  - les erreurs médicamenteuses ou mésusages

Par erreur médicamenteuse, on entend tout événement iatrogène médicamenteux évitable résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient

De tels événements peuvent s'avérer secondaires à la prescription ; la communication des ordonnances ; l'étiquetage des médicaments, leur emballage et leur dénomination ; leur préparation, leur délivrance et leur dispensation ; leur administration par un professionnel de santé ; l'information et l'éducation du patient ; au suivi thérapeutique ainsi qu'aux modalités d'utilisation.

Le risque d'erreur médicamenteuse est détecté par l'analyse des prescriptions réalisée par le pharmacien.

Réfléchir sur la prévention des erreurs médicamenteuses suppose d'abord de les connaitre. D'où la création du Réseau épidémiologique de l'erreur médicamenteuse (REEM). Sa vocation est de mettre à disposition des professionnels de santé un système d'information

fondé sur la veille épidémiologique des erreurs médicamenteuses. Leur déclaration est une notification spontanée :

- Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale ;
- Informer les patients des déclarations les concernant et les modalités d'exercice de leur droit d'accès ;
- Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé, afin de permettre en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.
- Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.
- Se tenir informer et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments. Le pharmacien doit être constamment à l'écoute de ses patients afin de détecter les effets indésirables qui pourraient être dus à cette classe thérapeutique. Il doit donc connaitre parfaitement tous les effets indésirables recensés des AVK. Les informations les plus fréquemment demandées par le pharmacien aux CRPV suite à une requête des patients concernent essentiellement:
    - Les EI des AVK,
    - L'utilisation des anticoagulants au cours de la grossesse et de l'allaitement,
    - Le bon usage des AVK.

6. Information et formation continue du pharmacien d'officine

L'arsenal thérapeutique met à la disposition des pharmaciens près de 3000 substances actives disponibles correspondant à 3700 spécialités pharmaceutiques sous 7500 présentations. Le pharmacien doit maintenir son niveau de compétence grâce à des supports d'information mais il doit également mettre à jour ses connaissances au fil du temps. Le progrès scientifique, l'amélioration continue des techniques et la recherche condamnent l'acquis de l'université à ne plus se suffire à lui-même. Lorsqu'ils concernent le pharmacien, « un garant de la santé », les conséquences peuvent être dangereuses.

La dispensation des médicaments par le pharmacien oblige celui-ci à mettre quotidiennement en pratique les connaissances scientifiques acquises à l'université ; certaines d'entre elles doivent être régulièrement réactualisées comme celles touchant aux interactions ou aux effets indésirables.

Il doit pouvoir disposer à temps d'informations de qualité. Le pharmacien doit aussi être capable à tout moment de répondre de façon pertinente aux questions très variées posées par les malades ainsi que par les médecins eux-mêmes.

La fonction d'information est essentielle dans l'exercice de la pharmacie. Le pharmacien doit avoir à sa disposition, une documentation personnelle comprenant un fond d'ouvrages et des périodiques, mais aussi d'autres moyens tels que l'enseignement postuniversitaire ou l'accès à des banques de données.

Chaque pharmacien devra alors maintenir son niveau de compétence en assistant régulièrement à une formation permanente adaptée. Un référentiel de formation continue est accessible par l'intermédiaire du Haut Comité pour la Formation Continue. Il peut s'agir de diplômes d'université ou de stages proposés par des organismes agrées. La plupart de ces formations sont prise en charge par l'OPCA.PL (Fonds d'Assurance Formation des Professions Libérales) pour les salariés et FIF-PL (Fonds Interprofessionnel de Formation des Professionnels Libéraux) pour les titulaires.

6.1. Information et documentation

6.1.1. Ouvrages, revues et articles de presse

6.1.1.1. Ouvrages

6.1.1.1.1. La Pharmacopée Européenne et Française

Les pharmacopées sont une source documentaire de premier plan. Cependant les informations sont très vite vouées à une désuétude certaine. C'est pourquoi l'édition régulière des suppléments rendent comptent des progrès de la science en matière de médicament. Il est donc nécessaire pour le pharmacien d'officine d'y prêter attention et de les classer de manière à ce qu'ils puissent être consultés facilement.

6.1.1.1.2. Vidal, Dorosz, Thera,…

Ces ouvrages listent les spécialités pharmaceutiques ainsi que toutes les informations qui s'y rapportent. Il est essentiel pour le pharmacien de détenir ces documents.

6.1.1.1.3. Index Nominum, guide des équivalents thérapeutiques,…

Ils constituent une liste des dénominations des substances médicamenteuses que peuvent avoir besoin de consulter le pharmacien lors d'une dispensation.

6.1.1.1.4. Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique, atlas de poche de pharmacologie, lecture pharmacologique de l'ordonnance,…

Ce sont des traités de pharmacologie et thérapeutique qui peuvent se révéler très utiles au pharmacien pour réaliser des diagnostiques.

6.1.1.1.5. Guide pratique des interactions médicamenteuses

Il semble indispensable au pharmacien d'avoir en sa possession des ouvrages traitant les interactions médicamenteuses surtout lors des traitements par AVK.

6.1.1.1.6. Code de la Santé Publique, « le médicaments : notion juridique »

La législation pharmaceutique est très complexe et par conséquent, il est conseillé au pharmacien de se procurer des ouvrages traitant ce sujet.

6.1.1.1.7. « Conseils à l'officine », « le conseil en pharmacie »

Les conseils à l'officine tiennent une place très importante lors de la dispensation des médicaments, il apparait alors très utile au pharmacien de renforcer ses connaissances dans ce domaine.

6.1.1.2. Revues

Le nombre de ces publications est très important. La lecture de quelque unes sera bien.

6.1.1.2.1. Pharmaceutiques

« Les nouvelles pharmaceutiques », « le moniteur des pharmacies et des laboratoires » ou encore « le pharmacien de France » sont des revues qui sont en mesure de porter à la connaissance du pharmacien les évolutions du marché pharmaceutique.

6.1.1.2.2. Médicales

Certaines revues médicales telles que « le concours médical » ou encore « la revue du praticien » peuvent présenter un intérêt pour le pharmacien dans la mesure où celui-ci pourra y trouver le langage commun nécessaire à de vrais échanges d'information avec les médecins. De plus, ces publications renferment souvent des articles de pharmacologie pouvant se révéler très utiles pour le pharmacien.

6.1.1.3. Articles de presse

Les articles issues de journaux tels que « New England journal of medicine » ou encore « « apportent des informations médicales nouvelles à partir de résultats d'études surtout lorsqu'il s'agit des AVK qui est un domaine en permanente évolution.

6.1.2. Conférences

Assister à des conférences médicales peut être un moyen agréable et plus divertissant d'enrichir les connaissances du pharmacien.

6.1.3. Fichiers et microfiches

A coté des fiches classiques de transparence, le système microfiche règle également le problème épineux de la mise à jour et présente, de plus, l'avantage d'être moins onéreux que l'édition papier.

6.1.4. Informations fournies par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires connaissent bien les produits qu'ils commercialisent et consacrent une part importante de leur budget à leur promotion.

L'information peut être orale grâce à la venue des visiteurs médicaux ou de conférences d'information dans le cadre de l'enseignement postuniversitaire.

Elle peut être écrite par l'intermédiaire des lettres de lancement que les laboratoires avisent aux pharmaciens, par les fiches signalétiques ou encore les tirés-à-part relatant les protocoles expérimentaux.

6.2. Formation continue

Le pharmacien a une obligation de formation continue.

Rappelons que l'article L.4236-1 de la loi N° 2002-303 du 4 mars 2002 précise que : « la formation continue, qui a pour objectif l'entretien et le perfectionnement des connaissances, constitue une obligation pour tout pharmacien tenu pour exercer son art de s'inscrire au tableau de l'ordre…la méconnaissance de cette obligation est de nature à entraîner des sanctions disciplinaires… ».

Le pharmacien doit être en mesure d'adapter ses connaissances à l'évolution scientifique et technique dans l'intérêt de la santé publique. Il doit non seulement mettre en application les acquis mais aussi prendre le temps nécessaire au maintient du niveau de compétence. Pour cela, il doit évaluer et choisir les sources d'informations et de formation

L'université et les organisations professionnelles sont les principaux acteurs de ces formations. Elles sont financées par des cotisations obligatoires des pharmacies.

De très nombreuses formations existent par ailleurs, dispensées par des organismes divers focalisées sur des thèmes scientifiques ou touchants des domaines plus larges (dermatologie, cosmétologie,…).

Afin de permettre au Haut Comité de la Formation Pharmaceutique Continue (HCFPC) de valoriser la qualité de ces formations, il doit labelliser les programmes de formation continue. C'est pourquoi, un livret de formation continue est adressé par le Conseil National de L'ordre des Pharmaciens à chaque pharmacien en exercice pour que celui-ci puisse mentionner toutes ses actions de formation et constituer un dossier de formation continue.

En Mars 2009, s'est déroulé le diplôme universitaire (DU) « éléments de pathologie médicale à l'usage du pharmacien » organisé par Mr Vigneron et Mme Faivre. Une journée de formation continue est organisée pour former les pharmaciens afin de mettre à jour leurs connaissances.

L'avenant à la convention qui met en œuvre la formation continue conventionnelle (FCC) est enfin parue au Journal Officiel. La formation continue conventionnelle est maintenant sur les rails. Le dispositif, financé par l'assurance maladie, concernera les titulaires et les adjoints.

C'est la commission paritaire nationale qui définira les thèmes de la FCC. Un comité paritaire national de la FCC, spécialement créé, a pour mission de mettre en œuvre le dispositif. A lui d'élaborer le chier des actions de formations et d'agréer les formations.

Que la formation bénéficie au titulaire ou à un adjoint, des indemnités quotidiennes compensatrices de perte de ressources sont prévues. Il y a un maximum de 6 jours de formation par an.

Un livret bleu de formation permet au pharmacien de constituer son dossier individuel de formation continue.

6.2.1. Audiovisuel

Les classiques émissions médicales télévisées et la diffusion de DVD par certains organismes dans le cadre d'un abonnement peut être une solution à la mise à jour des connaissances du pharmacien sur les AVK.

6.2.2. Banques de données sur CD-ROM et sur internet

Il s'agit de collections d'information sur un même sujet, stockées sur les mémoires d'un ordinateur et interrogeables soit sur CR-ROM (CD-ROM ClickaDoc par exemple) soit par internet (annuaire des médicaments génériques par exemple).

Elles permettent d'obtenir très rapidement des informations très précises ; elles peuvent être utilisées par le pharmacien pour vérifier certaines données ponctuelles (interactions, incompatibilités, …) et plus généralement dans le cadre de la mise à jour des ses connaissance.

6.2.3. Centre d'information et de documentation pharmaceutiques

Lorsqu'une question ou un problème n'a pu être résolu en utilisant les sources d'information précédentes, les centres d'information et de documentation pharmaceutiques peuvent être un recours très utile pour le pharmacien.

6.3. Participation financière

Les pharmaciens d'officine cotisent en proportion de leur masse salariale à des fonds destinés à assurer la formation continue des membres de l'équipe officinale et des pharmaciens titulaires.

Deux organismes OPCA-PL et FIF-PL recueillent les cotisations obligatoires des pharmacies d'officine.

6.4. Se tenir au courant de l'actualité

Le domaine médical subit une perpétuelle évolution. Les indications médicamenteuses se voient très souvent remaniées. C'est pourquoi, le pharmacien doit faire un effort pour se tenir

régulièrement au courant de l'actualité, et des études en cours tant du point de vue médical que du point de vue économique.

6.5. Evaluation des connaissances

Cependant, un pharmacien informé n'est pas forcément un pharmacien formé. L'information n'abouti pas toujours à un savoir utilisable, le pharmacien doit faire un effort d'assimilation des données. C'est pourquoi, il existe des systèmes d'évaluations des connaissances.

Il existe des questionnaires adressés aux pharmaciens et aux étudiants en pharmacie et destinés à tester leurs connaissances dans le domaine du traitement par AVK. L'objectif est d'évaluer la capacité de professionnels de santé à répondre aux interrogations pratiques des patients.

26 questionnaires ont été complétés par des étudiants en 5AHU (5ième année hospitalo-universitaire), des internes en pharmacie et des pharmaciens d'officine au CHU de Toulouse dont les résultats figurent en annexe 4.

Cette évaluation permet à l'Afssaps de voir l'état actuel des connaissances chez les pharmaciens afin de pouvoir renforcer la formation et le rôle des pharmaciens dans la pharmacovigilance des AVK par des formations continues.

7. Implication du pharmacien par la communication : organisation de campagnes d'information et de sensibilisation, de prévention, de dépistage dans le cadre de la protection sociale

7.1. Information, sensibilisation

L'apposition d'affiches et la réalisation de vitrines éducatives ainsi que la remise personnalisée de brochures au patient sont des supports utiles au dialogue.

7.1.1. Les vitrines

Elles contribuent à l'image professionnelle de l'officine. Elles reflètent l'idée que le public se fait du pharmacien et de son rôle. Faire-valoir de l'officine, les vitrines doivent afficher l'atmosphère de compétence et de confidentialité qui préside aux actes que réalise le pharmacien. Elles constituent un des rares moyens de communication avec l'extérieur.

Elles se doivent d'être sobres et attractives ; leur réalisation ne souffre pas de l'amateurisme.

Les vitrines sont un moyen privilégié de communication avec le public ; elles permettent de transmettre des informations au grand public. Elles pourraient constituer un outil supplémentaire de prévention et d'éducation pour la santé.

Un seul thème par vitrine est nécessaire pour être efficace. Pourquoi ne pas les utiliser pour sensibiliser le public à l'hémobiologie qui est un sujet très complexe et par conséquent encore peu connu du public.

Sont à proscrire les amoncellements anarchiques de promotions sur le lieu de vente ainsi que les présentations exclusives de produits de parapharmacie. Il faut également respecter l'interdiction de mettre dans les vitrines de spécialités remboursable par la sécurité sociale et soumis à prescription obligatoire.

Le message doit s'appuyer soit sur un thème auquel la clientèle de l'officine peut adhérer ; soit sur le thème d'une campagne de santé publique (des supports accompagnes généralement ces campagnes.

Le Comité d'éducation sanitaire et social de la pharmacie française (CESPHARM) propose depuis juillet 2003, le programme « Vitrines d'éducation et de prévention pour la santé » dont l'objectif est d'aider les pharmaciens à consacrer de façon permanente une partie de leur espace vitrine à l'éducation pour la santé et la prévention en fournissant un support d'affiche pour vitrines et des affiches régulièrement renouvelées.

Les objectifs sont :

- Renforcer le rôle d'éducateur de santé du pharmacien.
- Aider le pharmacien à : consacrer une partie de sa vitrine à l'information et à la prévention et à relayer régulièrement des campagnes de santé publique.
- Interpeller le public sur des grands thèmes de santé et faciliter le dialogue.

7.1.2. Affiches et brochures

7.1.2.1. Affiches

Dans la vitrine, l'espace public de l'officine ou la salle d'attente du laboratoire de biologie médicale, elles permettent d'afficher l'implication des pharmaciens sur un thème de santé (campagnes nationales ou mondiales, thèmes majeurs de santé publique). Elles ont pour vocation de sensibiliser le public et de l'inciter à engager le dialogue avec son pharmacien.

7.1.2.2. Brochures

Supports d'information et outils éducatifs destinés au public, elles sont, de préférence, remises individuellement par le pharmacien aux patients concernés ou bien laissées à la disposition du public sur un comptoir ou sur un présentoir.

7.1.2.2.1. Mises gracieusement à disposition du pharmacien

Elles sont éditées et fournies par différents organismes institutionnels ou associations impliquées dans l'éducation pour la santé et/ou pour la prévention.

Le CESPHARM occupe une place toute particulière en :

- sélectionnant des affiches et brochures éditées par les principaux organismes nationaux impliqués dans l'éducation pour la santé et la prévention et les mettant à disposition de tous les pharmaciens.

- Concevant et éditant des documents à usage professionnel (fiches techniques et dossiers documentaires) ainsi que certaines brochures à remettre au public et les diffusant aux pharmaciens.

L'ensemble de cette documentation est proposé gracieusement aux pharmaciens et étudiants en pharmacie et peut être obtenu sur simple demande écrite. Les pharmaciens sont régulièrement informés des campagnes relayées par le comité par des articles dans la Lettre des Nouvelles Pharmaceutiques (Bulletin de l'ordre des pharmaciens).

7.1.2.2.2. Achetées par le pharmacien et offertes aux clients

On peut citer « les conseils de votre pharmacien InfoSanté », parution mensuelle sans publicité.

7.1.2.2.3. Vente d'ouvrages

Depuis l'arrêté du 24 avril 2001, les pharmaciens sont autorisés à « conseiller, dispenser et vendre des supports d'information relatifs à la prévention, l'éducation pour la santé et le bon usage du médicament».

Le pharmacien est un relais d'information mais contrôler la fiabilité des messages diffusés dans ces ouvrages proposés à la vente est un réel problème.

Le CESPHARM dans le cadre de sa mission, fournit gracieusement des avis sur les supports d'information qui lui sont soumis. Ces avis motivés par le respect du champ d'application de l'arrêté, sont donnés dans l'unique but d'aider les pharmaciens à s'investir davantage dans l'éducation pour la santé et la prévention. La liste des avis favorables rendus par le CASPHARM est régulièrement publiée dans la Lettre des Nouvelles Pharmaceutiques et figure en intégralité sur le site de l'ordre.

Le CESPHARM a pour mission de développer le rôle du pharmacien en matière de prévention et d'éducation pour la santé et de l'aider à devenir un véritable acteur en santé publique. Dans ce but, le CESPHARM édite et diffuse des produits de communication adaptés.

7.2. Organisation de campagnes de prévention et de dépistage

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'information, la prévention et le dépistage des maladies. Il peut donc s'y impliquer dans le domaine de la coagulation en transmettant des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention, sur les maladies en ayant le souci de délivrer un message adapté et accessible au public.

Il s'agit là de prévention secondaire. Même si les appareils d'automesure ne sont pas encore utilisés en pratique courante, il serait audacieux que les pharmaciens d'officine puissent organiser des campagnes de sensibilisation du public aux pathologies de la coagulation et à leur traitement. Les AVK sont utilisés par un pourcentage non négligeable et croissant de la population.

8. Soutien et accompagnement des patients à l'officine

Du fait de son accessibilité, de la fréquence des contacts et de la bonne connaissance de leurs patients et de leur environnement, le pharmacien occupe une place privilégiée pour les accompagner dès l'annonce du diagnostic, au moment de la mise en route du traitement et tout au long de leur prise en charge. Il représente un soutien pour le patient et ses proches en particulier en cas de difficultés liées aux traitements, de survenue d'une complication ou d'un événement majeur intervenant dans la vie du patient de chute de motivation ou de confiance en soi et/ou envers les propositions envisagées. L'écoute active va permettre de découvrir des besoins exprimés ou implicites du patient. Un bon dialogue, un réel échange entre pharmacien et patient est un point de passage obligatoire à la mise en place d'un climat de confiance. Il s'agit notamment d'encourager le patient à exprimer ses inquiétudes, ses doutes, ses difficultés éventuelles liées à la maladie ou au traitement, sans les minimiser tout en conservant une certaines empathie à l'égard des patients. Les étudiants en pharmacie reçoivent durant leurs études un enseignement destiner à les aider à gérer ce type de situations, à réagir devant des patients désemparés. Il est nécessaire au pharmacien afin qu'il ne se laisse pas envahir par ses émotions ou qu'il n'implique trop sa vie personnelle. C'est au cours du stage de 6^{ième} année qu'on perçoit l'aspect moral et humain du métier de pharmacien.

8.1. Associations de patients

Il peut également orienter le malade vers des associations de patients qui contribuent à :

- Un soutien moral
- un partage d'expériences de la maladie ou des traitements ;
- un relais des messages délivrés par les professionnels de santé ;
- un échange sur les préoccupations quotidiennes, les inquiétudes, la résolution de problèmes et les ressources disponibles.

8.2. Sites internet, forums

Le pharmacien doit être en mesure de communiquer des sites internet, des forums au travers desquels les patients peuvent échanger des expériences, fournir des conseils et créer des liens.

9. Création d'un réseau ville-hôpital afin d'améliorer les rapports et la coopération, l'entraide entre professionnels de sante

Comme tout praticien de santé, le pharmacien doit être humaniste, c'est-à-dire qu'il ne doit pas se comporter comme un prestataire de service : la compétence pharmaceutique exige du savoir, du savoir-faire et surtout, beaucoup de savoir-être. L'information et la prévention sont certes des éléments indispensables de l'exercice professionnel, mais il faut aller au delà en aidant le patient à vivre avec sa maladie. Le travail en réseau (une collaboration ou mieux encore un partenariat), naturellement indispensable avec les autres professionnels de santé, facilite cette action.

Il est nécessaire qu'il existe une véritable alliance thérapeutique entre le médecin, le patient et le pharmacien : le patient est au centre de ce partenariat. Il doit être l'objet de toutes les attentions. Le médecin établit le diagnostic et prescrit une thérapeutique ; le pharmacien ne se contente pas d'honorer légalement la prescription, selon les bonnes pratiques officinales, son rôle est, de fait, bien plus élargi. En effet, tout acte pharmaceutique doit s'inscrire dans le cadre d'une consultation pharmaceutique ; ainsi toute délivrance devrait non seulement s'accompagner de conseils afférents au traitement instauré, mais encore d'une véritable étude de suivi thérapeutique du patient. Afin d'assurer au mieux la prise en charge du patient, tous les professionnels de santé doivent agir en collaboration.

9.1. Evaluation de la mise en place d'un relais de prise en charge pharmaceutique hôpital-ville : exemple des éducations thérapeutiques aux AVK

Voir annexe 5.

Suite à cette enquête, on comprendre alors à que le relais de prise en charge thérapeutique hôpital-ville pour les AVK existe déjà mais qu'il est possible d'améliorer ce modèle pour limiter l'iatrogénie en impliquant d'autre professionnels de santé et en particulier le pharmacien qui est un des derniers maillons de la chaine de soins. En effet, elle montre que la coordination entre les différents professionnels de santé impliqués est indispensable au suivi d'un traitement et à sa bonne prise en charge. Ce relais permet d'entretenir les notions inculquées à l'hôpital mais aussi de poursuivre et d'approfondir celles-ci.

9.2. Courier ville-hôpital

Ce relais implique une prise de contact ente les différents professionnels de santé qui peut se faire verbalement ou bien par écrit.

10. Enquête pharmacie : gestion du patient sous AVK : rôle du pharmacien d'officine

Des enquêtes sont réalisées pour évaluer les connaissances des pharmaciens en matière de coagulation et de traitements anticoagulants ainsi que leur implication dans le suivi du traitement de leurs patients.

Voir annexe 4

Elles permettent à différents organismes d'évaluer les connaissances des pharmaciens afin d'en déduire les objectifs à atteindre ainsi que les moyens pour y arriver. Elle permet d'identifier les domaines d'action sur lesquels il est possible d'agir pour aboutir à des recommandations ciblées. C'est pourquoi, il est indispensable de sensibiliser les pharmaciens à l'importance de répondre à ces questionnaires.

11. En pratique : cas clinique

Cas clinque n°1 :

Mme L., 63 ans : « Jusqu'à présent, je prenais un comprimé de Previscan® tous les jours. Hier, mon médecin à changer la posologie mais je trouve cela bizarre car tout à leur vous ne m'avez délivré qu'une seule boite. Pouvez-vous me confirmer que je dois bien prendre un comprimé le matin et ¾ le soir ? »

La réponse du pharmacien :

« Surtout pas ! Le médecin a noté sur votre ordonnance : previscan® 1cp, 3/4cp. Vous devez continuer à prendre votre médicament le soir comme avant, mais en alternant un jour sur deux un comprimé entier et ¾ de comprimé. Je vous conseille de noter sur votre agenda chaque soir, ce que vous avez pris. Ainsi, vous pourrez suivre votre traitement sans vous trompez. »

Cas clinique n°2 :

Mr F. 42 ans : « J'ai commencé ce traitement il y a 3 semaines et je prend 1comprimé le soir mais je préférerais le prendre le matin avec mes autres médicaments afin de ne pas l'oublier. C'est possible ?»

La réponse du pharmacien :

« Il vaut mieux prendre votre anticoagulant le soir. Ainsi, la mesure de l'INR pourra se faire le lendemain matin et l'adaptation posologique tout de suite après. De plus interactions médicamenteuses avec votre anticoagulants sont nombreuses alors vieux vaut ne pas prendre vos autres médicaments en même temps que l'AVK. »

Cas clinque n°3 :

Mme J., 47 ans : « Je prends toujours mon anticoagulant le soir come vous me l'avez conseillez. Et toujours avant d'aller au lit. Mais je ne me couche pas tous les soirs à la même heure et parfois je l'oublie donc je le prends le lendemain matin. Je peux continuer ainsi ? »

Réponse du pharmacien :

« Non ! Vous devez absolument prendre votre médicament anticoagulant à la même heure afin que l'effet soit constant. De plus il ne fut pas prendre plusieures prises dans une même journée. »

Cas clinique n°4 :

Mr D, 52 ans : « J'ai vomis toute la nuit et j'ai eux des selles liquides ; ce matin j'ai encore des nausées. Je voudrais un médicament pour stopper ces nausées. Mais puis-je le prendre car je suis sous previscan et on m'a dit de toujours le dire à la pharmacie ? »

La réponse du pharmacien :

« Vous avez bien fait de me prévenir. C'est un bon reflexe. Cependant, il va falloir que je contact votre médecin traitant car il va peut être falloir changer la posologie de votre médicament. J'ai besoin de savoir combien de temps sépare la prise de votre médicament et le premier vomissement car il n'a peut être pas été assimilé en totalité. De plus, votre flore intestinale est certainement perturbé du fait des diarrhées ce qui peut déséquilibrer votre traitement.

Cas clinque n°5 :

Mr G., 73 ans vient vous voir à l'ouverture de la pharmacie à 9h00: « je suis sous Sintrom et je prends habituellement mon comprimé en dînant mais j'ai oublié de le prendre la veille au soir, que dois-je faire ?

La réponse du pharmacien :

« Vous avez donc constaté l'oubli plus de 8 heures après la prise habituelle, donc vous devez sauter la prise oubliée et prendre la prochaine à l'heure habituelle. Il vous faudra noter cet oubli dans votre carnet de suivi et prévenir votre médecin traitant.

Cas clinique n°6 :

Mr S., 67 ans arrive un samedi soir dans votre pharmacie : « je viens vous voir car j'ai reçu mon résultat d'INR : 4,9. Je sais que il doit être entre 2 et 3 mon médecin ne consulte plus à cette heure-ci, alors puis-je aller voir mon médecin seulement lundi matin ?»

La réponse du pharmacien :

« Non, un INR à 4,9 représente un risque hémorragique important qui nécessite un avis médical rapidement donc je vous conseille d'appeler le médecin de garde ou le 15 qui vous indiquera la conduite à tenir. »

Cas clinique n°7 :

Mr D., 68 ans vient renouveller une ordonnance de Previscan. En consultant l'historique, vous constatez que la dernière délivrance date de plus de deux mois.

La réponse du pharmacien :

« Je dois vous demander si vous êtes allé dans une autre pharmacie le mois dernier car la dernière boite de Previscan que je vous ai donné remonte à plus de deux mois. Si ca n'est pas le cas, c'est que vous devez oublier assez régulièrement votre médicament. Je peux dans ce cas vous donner des astuces pour penser à le prendre : vous pouvez mettre à sonner votre téléphone portable, ou mettre la boite avec vote brosse a dent ou sous votre oreiller ou encore utiliser un pilulier. »

PARTIE V :

NOUVELLES MOLECULES ET ALTERNATIVES



1. L'anticoagulant idéal

Dans les pays occidentaux, plus de 1% de la population prend régulièrement des agents antithrombotiques. C'est dire combien la recherche d'un agent anticoagulant idéal est active. Cet agent devrait être efficace sans faire saigner. Les autres caractéristiques principales attendues d'un agent antithrombotique idéal, outre l'absence d'effets secondaires importants, sont une administration orale et une absence de contrôle de laboratoire. Or depuis environ cinquante ans, nous ne disposons principalement que de deux classes d'agents antithrombotiques : les HNF, et depuis le début des années 80 les HBPM et les antagonistes de la vitamine K. Ces classes de médicaments ont indiscutablement fait leurs preuves mais ne représentent pas des agents antithrombotiques idéaux.

2. Voies de recherche, molécules innovantes déjà sur le marché, ou en voie de l'être

2.1. Voies de recherche

La coagulation procède à l'activation de complexes qui s'assemblent sur des surfaces cellulaires. Après une phase d'initiation, consistant en l'activation du facteur VII en VIIa par le facteur tissulaire, survient une amplification où les premières traces de thrombine jouent un rôle de rétro-activation qui produit du facteur Xa et conduit à la propagation, au cours de laquelle la thrombine, produite de manière explosive, va affecter ses cibles cellulaires et moléculaires. Ce résumé permet de positionner les différentes possibilités d'anticoagulation.

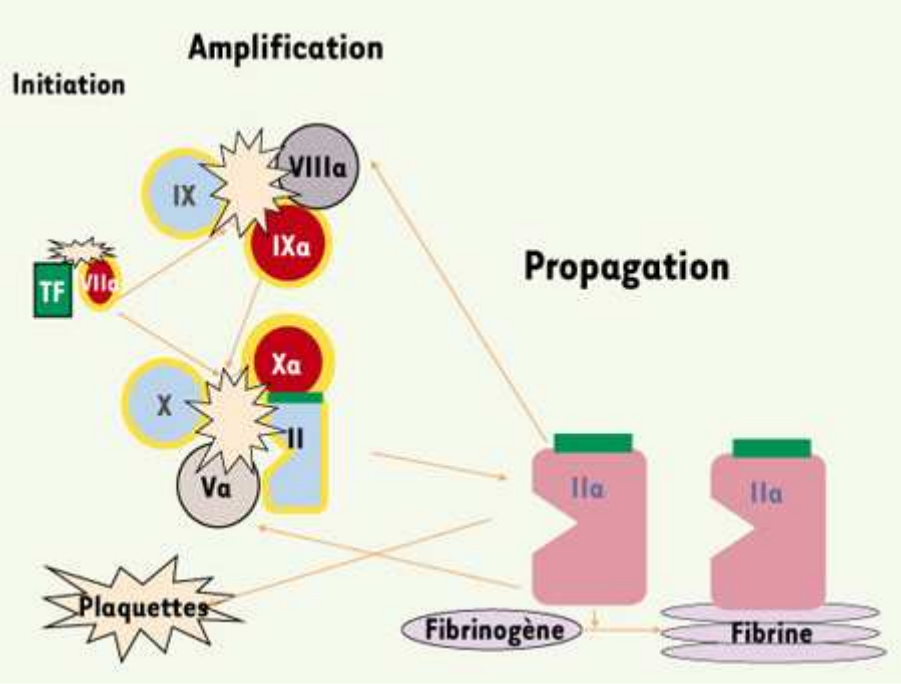


Figure 15 : Schéma des différents complexes intervenant dans la coagulation et de leurs cibles (59)

Plusieurs voies ont été développées.

Les HNF ont d'abord été le traitement de référence en matière d'anticoagulation. Les molécules d'héparine ne sont pas actives directement, mais potentialisent un inhibiteur physiologique, l'antithrombine (AT), un inhibiteur des facteurs Xa et IIa. Pour améliorer la pharmacocinétique de l'héparine, les molécules natives ont été clivées afin d'obtenir les différentes HBPM (énoxaparine, nadroparine, daltéparine, tinzaparine, réviparine…). Elles furent commercialisées en 1985 et depuis, elles ont quasiment totalement remplacées les HNF.

Plus récemment, une approche pour le développement de nouveaux antithrombotiques a permis la production de glycosaminoglycanes différents des HNF ou HBPM, des substances bloquant de façon indirecte le facteur Xa qui ont fait l'objet d'études. Le danaparoïde sodique a été le premier à obtenir l'AMM. Or, plus le poids moléculaire des chaînes d'héparine diminue, plus l'effet anti-Xa augmente et plus l'effet anti-IIa diminue. Ces HBPM sont antithrombotiques et comportent un risque hémorragique moindre, d'où l'hypothèse, qui a longtemps prévalu, selon laquelle l'activité anti-Xa portait l'activité antithrombotique « préventive », tandis que l'activité anti-IIa représentait l'activité antithrombotique « curative » et portait le risque hémorragique. Cette hypothèse a renforcé l'idée que la molécule idéale serait la séquence saccharidique minimale de liaison de l'héparine à l'AT ; on a alors vu apparaitre le fondaparinux, un pentasaccharide synthétique qui a montré d'excellents résultats en prévention de la MVTE chez les patients orthopédiques à haut risque opératoire et chez les patients ayant une pathologie coronarienne aiguë. Sa forme commerciale (fondaparinux) est apparue sur le marché en 2001. Le pentasaccharide ne potentialise que l'activité anti-Xa de l'AT, son développement a démontré qu'une molécule à effet uniquement anti-Xa était effectivement antithrombotique en thrombose veineuse, mais aussi en thrombose artérielle, et a démenti qu'une molécule exclusivement anti-Xa ne faisait pas saigner. Sur la base de ces résultats, des pentasaccharides de deuxième et de troisième génération ont été développés.

Une autre voie stratégique également développée, a permis de produire des antithrombotiques inhibant spécifiquement des sérine-protases de la coagulation. Ainsi des inhibiteurs directs de la thrombine ou facteur Xa administrables quant à eux par voie orale ont fait l'objet de multiples essais cliniques tant en cardiologie interventionnelle que pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse. Des concurrents ciblant la thrombine constituant la classe thérapeutiques succeptible de remplacer les AVK et une nouvelle classe thérapeutique constituée par les anti-Xa directs actifs s'annoncent déjà.

Une recherche plus récente vise à développer aussi des inhibiteurs du complexe associant le facteur tissulaire et le VII activé qui déclenche la coagulation avec essentiellement deux molécules : le TFPI et un facteur VIIa inactivé, ces deux protéines étant produites sous forme recombinante.

Enfin, une autre voie de recherche permet désormais la production sous forme recombinante d'inhibiteurs physiologiques de la coagulation tels que l'antithrombine ou la protéine C activée. Mais le développement clinique de ces molécules pour le traitement des thromboses reste limité.

Ces recherches ont ouvert la voie au développement de plusieurs classes thérapeutiques d'antithrombotiques dont les trois cibles privilégiées sont donc la thrombine, le Xa et le complexe facteur tissulaire/VIIa activé. Les essais cliniques concernant les malades ayant un syndrome coronarien aigu ont permis de comprendre qu'inhiber directement la thrombine peut être associée à un risque hémorragique, et qu'il est peut être préférable de chercher plutôt à réduire la génération de cette enzyme en neutralisant le V activé.

Ces nouveaux anticoagulants ont fait l'objet d'un développement clinique très important au cours des dernières années. Certains ont déjà une AMM pou des indications bien spécifiques ; d'autres sont encore en cours d'étude. Par voie SC ou per os, il est aujourd'hui possible d'utiliser de nouveaux antithrombotiques dont certains pourraient offrir un rapport bénéfice/risque supérieur ce qui pourrait avoir un impact significatif sur la pratique quotidienne dans un avenir proche.

2.2. Molécules innovantes, déjà sur le marché ou en voie de l'être

2.2.1. Les anti-Xa

L'activité anti-Xa est une cible qui a déjà fait ses preuves avec les HBPM. Elle est maintenant revendiquée à titre direct ou indirect par un grand nombre de molécules déjà sur le marché ou en voie de l'être.

2.2.1.1. Indirects

2.2.1.1.1. le fondaparinux (ARIXTRA®)

❖ **structure, molécule et mode d'action**

Le fondaparinux est un pentasaccharide de synthèse représentant la plus petite séquence polysaccharidique de l'héparine capable d'inhiber sélectivement le facteur Xa en se liant uniquement à l'antithrombine III. Il est constitué de 5 sucres qui vont aller se fixer sur la molécule d'antithrombine permettant à celle-ci de modifier son site de fixation au facteur Xa. Dès l'inhibition du Xa effectuée, la molécule pentasaccharidique est libérée et va pouvoir resservir ainsi à deux ou trois reprises ce qui permet de comprendre la puissance de ce médicament dans la mesure où le produit peut exercer une activité «renouvelable». Dès l'instant où le facteur Xa est inhibé, la coagulation va être altérée.

❖ **pharmacocinétique et pharmacodynamie**

Il est administré par voie SC une seule fois par jour. Sa biodisponibilité par voie injectable est de 100 %. Il est éliminé par voie rénale avec une demi-vie d'élimination de 17 h environ chez le sujet sain mais peut dépasser 30 heures chez le sujet âgé. La variabilité de la réponse est faible.

❖ **Indications**

Il est indiqué en traitement curatif des événements thromboemboliques veineux, en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, en chirurgie abdominale chez les patients à haut risque. Il est également indiqué en traitement curatif des thromboses veineuses profondes aigues et des embolies pulmonaires aigues. Il est également utilisé en cas de syndrome coronarien aigu non ST sus à risque intermédiaire ou faible.

- **intérêts et limites**

C'est un anticoagulant injectable très puissant, avec une efficacité démontrée. Une seule administration quotidienne sous-cutanée et une activité anti-Xa sélective parfaitement prédictive et donc sans ajustement posologique a priori et surtout l'absence de risque de TIH. Il n'est pas nécessaire de faire une surveillance particulière.

Il faut toutefois faire attention à sa tolérance chez des sujets fragiles, insuffisants rénaux, âgés de plus de 75 ans ou d'un poids inférieur à 50 kg.

2.2.1.1.2. le pentasaccharide de deuxième génération : l'idraparinux

- **structure, molécule et mode d'action**

Petit frère du pentasaccharide, l'idraparinux est un forme sulfatée et hyperméthylée du fondaparinux. Comme ce dernier, elle entraine une modification structurale de l'antithrombine permettant son action inhibitrice directe et puissante sur le facteur Xa.

- **pharmacocinétique et pharmacodynamie**

Sa demi-vie, extrêmement longue, est d'environ 120 h ce qui autorise son administration en sous-cutanée une seule fois par semaine. Il a une très bonne disponibilité. Son élimination est exclusivement rénale.

- **intérêts et limites**

Cette molécule présente une bonne tolérance. Il a une meilleure disponibilité que le fondaparinux. Ces modifications par rapport au fondaparinux ont augmenté son affinité pour l'AT et prolongé sa durée de vie, réduisant le nombre d'administration à une seule par semaine.

Cependant, il y a un risque de non-contrôle de l'hémorragie. Le développement de l'idraparinux a donc été arrêté pour permettre la mise au point d'une forme dont on pourrait facilement neutraliser l'activité. De plus, il est éliminé exclusivement par voie rénale ce qui sous-entend que les patients âgés et les insuffisants rénaux sont à haut risque pour ce produit.

2.2.1.1.3. le pentasaccharide de troisième génération

- **structure, molécule et mode d'action**

Une forme nouvelle d'idraparinux a été développée. Il possède un résidu biotine qui permet de neutraliser le complexe idraparinux biotinilé et d'inhiber rapidement son effet anticoagulant par injection IV d'avidine.

- **intérêts et limites**

Le concept est original et intéressant.

Toutefois, la prudence est de mise dans la mesure où, si la neutralisation immédiate a été démontrée, l'avidine comporte un risque allergique théorique. De nouvelles études sont en

cours avec ce nouvel idraparinux. Il va donc nous falloir attendre encore un peu avant d'adopter ou de rejeter ce produit aux propriétés quand même très originales.

2.2.1.2. Directs oraux

Il existe une logique au développement des anti-Xa directs, en effet la formation du facteur Xa est une étape clé de la coagulation. En théorie, une régulation du facteur Xa a plus de chance d'être calibrée qu'une intervention à une étape initiale ou terminale. Cela est conforté par les résultats obtenus avec l'inhibition indirecte du facteur Xa par le fondaparinux.

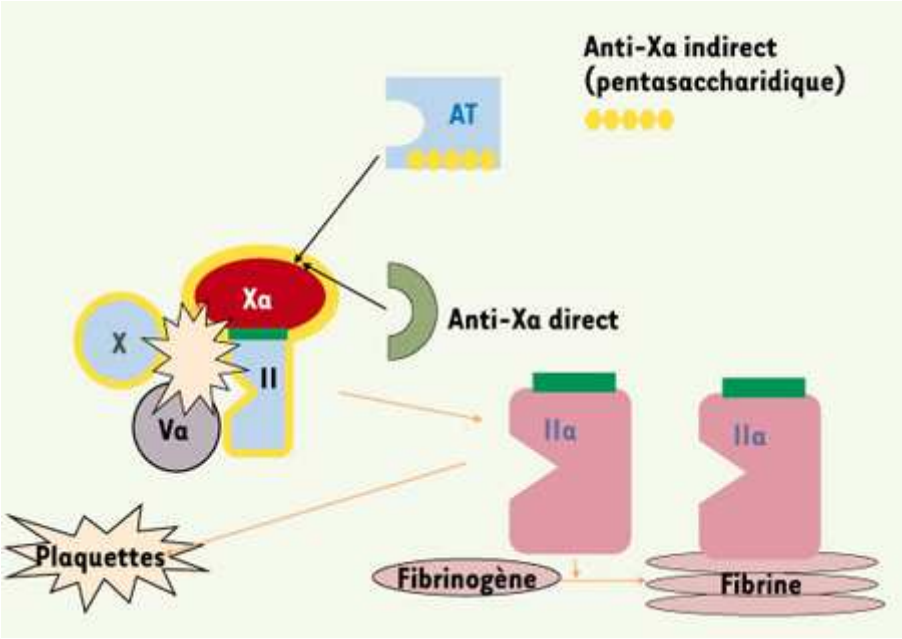


Figure 16 : Inhibition directe et indirecte du facteur Xa (59)

Le développement de ces molécules est « classique », c'est-à-dire une « preuve de concept » dans la condition clinique « modèle » que constitue la prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique. Les premiers résultats confortent ce qui était attendu : ces molécules ont une bonne efficacité antithrombotique, avec une absence de rapport dose/efficacité pour un large éventail de doses, une augmentation de l'incidence des hémorragies pour les plus fortes doses laissant augurer d'une large gamme de doses efficaces et sûres.

2.2.1.2.1. le rivaroxaban (XARELTO®)

- **structure, molécule et mode d'action**

En avril 2009, le laboratoire Bayer Schering Pharma a mis sur le marché le premier inhibiteur direct du facteur Xa, administré par voie orale : le rivaxoraban. C'est un dérivé oxazolidone. Il va inhiber le facteur Xa en s'associant au facteur Xa libre et lié au caillot. Il agit comme inhibiteur compétitif, direct, réversible et spécifique du facteur Xa sans effet sur la thrombine ; il provoque un allongement du TQ et du TCA

❖ **pharmacocinétique et pharmacodynamie**

Sa demi-vie de 9 à 13 heures, il se donne per os en une seule prise quotidienne. Il a une biodisponibilité de 70 %, et est éliminé principalement par le rein.

❖ **Indications**

Il trouve sa place dans la prévention primaire des accidents thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de la hanche ou du genou.

❖ **Intérêts et limites**

C'est un anticoagulant puissant qui a une fenêtre thérapeutique extrêmement large puisqu'en chirurgie de la hanche, quelle que soit la dose, l'efficacité est comparable, même si en augmentant la dose les complications hémorragiques se font bien sûr plus nombreuses

2.2.1.2.2. l'apixaban

❖ **Structure, molécule et mode d'action**

L'Apixaban , développé concomitamment par Pfizer, est le petit frère du rivaroxaban. C'est également un anti-Xa direct réversible actif par voie orale.

❖ **Pharmacocinétique et pharmacodynamie**

Avec une demi-vie de 10 et 15 heures, son administration orale se fait en deux prises quotidiennes. Sa biodisponibilité oscille entre 51 et 85 %. Son élimination est originale puisqu'elle est seulement à 25 % rénale et 75 % par métabolisme hépatobiliaire et par excrétion intestinale.

2.2.2. Les anti-thrombines (anti-IIa)

La thrombine, par ses actions cellulaires et moléculaires, joue un rôle clef au niveau de la thrombose et apparait comme « une » si ce n'est « la » cible à inhiber en pathologie thrombotique

La classe des inhibiteurs de thrombine provient de l'observation des sangsues qui ont la faculté de garder liquide le sang de leur victime. La molécule responsable de cette anticoagulation est l'hirudine. Elle aurait pu avoir un développement exemplaire si son mode d'action et si la physiopathologie des thromboses avaient été mieux connus. En effet, les chercheurs ne se sont pas rendu compte de tout l'intérêt de cette molécule qui, du fait de sa très forte affinité pour la thrombine et surtout pour la thrombine du caillot, aurait dû faire penser qu'elle pouvait être efficace avec des doses capables d'inhiber localement la thrombine du caillot sans être profondément anticoagulante au niveau systémique. Cette mauvaise compréhension des mécanismes a fait utiliser la molécule à des doses trop anticoagulantes : les effets de ce surdosage inutile ont été tels que la molécule a quasiment cessé d'être prescrite.

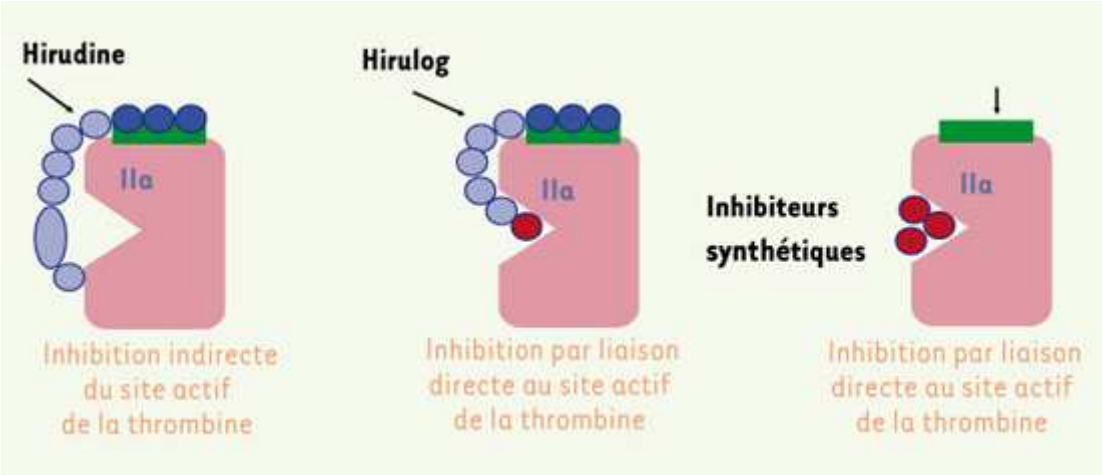


Figure 17 : Inhibiteurs directs de la thrombine (59)

L'erreur a été alors de synthétiser des dérivés de faible affinité pour faire, pensait-on, « moins saigner », sans comprendre que, si l'affinité est diminuée, les concentrations vont devoir être augmentées. L'objectif particulièrement attrayant d'inhiber seulement la thrombine du caillot tout en préservant une fonction hémostatique systémique allait être perdu. C'est ainsi que la bivalirudine va apparaître moins affine pour la thrombine. Son développement a été lent et uniquement centré sur la thrombose coronaire, peut-être parce que le risque hémorragique est plus « acceptable » en cardiologie d'urgence.

Plus récemment, les inhibiteurs directs de la thrombine, actifs par voie orale, ont bénéficié d'un développement classique avec cependant, pour le ximélagatran, un soutien promotionnel exceptionnellement fort qui a eu pour effet d'attirer l'attention sur tous ses effets, y compris ses effets secondaires; son hépatotoxicité a signé la mort de la première molécule de sa classe, et fait observer à la loupe les effets de son premier *challenger*, le dabigatran. Alors que tout l'intérêt de cette classe tient dans l'affinité des molécules pour la thrombine, c'est sur leur pharmacocinétique et leur hépatotoxicité que les nouvelles molécules semblent être choisies.

2.2.2.1. Injectables: les hirudines recombinants

- **Structure, molecule et mode d'action**

L'hirudine est un peptide naturel isolé de la salive de sangsue qui inhibe directement la thrombine avec une forte affinité et une grande spécificité. Deux molécules dérivées de l'hirudine naturelle sont obtenues aujourd'hui par recombinaison génétique et utilisées en thérapeutique : la désirudine (REVASC®), et la lépirudine (REFLUDAN®) et la bivalirudine (ANGIOX®)

Ce sont des antithrombotiques agissant comme inhibiteurs spécifiques de la thrombine en masquant l'accès à son site actif.

- **Pharmacocinétique et pharmacodynamie**

La désirudine est administrée par voie SC uniquement alors que la lépirudine est utilisée par voie IV. Leur demi-vie est d'environ 3 à 4 heures Leur élimination est rénale et hépatique.

❖ **Indications**

Leurs indications sont limitées. La désirudine est indiquée dans la prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique ; la bivalirudine est quant à elle indiquée comme anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée. La lépirudine est indiquée en traitement curatif dans l'inhibition de la coagulation chez les patients adultes atteins d'une TIH de type II et de maladies thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

❖ **Interest et limites**

Au final, la désirudine s'avère plus efficace que l'HNF ou une HBPM dans la prévention des TVP détectées de façon systématique après chirurgie orthopédique et ce sans surcroit de risque hémorragique. Ni thrombopénie induite.

Toutefois, Les hirudine constituent des traitements dont le rapport cout/efficacité par rapport aux HBPM assez élevé. Comme il s'agit de traitements relativement chers, il n'est pas logique aujourd'hui de les proposer à tous les patients et il faut encre réserver cette prescription à des patients à haut risque de TVP associant plusieurs facteurs de risque et notamment des antécédent de TIH. Malheureusement, cette population ciblée n'est pas clairement définie.

2.2.2.2. Orales

2.2.2.2.1. L'argatroban

Jusqu'à ces dernières années, l'argatroban était la molécule la plus avancée de ces antithrombines directes en termes de développement. Toutefois, elle était jusque la administrée par voie IV or des problèmes d'ordre galénique font que la voie sous cutanée est difficilement utilisable. Il est aujourd'hui sous ATU

2.2.2.2.2. Le ximélagatran

Prodrogue du mélagatran, elle inhibe de façon réversible le site actif de la thrombine. Elle a fait l'objet d'un développement clinique intensif notamment dans la prévention et le traitement de la MVTE.
Alors que cette molécule était promise à un bel avenir, elle a été retirée du marché mondial du fait d'une hépatotoxicité potentielle ayant conduit à au moins deux décès.

2.2.2.2.3. Le dabigatran (PRADAXA®)

Il a obtenu l'AMM pour la chirurgie orthopédique et est commercialisé depuis décembre 2008. Son développement continue dans les autres indications (thrombose veineuse, embolie, arythmie).

❖ **Structure, molécule et mode d'action**

Le dabigatran est sur le marché depuis le 15 décembre 2008.
L'etéxilate de dabigatran, prodrogue inactive du dabigatran, inhibe de façon réversible le site actif de la thrombine, il est rapidement transformé par hydrolyse en dabigatran, inhibiteur direct, puissant et réversible de la thrombine et également de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

❖ **Pharmacocinétique et pharmacodynamie**

Le dabigatran a une biodisponibilité un peu moins bonne que celle de ses rivaux anti-Xa puisqu'elle se situe entre 6 et 8 %. Le pic plasmatique est atteint au bout de 2 heures. Sa demi-vie terminale est de 14 à 17 heures donc une seule administration quotidienne suffit dans certaines indications. Il est éliminé par le rein.

❖ **Indications**

On l'utilise en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de la hanche ou du genou.

❖ **Intérêts et limites**

Il s'administre per os. Il n'existe pas d'interaction avec les aliments. La tolérance est tout à fait acceptable.

Il faut toutefois noter qu'il n'y a pas d'antidote: si nécessaire, il faudra avoir recours à la dialyse pour éliminer le produit

2.2.3. Les inhibiteurs de l'étape initiale de la coagulation

La coagulation plasmatique est in vivo essentiellement initié par le facteur tissulaire exposé lors d'une brèche vasculaire et ce processus pourrait être essentiel au développement de thromboses en regard des plaques athéromateuses. Deux approches sont en développement pour inhiber le FT : une utiliserait le TFPI recombinant et l'autre repose sur l'utilisation du facteur VIIa inactivé

Des molécules ont été développées pour s'opposer au facteur tissulaire. L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), développé dans la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), manque d'efficacité. Quant au facteur VII préactivé puis irréversiblement inhibé, il est peu efficace ; cet échec était relativement prévisible, puisqu'en pathologie humaine, les déficits sévères en facteur VII ne sont pas totalement protégés des accidents thrombotiques et peuvent provoquer des accidents hémorragiques graves. On ne peut donc pas espérer une efficacité antithrombotique, même par inhibition quasi complète, sans risque hémorragique significatif. Enfin, le NAPc-2, un polypeptide extrait d'Ancylostoma caninum qui inhibe le complexe FVIIa/FT après s'être lié au facteur X, a été évalué en phase II en chirurgie orthopédique et dans le cadre de l'angioplastie coronaire.

2.2.3.1. Le TFPI

Il n'a été étudié in vivo que sur des modèles animaux et son efficacité pourrait résulter non seulement d'une inhibition du complexe FT/VIIa mais aussi d'une neutralisation du Xa.

2.2.3.2. Le facteur VII inactivé

C'est une protéine recombinante dont le site catalytique est irréversiblement neutralisé par un tripeptide synthétique. En se fixant au FT, il inhibe la coagulation.

2.2.3.3. Limites

Le complexe FT/VIIa est une cible séduisante d'autant plus qu'il semble exister en excès au niveau des lésions coronariennes athéromateuses.
Toutefois, la marge entre le bénéfice et le risque pourrait être assez réduite avec les molécules inhibant cette voie, puisqu'on sait aujourd'hui le rôle essentiel joué par le facteur tissulaire pour l'arrêt du saignement et que de faibles quantités de VIIa suffisent pour déclencher la coagulation et une hémostase satisfaisante.

Molécule	Nom commercial	Cible	Mode d'action	Voie d'administration
Fondaparinux	ARIXTRA®	Facteur Xa	Inihibiteur indirect	Voie SC
Idraparinux				
Rivaroxaban	XARELTO®		Inihibiteur direct	Voie orale
Apixaban				
Desirudine	REVASC®	Facteur IIa	Inhibiteur réversible et spécifique	Voie SC
Bivalirudine	ANGIOX®			Voie IV
Lepirudine	REFLUDAN®			
Dabigatran	PRAXADA®			Voie orale

Tableau 23: Récapitulatif des nouvelles molécules

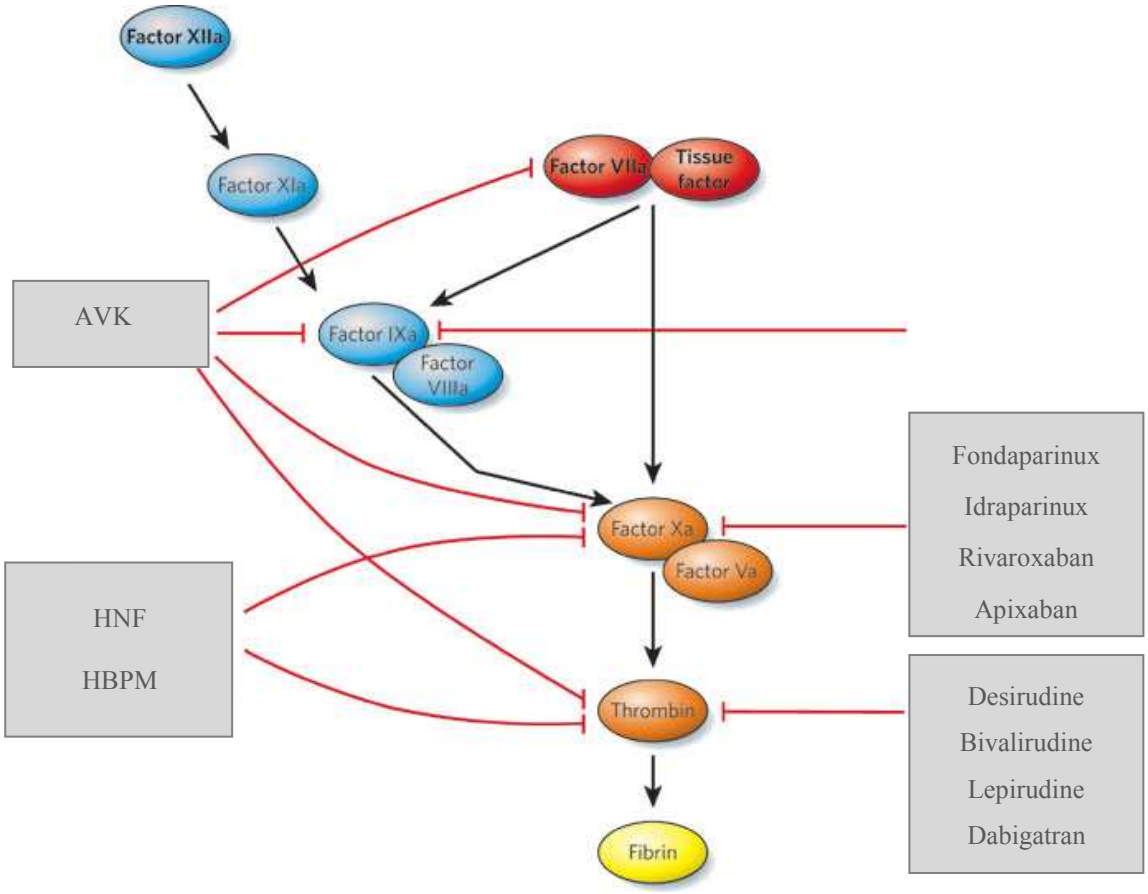


Figure 18 : Schéma récapitulatif des cibles des médicaments anticoagulants

3. Existe-t-il des cibles non explorées ?

La thrombine est non seulement l'enzyme finale de la coagulation mais c'est aussi un activateur puissant des plaquettes par l'intermédiaire du récepteur spécifique PAR-1 présent à leur surface. Quelle sera l'efficacité antithrombotique du seul blocage des récepteurs PAR-1 ? Le premier inhibiteur spécifique des récepteurs PAR-1 est en cours de développement dans les syndromes coronaires aigus.

Les recherches s'intéressent également aux liaisons des plaquettes avec les autres cellules sanguines et vasculaires, et particulièrement à la voie de la P-sélectine et de son ligand. Ce type de liaison membranaire est utilisé aussi par les plaquettes activées pour fixer les microparticules exprimant le FT. L'inhibition de cette voie est potentiellement antithrombotique.

Inhiber l'annexine V pour inhiber l'activité procoagulante des plaquettes a été une piste, mais il y en a beaucoup d'autres.

4. Nouvelles stratégies thérapeutiques

Pour la quasi-totalité des classes thérapeutiques antithrombotiques actuellement utilisées et à venir, le ciblage a été initialement la conséquence d'une observation et non pas le fruit d'une recherche méthodique scientifique. Une fois la preuve de l'efficacité démontrée, le but du développement pharmaceutique a été de découvrir des familles moléculaires qui améliorent l'efficacité et les relations cinétique/dynamique. Les rares cas de développement d'une stratégie contre une cible spécifique, identifiée à partir des connaissances des mécanismes fondamentaux de la thrombogenèse, n'ont pas été des succès. La nature paraît avoir déjà exploité toutes les cibles efficaces et il semble qu'il n'est possible que de la copier en essayant de l'améliorer par quelques détails pharmacocinétiques ou galéniques attractifs. Quoiqu'il en soit, le développement de nombreuses formes moléculaires dirigées contre plusieurs cibles a lieu et la mise à disposition de molécules spécifiques des différentes cibles devrait modifier notre prise en charge des états thrombotiques chez les patients : nous allons passer d'une ère où nous cherchions à utiliser au mieux les rares thérapeutiques dont nous disposions à une ère où nous aurons à déterminer, pour chaque situation thrombotique, la meilleure cible à inhiber et le meilleur degré d'inhibition à atteindre.

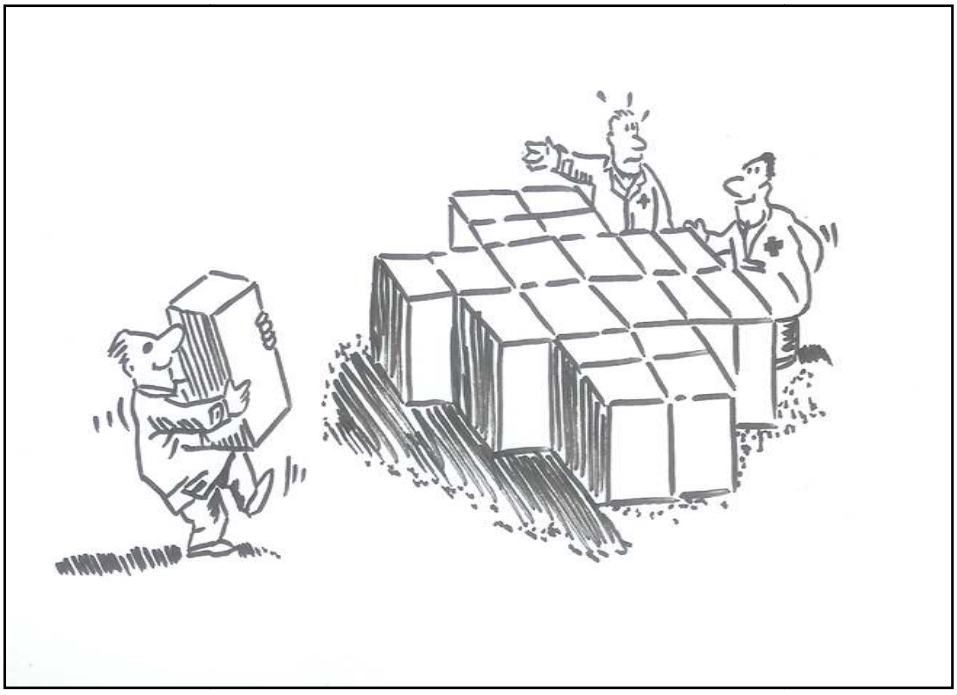
Les nouveaux antithrombotiques oraux anti-Xa et anti-IIa prennent place petit à petit dans l'anticoagulation. Cependant, il n'est pas possible au jour d'aujourd'hui de donner l'avantage net à l'une des ces classes pharmacologiques. Les progrès dans l'approche du traitement antithrombotique ont le potentiel de modifier significativement la prise en charge des patients souffrant de maladies aussi diverse que la maladie veineuse thromboembolique, la fibrillation auriculaire ou le syndrome coronarien aigu. Les résultats globaux de nombreux essais cliniques récents évaluant de nouveaux antithrombotiques dirigés contre des cibles différentes nous apportent des données nouvelles directement liées aux conditions pathologiques humaines. Ces données, en plus d'affiner nos connaissances, nous aide à dessiner les stratégies thérapeutiques de demain. Ces stratégies se fonderont sur des molécules existantes et sur de nouvelles molécules à développer. Cette meilleure connaissance et cette compréhension à la fois des mécanismes physiopathologiques de la coagulation et des modes d'action des molécules permettent de penser que, dans les années à venir, nous ne chercherons plus « le »meilleur agent antithrombotique en général, l'anticoagulant idéal mais « la » molécule (ou l'association de molécules) la mieux adaptée à la condition thromboembolique de chacun des patients que l'on aura à traiter. C'est d'ailleurs pur cela que les dernières molécules arrivées sur le marché ont obtenues une AMM pour des indications très précises.

En revanche dans l'attente de données complémentaires et d'un plus large recul, la prudence devra être de règle puisqu'on ne connait pas le retentissement de ces produits au long cours. Il n'existe pas pour l'instant d'antidote à ces médicaments sauf pour l'idraparinux. La mise à disposition des résultats dans les études en cardiologie servira de juges de paix.

Avec ces nouvelles thérapeutiques dirigées contre des cibles spécifiques, nous allons passer d'une ère qui cherchait à utiliser au mieux les rares thérapeutiques disponibles à une ère où il faudra choisir, pour chaque situation thrombotique, la meilleure cible à inhiber et le degré d'inhibition à atteindre. Dans cette évolution fondamentale, l'industrie pharmaceutique n'a pas encore franchi le pas d'orienter le développement d'une nouvelle molécule vers le type de thrombose où elle devrait être le plus efficace. En effet, le développement de toutes les nouvelles molécules suit le même schéma d'évaluation antithrombotique en prévention de la maladie thromboembolique veineuse rencontrée en chirurgie orthopédique. Puis il passe au

traitement curatif des événements thrombo-emboliques veineux, à la prévention des événements thromboemboliques de la fibrillation auriculaire et au traitement de la phase aiguë des syndromes coronariens. Ce n'est peut-être pas l'industrie pharmaceutique qui est responsable de ce schéma stéréotypé, mais les tout-puissants systèmes de régulation et d'autorisation de mise sur le marché : ils ont établi des recommandations dans un environnement thérapeutique restreint à une seule classe d'antithrombotiques à action immédiate, les héparíniques, et à une seule classe d'antithrombotiques chroniques, les AVK. L'apparition de nouvelles molécules devrait faire réagir et changer le système. Cependant, la lourdeur de ces processus administratifs régulateurs suggère que ces changements pourraient être longs à survenir.

CONCLUSION



L'hémostase, est un processus physiologique qui se régule. Cependant, les systèmes de régulation peuvent faire défaut, et provoquer des troubles de la coagulation amenant à de pathologies diverses et variées. C'est pourquoi sont arrivés sur le marché des traitements anticoagulants issus d'une analogie structurale avec la vitamine K: les AVK.

Du fait de leurs propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques particulières, les AVK sont dits « à marge thérapeutique étroite » et sont par conséquent difficiles à manier. Ils ont des indications limitées et nécessitent une surveillance biologique rigoureuse.

Après plus de 50 ans d'utilisation, et considérant la progression importante du nombre de malades traités par les AVK (actuellement plus de 1% de la population) depuis ces dernières années mais également le caractère non prévisible, le nombre élevé et la gravité indéniable d'accidents iatrogènes hémorragiques et thromboemboliques induits par cette thérapeutique, l'Académie nationale de médecine recommande que soient poursuivies et amplifiées les actions entreprises, en particulier par l'AFSSAPS, pour améliorer la sécurité des anticoagulants afin de limiter la morbi-mortalité lié à ce type de traitement. Même si les dernières données disponibles montrent que la part des effets indésirables évitables a diminué et ne représente plus qu'un quart des effets indésirables imputables aux AVK, il importe de continuer à améliorer les conditions de prescription et de suivi de ces traitements, ainsi que la connaissance qu'en ont les patients. Avec un tel "passif" sur l'iatrogénie liée aux AVK, personne ne peut raisonnablement contester l'intérêt de l'implication du pharmacien dans la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse et la volonté des pouvoirs publics d'encourager de telles pratiques.

De part la définition même de ses fonctions, le pharmacien est acteur de la santé publique. Il a par conséquent un rôle primordial à jouer dans la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse liée aux AVK. Il y contribue en actant dans plusieurs domaines. Il doit non seulement appliquer ses connaissances et utiliser ses compétences dans le domaine pharmaceutique mais aussi faire preuve d'ingéniosité pour y parvenir. Sa contribution passe non seulement par l'exercice irréprochable de ses fonctions ce qui sous entend l'acte pharmaceutique ainsi que l'assurance qualité qu'il nécessite. Il est également du devoir du pharmacien d'officine d'aider le patient dans le suivi et la prise en charge de son traitement, la dispensation des dispositifs d'automesure impliquant d'autant plus le pharmacien. L'autosurveillance de l'INR par le malade est réalisée dans d'autre pays mais encore non autorisée en France. Elle permet pourtant une souplesse des contrôles et une amélioration de la prise en charge. Aujourd'hui, l'absence de remboursement pour les adultes constitue un problème de santé publique et pose une question financière de la part des laboratoires d'analyse. Les prises de sang effectuées par ces laboratoires représentent une part importante de leur chiffre d'affaire. Ils ne veulent en aucun cas réduire leur budget. De plus, cela laisse sous-entendre une inégalité des patients devant les soins selon leur catégorie sociale. En outre, pour qu'un traitement anticoagulant soit bien conduit, le patient doit bénéficier d'un programme d'éducation thérapeutique qui sera l'objectif de chacun et pour laquelle le pharmacien occupe une place à part entière. La pratique des traitements ambulatoires et le développement des techniques d'autocontrôle rendent cette éducation encore plus nécessaire. A une époque où les ressources sont limitées, il importe de convaincre les autorités de la nécessité de former des professionnels de santé tels

que les pharmaciens qui permettent de diminuer les complications hémorragiques et thrombotiques et, ainsi, les coûts de la santé. L'entretien pharmaceutique par son accès pratique tout public constitue un outil efficace pour acter dans ce domaine. Le pharmacien est totalement dans le cadre de ses compétences pour mettre en place en coordination avec les autres professionnels de santé une démarche éducative complète au sein de son officine. La loi HPST, qui intègre à la nouvelle organisation des soins, le pharmacien comme acteur de premier plan et professionnel de santé ainsi que la décision de la Cour de justice des Communautés européennes en phase avec la politique nationale, sont révélatrices d'un message fort et clair des pouvoirs publics qui oriente l'avenir du pharmacien d'officine. Le système de CAC constitue également une alternative envisageable dans la limitation des EI des AVK. La bonne connaissance et l'application des recommandations médicales quant à la conduite à tenir en cas de surdosage en AVK pourraient donc permettre de limiter les risques de tels traitements en impliquant le pharmacien, professionnel avancé de premier secours. Il acquiert des informations en lisant des ouvrages, périodiques, brochures, en interrogeant des banques de données, en assistant aux conférences d'EPU. Il appartient bien sûr à chacun de choisir les moyens qui lui conviennent. Mais le fait d'être informé ne veut pas dire que l'on soit formé et compétent. L'information n'amène pas forcement à un savoir directement utilisable, les données doivent en effet être assimilées. C'est pourquoi l'information dépend aussi de celui qui la reçoit. S'informer est un acte volontaire, le pharmacien sait qu'il doit faire l'effort pour s'informer efficacement. Le pharmacien doit avant tout communiquer. De nombreux outils mis à sa disposition peuvent constituer des vecteurs de communication. Des campagnes de dépistage pourraient être organisées au sein de l'officine pour intéresser les patients à un domaine qui leur est inconnu. La qualité de professionnel de santé de proximité fait du pharmacien un acteur incontournable dans le soutien de ses patients. C'est en réalité, un des maillons indispensables au réseau de la chaine des soins. Le pharmacien détient un rôle majeur dans la prévention et l'éducation pour la santé. Comme le médecin, il est informateur et éducateur. Il sait autant conseiller les parents d'un enfant, qu'une femme enceinte ou qu'une personne âgée devant la détention et /ou l'utilisation rationnelle et efficace des médicaments. Il sait expliquer les signes d'une maladie, comprendre son évolution écouter et rassurer le malade. Il sait encore donner des conseils pratiques et recommander des mesures hygiéno-diététiques. Mais le pharmacien doit également évaluer les limites de ses informations. La symptomatologie lui permet d'orienter vers la consultation médicale.

Les limites plus que nombreuses du traitement conventionnel par les AVK ont motivé la recherche sur de nouveaux anticoagulants agissant à différents niveaux des voies de la coagulation. Ces dernières années ont été marquées par l'efflorescence d'essais cliniques évaluant de nouvelles molécules anticoagulantes. Parmi elles, on distingue des molécules d'origine naturelle et synthétique, dont les cibles sont variées ; certaines à administration orale, d'autre injectables. Elles vont probablement modifier à court terme la prise en charge de ces pathologies. Cependant, on ne peut pas dire que l'agent antithrombotique idéal ait été encore trouvé mais de nombreux autres agents très prometteurs sont actuellement testés et s'approcheront peut-être de cet agent «idéal ». Si certains agents montrent une supériorité par

rapport aux agents actuels leurs avantages devront être décisifs pour justifier un coût additionnel. Ces essais, bien entendu, étaient initialement réalisés pour conforter l'efficacité attendue, évaluer le rapport risque/bénéfice de ces nouvelles molécules et, ainsi, obtenir leur agrément auprès des autorités d'enregistrement. Cependant, l'interprétation des résultats obtenus, à partir de l'efficacité globale de la molécule a permis d'améliorer la compréhension de leur mode d'action et nous a donné les éléments supplémentaires pour comprendre la physiopathogénie. Il s'est avéré que les conditions environnementales, chirurgicales et le terrain jouent un rôle important. Il est possible cependant que nous devions réfléchir non pas en terme d'un seul agent antithrombotique, mais de plusieurs qui seront chacun «idéal» dans une situation donnée, en tenant compte également des profils de réponse individuelle. A l'heure actuelle, c'est non pas d'une mais de plusieurs molécules dont nous avons besoin pour constituer l'arsenal de traitement des pathologies et accidents thromboemboliques. D'une manière générale, la meilleure compréhension des mécanismes régulant la coagulation commence à faire entrevoir que, dans les années à venir, on n'utilisera peut-être plus une seule et même thérapeutiques anticoagulante mais on choisira la molécule, la dose et peut-être même les associations en fonction du contexte individuel, pathologique et environnementale. A l'heure actuelle, les nouveaux antithrombotiques n'ont pas détrôné les AVK et présentent une iatrogénie avec des limites d'indications.

En attendant l'arrivée sur le marché des nouvelles thérapeutiques, l'anticoagulation au long cours reste basée sur l'utilisation des AVK, principalement pour trois raisons indépendantes l'une de l'autre : ils restent à l'heure actuelle une des thérapeutiques anticoagulantes orale possibles pour laquelle les cliniciens ont du recul, leur bénéfice thérapeutique anti-thrombotique est indiscutable dans les trois principales indications de prescription que sont la maladie veineuse thromboembolique, les cardiopathies emboligènes et l'infarctus du myocarde et le rapport cout/efficacité reste largement en leur faveur. Les AVK, étalon-or de l'anticoagulation au long cours, conservent alors leur place de leader en hématologie. Ils ont encore un bel avenir devant eux. Il faut alors tempérer l'enthousiasme des cliniciens à l'égard des nouvelles thérapeutiques pour lesquelles le coût prohibitif du traitement doit faire réfléchir et se recentrer sur les moyens et les différents outils pour améliorer la sécurité d'emploi des AVK. La gestion du traitement par AVK au moins pour les indications qui resteront, devra être optimalisée par les professionnels de santé dont le pharmacien est l'un des piliers.

ANNEXES

Annexe 1 : Etudes et enquêtes sur les AVK (5)

Annexe 2 : Note d'information sur le risque de confusion de la nouvelle forme galénique de previscan® avec d'autres spécialités (36)

Annexe 3 : Résultats du questionnaire sur les AVK rempli par des étudiants en 5AHU au CHU de Rennes (41)

Annexe 4 : Evaluation de la mise en place d'un relais de PEC pharmaceutique hôpital-ville (63)

Annexe 5 : Gestion du patient sous AVK : rôle du pharmacien d'officine résultats du questionnaire sur les AVK rempli par des étudiants en 5AHU au CHU de Rennes (41)

Annexe 1

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement

Enquête réalisée dans des pharmacies d'officine auprès de malades traités par antivitamine K par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (Etude 2003)

L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRPV) a réalisé en 2000 et en 2003, à la demande de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), deux enquêtes relatives aux connaissances qu'ont des sujets traités par anticoagulants oraux de leur traitement.

Les anticoagulants oraux ou antivitamine K (AVK) ont une marge thérapeutique étroite. Une bonne compréhension par le malade de son traitement facilite l'observance et peut ainsi permettre de diminuer les risques d'accident, qui sont un vrai problème de santé publique.
L'Afssaps a mené en 2001 une campagne de sensibilisation auprès des médecins et des patients, après avoir modifié et homogénéisé les monographies et les notices des anticoagulants oraux commercialisés en France.
Ces deux enquêtes menées auprès de patients traités avaient pour but de décrire les comportements des patients et de comparer leurs connaissances avant et après la campagne d'information de 2001.

Méthodes

Les deux enquêtes ont été réalisées au moyen d'un questionnaire destiné aux malades présentant une ordonnance comportant un AVK dans des pharmacies d'officine tirées au sort (512 en 2000, 500 en 2003) en France métropolitaine.
Quelques modifications ont été apportées pour l'enquête réalisée en 2003 : des questions ont été ajoutées, notamment sur la campagne d'information menée par l'Afssaps ; certaines questions ont été adaptées pour tenir compte des nouvelles recommandations sur les AVK diffusées en 2001.
Les 31 centres régionaux de pharmacovigilance ont participé et coordonné les enquêtes au niveau régional.

Résultats

En 2000, 753 sujets avaient été inclus dans l'enquête, 673 en 2003. Les caractéristiques de ces patients et une synthèse de leurs réponses sont présentées dans le tableau suivant. Il s'agit majoritairement de sujets âgés, souvent polymédiqués. Dans presque un cas sur trois, le schéma posologique est compliqué : comprimés fractionnés, posologie variable selon les jours, ce qui ne simplifie pas la vie quotidienne des malades et peut être une source d'erreur.
Sur un certain nombre de points étudiés, on note une légère amélioration des connaissances des malades. Sur d'autres en revanche les connaissances ont peu ou pas progressé.

Les principaux résultats font apparaître que :

- *96% des sujets connaissent la nécessité d'une surveillance biologique régulière,*
- La notice présente dans la boîte a été lue par 81% des sujets (76% des sujets en 2000), mais parmi les sujets prenant un traitement au long cours seulement 6% des sujets ont remarqué un changement dans la notice.
- *Seulement 44,5% des malades portent une carte mentionnant le traitement par AVK (45,5% en 2000)*
- 65% des sujets connaissent les risques d'un surdosage en AVK (67% en 2000), 57 % ceux d'un traitement insuffisant (idem en 2000)
- *Les signes du surdosage ne sont toujours pas très bien connus :* 44,3% savent qu'ils peuvent avoir des hématomes (41,5% en 2000), 48% (versus 37,7%) qu'ils peuvent saigner du nez, 39,1% (versus 31,3%) qu'ils peuvent saigner des gencives, 23,8% (versus 18,9%) qu'ils peuvent avoir du sang dans les urines. 12,5% des sujets ont donné toutes les bonnes réponses contre seulement 6,7% en 2000.
- 12% (versus 11% en 2000) seulement savent qu'il faut signaler le traitement à la fois au médecin, au dentiste, au pharmacien, au biologiste et au kinésithérapeute.
- 82% (versus 82%) savent quel antalgique ils peuvent prendre en cas de douleur.
- 61% (versus 55,3%) savent qu'ils ne doivent pas manger de chou de façon excessive, mais les autres interactions avec les aliments sont toujours mal connues.

Commentaires

La comparaison des résultats des deux études réalisées en 2000 et en 2003 montre que les caractéristiques des populations sont équivalentes avec une population majoritairement âgée. La durée du traitement est identique et le nombre de médicaments associés demeure élevé.

- Si 80% des patients se déclarent informés des risques du traitement, plus de la moitié ne connaissent toujours pas les signes annonciateurs d'un surdosage (INR supérieur à 5, saignement mineur ou signes indirects d'hémorragie interne).
- Plus de 40% des patients ignorent encore qu'ils doivent signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien (versus 41% en 2000) et plus de 58% au biologiste (versus 61% en 2000).
- Enfin, plus de la moitié des patients ne savent toujours pas que l'association du traitement AVK avec les AINS est déconseillée (54% en 2003 versus 62% en 2000).

Principaux résultats des enquêtes AVK 2000 et 2003

	2000	2003
Nombre de sujet	753	673
Sexe (%)	H 60,8 / F 38,8	H 61,2 / F 38,8
Age moyen (extrêmes)	67,3 (23-99)	67,3 (9-96)
Spécialités prescrites, DCI (%)		
Préviscan®, fluindione	67,8	72,3
Sintrom®, Mini-Sintrom®, acénocoumarol	27,7	20,7
Coumadine®, warfarine	2,9	6,1
Pindione®, phénindione	1,3	0,1
Apegmone®, tioclomarol	0,3	0,7
Non précisé	-	0,1
Posologie variable selon les jours	26,7	29,3
Médicaments associés (nombre moyen ; extrêmes)	4,37 (0-15)	4,52 (0-15)
Association contre-indiquée	-	-
Association déconseillée	31	53
Précaution d'emploi	394	410
A prendre en compte	3	8
Prescripteur actuel (%)		
Généraliste	72,7	73,6
Cardiologue	18,4	18,7
Autre	5,2	5,2
Non précisé	3,7	2,5
Indication connue (%)	52,9	91,2
Ancienneté du traitement		
< 6 mois	12,5	13
> 6 mois	87,5	87
Surveillance biologique		
INR connu	58,5	68,8
Valeurs cibles connues (%)	41,6 (TP ou INR)	33,7*
Respect rythme prescription (%)	91,3	92,6
Port d'une carte (%)	45,5	44,5
Carnet de surveillance (%)	34,5	34,9
Notice lue (%)	75,6	81,5
Changement notice remarqué (%)	-	6,1
Malade informé (%)	82,7	80,5
Entourage informé (%)	53,8	42,2
Risques surdosage connus (%)	67,9	64,2
Tous signes surdosage connus (%)	6,7	12,5
Risques sous-dosage connu (%)	56,7	57,2
Prise à heure fixe (%)	97,5	98,3
Pas d'oubli de prise (%)	-	69,8
Ne savent pas quoi faire en cas d'oubli (%)	8,4	14,4
Contre-indications et associations déconseillées connues (%)		
Aspirine	81,2	80,4
AINS	38,3	45,8
aucune	1,6	1,3
Contre-indication IM connue (%)	16,1	17,1
Antalgiques autorisés connus (%)	84,2	82,3
Aliments à éviter en excès connus (%)		
Choux	55,3	60,9
Ne savent pas	28,2	20,5

*INR entre 2 et 4,5

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Suivi biologique du traitement par antivitamine K (étude 2003)

Etude menée auprès des laboratoires d'analyse médicales par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'étude menée auprès des laboratoires d'analyses biologiques médicales (LABM) a été réalisée afin de mieux appréhender les conditions réelles du suivi biologique des patients traités par un anticoagulant antivitamine K (AVK).

L'objectif de cette étude était de fournir des renseignements précis sur ses conditions de réalisation en pratique courante, elle a porté en particulier sur la valeur des INR des patients traités ainsi que sur la périodicité de réalisation de cet examen.

L'étude menée en 2003 est la répétition, selon les mêmes modalités, d'une première étude réalisée en 2000, ceci afin de permettre une comparaison des résultats.

Méthode

Un échantillon de 450 laboratoires d'analyses médicales (LABM) a été tiré au sort parmi les 3998 laboratoires participant au contrôle national de qualité mis en oeuvre par la Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux (DEDIM). Chacun des laboratoires sélectionnés a reçu par voie postale une lettre l'invitant à participer, accompagnée d'un document présentant la synthèse des résultats de l'étude réalisée en 2000. La participation à l'étude se faisait à l'aide d'un questionnaire joint à ce courrier. Ce questionnaire permettait d'une part d'obtenir des informations concernant l'activité INR des laboratoires pendant les deux semaines que devait durer l'étude, et d'autre part des informations sur les 12 premiers patients consécutifs traités par AVK pendant cette période, pour lesquels un INR était réalisé par le LABM.

Pour chaque LABM étaient notamment recueillis les dates de début et de fin de l'étude, le nombre d'examens réalisés, ainsi que le nombre de patients concernés par une mesure de l'INR pendant la durée de l'étude.

Pour les 12 premiers patients consécutifs étaient recueillis les informations suivantes : l'âge, l'indication du traitement par AVK lorsqu'elle était connue du biologiste, la spécialité AVK utilisée par le patient, la valeur de l'INR mesurée par le LABM, l'existence éventuelle d'un examen précédent, et le cas échéant la date et la valeur de cet INR, la phase du traitement dans laquelle se situait le patient selon le biologiste au moment de l'examen (phase d'équilibration ou suivi).

Aucune information directement ou indirectement nominative n'a été recueillie.

Les résultats de l'étude ont fait l'objet d'une double saisie à l'aide du logiciel Epi-Info®. L'analyse a été réalisée en utilisant le logiciel SAS® 8.2. Les moyennes ont été comparées par le test de Wilcoxon, et les proportions par le test exact de Fisher.

Résultats

Les données recueillies portent sur des examens d'INR réalisés entre le 6 avril 2003 et le 18 mai 2003.

Au total (Tableau 1), 209 questionnaires, correspondant à 2452 patients pour lesquels le résultat de l'INR était renseigné, ont été retournés par les LABM, soit un taux de participation de 46,4 %. Un plus grand nombre de questionnaires (n = 255) avaient été obtenus lors de la première étude en 2000, mais celle-ci avait bénéficié d'une relance adressée aux laboratoires qui n'avaient pas retourné leur questionnaire à l'issue de la période prévue. Il n'a pas été fait de relance dans cette seconde étude.

La durée médiane effective du recueil des données par les biologistes est passée de 13 jours en 2000 à 14 jours en 2003. Les résultats suggèrent une augmentation de l'activité INR des LABM. En effet, le nombre de mesures réalisées a augmenté en 2003 par rapport à 2000 (médiane en 2003 = 115 mesures d'INR *versus* 92 mesures en 2000), de même que le nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une mesure de l'INR (médiane en 2003 = 92 patients en 2003 *versus* 68 patients en 2000). Cette augmentation de l'activité INR des LABM peut être la conséquence de plusieurs phénomènes parmi lesquels on peut envisager la possibilité d'une augmentation du nombre de patients traités par AVK (l'augmentation du volume des ventes est susceptible d'objectiver cette hypothèse), l'augmentation de la durée médiane de l'étude (13 à 14 jours), ou la diminution du nombre de laboratoires pratiquant la mesure de l'INR (3998 en 2003 *versus* 4359 en 2000). Les résultats observés peuvent également être la conséquence de l'action combinée de plusieurs de ces facteurs.

Tableau 1

	2000	2003
Questionnaires	255	209
Durée d'étude (médiane)	13 jours	14 jours
Mesures / LABM médiane [$25^{ème}$ %; $75^{ème}$ %]*	92 [51 ; 159]	115 [54; 206]
Patients / LABM médiane [$25^{ème}$ %; $75^{ème}$ %]*	68 [34 ; 130]	92 [44 ; 168]
Total patients	2976	2452

** $25^{ème}$ %; $75^{ème}$ % = $25^{ème}$ et $75^{ème}$ percentiles.*

L'âge médian des patients était de 72,6 ans (70,9 ans en 2000, $p < 0,001$), 25 % avaient plus de 78,6 ans (77,5 ans en 2000) et 5 % avaient plus de 86,3 ans.

Médicaments AVK

Le Tableau 2 montre que la spécialité AVK utilisée par les patients a été indiquée par le biologiste dans une proportion plus importante en 2003 qu'en 2000 (86,4 % *versus* 82 %, $p < 0,0001$). Il est possible que cette différence reflète une implication plus importante du biologiste dans le suivi du traitement, ce qui constituerait une évolution positive. Mais elle peut aussi simplement n'être que la conséquence d'une motivation plus grande des biologistes à fournir l'information dans le cadre de l'étude. En effet, la lettre présentant les résultats de l'étude précédente qui accompagnait le questionnaire a pu contribuer à augmenter la motivation du biologiste à fournir les indications demandées.

Tableau 2

	2000	2003
Non indiqué	18,1 % (n = 539)	13,6 % (n = 333)
Indiqué	81,9 % (n = 2437)	86,4 % (n = 2119)

Indication du traitement AVK

Le Tableau 3 montre que l'indication du traitement par AVK a été fournie par les biologistes dans une proportion plus importante en 2003 qu'en 2000 : cette proportion est passée de 51 % en 2000 à 66,1 % en 2003 ($p < 0,0001$). On peut faire l'hypothèse que cette évolution témoigne d'une connaissance plus fréquente du biologiste de l'indication du traitement, signe de son implication plus grande dans le suivi, mais, comme précédemment, elle peut tout aussi bien n'être que le reflet d'une motivation plus grande à fournir cette information dans le questionnaire.

Il est notable que, lorsque l'indication est connue du biologiste, c'est dans la même proportion qu'en 2000 que ces indications sont en dehors des indications validées (12,1 % en 2003 *versus* 12 % en 2000). Comme en 2000, c'est dans une proportion relativement importante (28,1 % en 2003 *versus*

27 % en 2000) que les éléments fournis par le biologiste n'ont pas permis de déterminer si l'indication du traitement par AVK était ou non une des indications officielles de ces médicaments.

Tableau 3

	2000	2003
Question mal comprise	n = 33	n = 69
Inconnue	48 % (n = 1428)	31,1 % (n = 762)
Connue	51 % (n = 1515)	66,1 % (n = 1621)
Pas assez d'éléments pour conclure	27,0 %	28,1 %
Dans les indications	60,0 %	59,8 %
En dehors des indications	12,0 %	12,1 %

Ces résultats sur les indications des traitements par AVK, en particulier le pourcentage de patients recevant un traitement en dehors des indications, doivent certainement être considérés avec prudence compte tenu qu'ils n'émanent pas des prescripteurs eux-mêmes.

Résultat des déterminations d'INR

La répartition des résultats d'INR (Tableau 4) montre une valeur médiane d'INR proche en 2003 de celle qu'elle était en 2000 (2,5 en 2003 versus 2,6 en 2000). Les effectifs importants de patients dans cette étude rendent cependant la modeste différence entre les valeurs moyennes d'INR significative au plan statistique (p = 0,0003). Cette différence est issue d'une légère augmentation du pourcentage des valeurs d'INR < 3 (70,2 % en 2003 versus 65,6 % en 2000) et d'une légère diminution du pourcentage des valeurs d'INR > 4,5 (4,7 % en 2003 versus 6,7 % en 2000). En 2003 les valeurs d'INR > 5 représentent 2,8 % des résultats.

Tableau 4

	2000	2003
	n = 2860 médiane = 2,6 (1 à 13,7)	n = 2452 médiane = 2,5 (0,9 à 15,6)
INR <2	22,1 %	23,5 %
2 < INR < 3	43,5 %	46,7 %
3 < INR < 4,5	27,7 %	25,1 %
4,5 < INR < 5	2,4 %	1,9 %
5 < INR < 9	3,9 %	2,5 %
9 < INR	0,4%	0,3 %

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : facteurs de risque

Enquête menée avec les Services de Neurochirurgie français par l'Association des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Lors d'une étude précédente, également menée par le réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance à la demande de l'Afssaps, les accidents hémorragiques accompagnant un traitement par anticoagulant se sont révélés être les premières causes d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux dans les services de médecine des hôpitaux publics de notre pays (13% de ces hospitalisations, soit 0,41% des 3.137 entrées analysées).

Les hémorragies du système nerveux central sont les complications les plus graves du traitement anticoagulant. C'est pourquoi, le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance a réalisé la présente étude pour quantifier le nombre de patients atteints d'hémorragie cérébro-méningée ou médullaire associée à un traitement anticoagulant par antivitamine K et hospitalisés dans les services de neurochirurgie des hôpitaux publics métropolitains.

Sur des périodes de 15 jours, réparties du 19 septembre au 17 décembre 2000, les hospitalisations de 40 services de neurochirurgie ont toutes été répertoriées grâce à la collaboration des médecins, des infirmières et des secrétaires de ces services. Ainsi, environ 4700 admissions ont pu être enregistrées comportant plus de 800 hémorragies du système nerveux central (soit 17% des entrants).
Près de 8% de ces hémorragies concernaient des patients traités par antivitamine K.

Les experts n'ont pas jugé possible de reproduire l'étude en 2003 en raison de l'évolution de la prise en charge des accidents vasculaires hémorragiques et du développement de nouvelles techniques d'imagerie.

Afssaps - 2000

Une tendance similaire à la réduction du pourcentage des valeurs trop élevées d'INR, accompagnée d'une augmentation des valeurs d'INR insuffisantes est observée chez les patients en phase de suivi thérapeutique, et de façon atténuée chez les patients en phase d'équilibration (Tableau 6).

En dépit de l'amélioration du pourcentage de patients en phase de suivi dont l'INR est dans la zone cible qui passe à 48,5 % (versus 44,4 % en 2000), il demeure que plus de 50 % des patients continuent à ne pas avoir un traitement correctement équilibré.

Tableau 6

	2000	2003
Equilibration	n = 180	n = 195
INR dans la zone cible	36,7 %	37,4 %
INR trop bas	35,6 %	37,4 %
INR trop élevé	27,8 %	25,1 %
Suivi	n = 509	n = 565
INR dans la zone cible	44,4 %	48,5 %
INR trop bas	21,8 %	26,7 %
INR trop élevé	33,8 %	24,8 %

Délais entre examens

Les résultats concernant les délais entre deux examens, chez les patients pour lesquels existait un examen antérieur à celui réalisé pendant la période de l'étude (Tableau 7), montrent des résultats similaires à ceux déjà observés lors de la première étude, sans que l'on puisse objectiver d'amélioration particulière ($p = 0,10$). 50 % des patients en phase d'équilibration ont un espacement entre deux mesures supérieur à 6 jours, tandis que 25 % ont un espacement supérieur à 9 jours. Ces délais entre deux examens sont plus longs que ceux qui sont recommandés chez les patients en phase d'équilibration (2 à 4 jours). Chez les patients en phase de suivi thérapeutique, la médiane du délai entre deux examens est correcte (21 jours), mais il demeure quand même un quart des patients chez lesquels le délai entre deux examens est supérieur à un mois, ce qui constitue une durée trop importante au regard des recommandations qui demandent que les délais entre deux examens n'excèdent pas un mois, et ce même en phase de suivi. Toutefois, il ne peut pas être exclu que certains patients aient fait réaliser leur mesure d'INR dans plusieurs laboratoires, hypothèse que la méthodologie utilisée dans cette étude ne permet pas de discuter plus avant.

Tableau 7

	2000	2003
Equilibration	n = 430	n = 363
Médiane [25ème %; 75ème %]	5 [3 ; 8]	6 [3 ; 9]
Suivi	n = 2142	n = 1780
Médiane [25ème %; 75ème %]	19 [9 ; 31]	21 [10 ; 31]

Des conclusions similaires peuvent être formulées lorsque l'on analyse les résultats concernant les délais entre deux examens en fonction de la valeur de l'INR précédent (Tableau 8). Lorsque l'INR précédent est compris dans la zone thérapeutique (entre 2 et 4,5), la valeur de 20 jours peut constituer un délai correct, mais 25 % des patients ont un délai entre deux examens supérieur à 1 mois. En revanche, lorsque l'INR précédent est à l'extérieur de la zone thérapeutique, même si les délais sont raccourcis, ils demeurent excessifs (10 jours lorsque la valeur de l'INR précédent est inférieur à 2, et 7 jours lorsque la valeur de l'INR précédent est supérieur à 4,5). Ce caractère excessif est accentué par le fait que 25 % de ces patients ont un délai entre 2 examens supérieur à 3 semaines (24 jours chez les patients dont l'INR précédent est inférieur à 2, 21 jours lorsque la valeur de l'INR précédent est supérieur à 4,5).

Tableau 8

	2000	2003
INR < 2	n = 645	n = 510
médiane [25ème %; 75ème %]	11 [6 ; 26]	10 [5 ; 24]
INR 2 à 4,5	n = 1382	n = 1615
Médiane [25ème %; 75ème %]	18 ([7 ; 30])	20 [10 ; 31]
INR 4,5	n = 174	n = 109
Médiane [25ème %; 75ème %]	7 [4 ; 15]	7 [4 ; 21]

Conclusions

La comparaison des résultats de cette étude avec ceux obtenus en 2000 suggère une implication plus grande des biologistes dans le suivi des patients traités par un médicament antivitamine K. Ils sont ainsi plus nombreux qu'en 2000 à pouvoir fournir l'indication pour laquelle le médicament a été prescrit, de même que le nom de la spécialité utilisée par les patients. Il s'agit d'une tendance utile et qu'il convient d'encourager même s'il reste toutefois difficile d'affirmer la réalité de cette amélioration de l'implication des biologistes, dans la mesure où ces résultats pourraient aussi ne refléter qu'une motivation plus grande à fournir ces renseignements dans le cadre de l'étude.

Les résultats concernant la valeur des INR suggèrent une réduction du pourcentage des INR excessifs exposant à un risque hémorragique, accompagnée d'une augmentation des INR correctement situés dans la zone cible. Cette tendance favorable est néanmoins également accompagnée d'une augmentation du pourcentage des valeurs insuffisantes. Il faut aussi souligner que, bien que statistiquement significatives, les variations par rapport aux résultats obtenus en 2000 sont modestes. Il y a toujours plus de 50 % des patients pour lesquels l'INR est à l'extérieur de leur zone cible, et il demeure 28,2 % des patients pour lesquels l'INR est en dehors de toute zone thérapeutique, sans que ce pourcentage montre de variation notable par rapport à 2000 (28,8 %).

Les résultats concernant la périodicité des examens ne montrent pas d'amélioration par rapport à la précédente étude : en particulier les délais entre deux examens chez les patients en phase d'équilibration restent excessifs (supérieur à 6 jours pour la moitié des patients, et supérieur à 9 jours pour un quart d'entre eux).

Annexe 2

NOTE D'INFORMATION N° 02/10

ATTENTION AUX CONFUSIONS

LIEES A LA SIMILITUDE DE FORME DES COMPRIMES

RISQUE DE CONFUSION AVEC LA NOUVELLE FORME QUADRISECABLE DE PREVISCAN® 20 mg

L'AFSSAPS nous demande d'informer l'ensemble des professionnels de santé de l'Etablissement sur le risque de confusion lié à la nouvelle forme de comprimé quadrisécable en forme de trèfle de Préviscan® 20 mg (fluindione) commercialisée depuis novembre 2009 avec d'autres médicaments ayant des comprimés de forme semblable dont notamment le Lisinopril EG 20 mg®.

Nous détenons sur le CHU de Nancy ces 2 spécialités.

Vous pouvez consulter le message en cliquant sur le lien suivant :

http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-de-presse/Risque-de-confusion-entre-comprimes-de-Previscan-20-mg-et-de-Lisinopril-EG-20-mg-communique

Nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire et nous vous remercions de votre compréhension.

I. MAY

Annexe 3

GESTION DU PATIENT SOUS AVK : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Etes-vous :

☐ Pharmacien assistant

☐ Pharmacien titulaire

Code postal de l officine : ☐

Distance entre l officine et l hôpital Rangueil : ☐ Kms

Nombre de pharmaciens exerçant dans l officine : ☐

Age : ☐

1. Quelle est votre estimation du nombre de patients sous AVK se présentant dans votre officine ? ☐

2. Au cours du dernier mois, avez-vous indiqué aux patients auxquels vous délivrez des AVK, des précautions ? (Plusieurs réponses possibles)

☐ Alimentaires

☐ Médicamenteuses (heure de prise, oubli de prise, interactions …)

☐ Pour la pratique sportive

☐ Si apparition de signes généraux (fièvre, douleurs)

☐ En cas de soins dentaires ou de geste chirurgical programmés

☐ Autres

3. Au cours du dernier mois, avez vous interrogé des patients sous AVK sur ? (Plusieurs réponses possibles)

☐ L'indication du traitement

☐ L'ancienneté et la durée du traitement

☐ L'existence d'autres traitements (sur prescription ou en automédication)

☐ Le dernier INR, l'intervalle entre deux INR

☐ L'INR cible de son traitement

☐ Le taux de prothrombine cible (TP = temps de Quick en %)

☐ Autres

4. Au cours du dernier mois, un patient sous AVK vous a-t-il informé ? (Plusieurs réponses possibles)

☐ De ses résultats INR

☐ De la survenue d'effets indésirables dus aux AVK

☐ D'une modification de dose

☐ De l'arrêt du traitement

☐ D'une hospitalisation

☐ De rien

☐ Autres

5. Connaissez-vous l'existence de la Clinique des anticoagulants (CAC) au sein de l'hôpital Rangueil, chargée de l'éducation et du suivi des patients ?

☐ Oui

☐ Non

6. Avez-vous déjà été confronté à un patient sous AVK présentant un traitement déséquilibré (sous-dosage, surdosage +/- situation hémorragique) ?

☐ Oui

☐ Non

7. Si oui, à quelle fréquence ?

☐ Au moins une fois par mois

☐ Au moins une fois par an

☐ Au moins une fois dans ma carrière

☐ Jamais

8. Qui avez-vous contacté ou qui contacteriez-vous dans cette hypothèse ? (Plusieurs réponses possibles)

☐ La CAC

☐ Un médecin hospitalier

☐ Le médecin traitant

☐ Le centre régulateur des urgences

☐ Un angiologue de ville

☐ Personne, vous adaptez vous-même le traitement

9. Lorsque vous délivrez à un patient un médicament contenant de l'aspirine ou un anti-inflammatoire ou du miconazole ou un antibiotique, lui demandez-vous s'il est sous AVK ?

☐ Toujours

☐ Le plus souvent

☐ Parfois

☐ Jamais

10. A l'inverse, quelle conduite adoptez-vous lors de la délivrance de médicaments (sur ordonnance ou en automédication) à un patient que vous savez sous AVK ? (Plusieurs réponses possibles)

☐ Vérification de l'absence d'interaction avant délivrance

☐ Appel au médecin traitant avant délivrance

☐ Refus de délivrer un autre médicament que l'AVK

☐ Délivrance mais le patient doit surveiller l'apparition d'éventuels signes cliniques

☐ Délivrance identique à un patient non sous AVK

☐ Délivrance mais le patient doit contrôler l'INR après la prise d'un nouveau médicament

11. Votre logiciel informatique intègre-t-il le dossier pharmaceutique ?

☐ Oui

☐ Non

12. Ce dossier pharmaceutique vous permet-il d'éviter (ou de corriger) des interactions médicamenteuses incluant un AVK ?

☐ Souvent

☐ Parfois

☐ Jamais

13. Distribuez-vous un carnet de suivi à vos patients ?

☐ A tous

☐ A la plupart

☐ A quelques un

☐ A aucun

14. Savez-vous comment vous le procurer ?

☐ Oui

☐ Non

15. Selon vous, le risque hémorragique d'un patient mis sous AVK suite à une phlébite, une embolie pulmonaire ou une valvulopathie, est-il supérieur au risque de récidive ou de décès sans traitement AVK ?

☐ Oui

☐ Non

16. Estimez-vous être bien informé par les autorités sanitaires sur les médicaments AVK ?

☐ Tout à fait

☐ Plutôt

☐ Pas du tout

☐ Peu

17. Quelles sont vos sources d'information sur les AVK ? (Plusieurs réponses possibles)

☐ Haute Autorité de Santé (HAS)

☐ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)

☐ Laboratoires

☐ Caisse d'assurance maladie (CAMFS)

☐ Formation pharmaceutique continue

☐ Autres

18. Reçues par ?

☐ Lettre

☐ Voie de presse médicale

☐ Brochure

☐ Sites Internet

☐ Autres

19. Quelle est selon vous la source d'information la plus utile à un patient sous AVK ?

☐ Vos recommandations personnalisées

☐ Les recommandations des autres professionnels de santé

☐ Le carnet de suivi

☐ Les notices des médicaments

☐ Autre

20. Compte tenu des dangers des AVK, quelles suggestions pourraient améliorer la sécurité des patients ? (Plusieurs réponses possibles)

☐ Développement des relations entre professionnels de santé en pratique de ville

☐ Constitution d'un réseau organisé de suivi du patient ville/hôpital

☐ Formation du personnel officinal pour une éducation thérapeutique en ville

☐ Création d'un numéro d'appel 24h/24 pour patients et professionnels de santé

☐ Systématisation du carnet de suivi

☐ Remise et explication de documentation au patient

☐ Autre

21. Souhaiteriez-vous participer en tant qu'éducateur à des séances d'éducation thérapeutique ?

☐ Oui

☐ Non

22. Si oui, sous quelle forme ? (Plusieurs réponses possibles)

☐ Séances d'éducation collective en milieu hospitalier

☐ Séances d'éducation collective au sein d'un réseau de santé de proximité

☐ Séances d'éducation individuelle dans votre officine

☐ Autres

Remarques, Suggestions, Commentaires ?

MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION

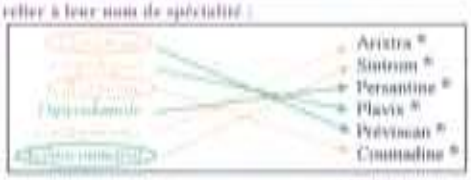
Annexe 4

Les Anti-vitamines K (AVK) :
Et vous, en pratique ? Que savez-vous ?

Rose I.S. Taguim-Tabodo H. Tanguy C. Emery A. Lecoq K. Le Hoff M.
CHU Hôtel Dieu, service Pharmacie - CRIM, 2 rue de l'Hôtel Dieu, 35033 Rennes Cedex

1- Entourer les DCI qui sont des AVK et les relier à leur nom de spécialité :

Flunidione — Aristra ®
Clopidogrel — Sintrom ®
Warfarine — Persantine ®
Dipyridamole — Plavix ®
Fondaparinux — Préviscan ®
Acénocoumarol — Coumadine ®



Aucune erreur : 27 %

APHO : 50 %

		Réponses correctes	Taux bonnes réponses	APHO
2- Instauration du traitement :				
- L'effet est obtenu plus rapidement avec une dose de charge	OUI / NON	NON		
- Pour les spécialités courantes, débuter à la posologie de 1 comprimé par jour chez l'adulte « normal »	OUI / NON	OUI		
- Chez l'enfant, calculer la dose en fonction du poids	OUI / NON	OUI		
- Chez la personne âgée et/ou l'insuffisant rénal, calculer la dose avec la formule suivante dose (mg) = Clairance créat. (ml/min) X 1,25/poids	OUI / NON	NON		
3- Quel(s) examen(s) biologique(s) permet(tent) de vérifier l'efficacité d'un traitement AVK ?				
- INR	OUI / NON	OUI		
- Activité anti Xa	OUI / NON	NON		
- TCA	OUI / NON	NON		
4- Quand faire le premier dosage ?				
- 12 heures après la première prise	OUI / NON	NON		
- 48 heures après la première prise	OUI / NON	OUI		
- 1 semaine après la première prise	OUI / NON	NON		
5- A quel moment de la journée prendre le traitement ?				
- Le matin	OUI / NON	NON		
- A distance des autres médicaments, en milieu d'après midi	OUI / NON	NON		
- Le soir	OUI / NON	OUI		
- En dehors des repas	OUI / NON	NON		
- Au cours d'un repas	OUI / NON	NON		
- Indifféremment	OUI / NON	OUI		
6- Citez 5 signes de surdosages ?		4-5 signes	11,5 %	27%
Hématomes, saignements (nez, gencives, urines, crachats…), fatigue, anémie, malaise, INR trop élevé		2-3 signes		
		0-1 signe	23,0 %	19%
7- Citer 5 aliments pouvant modifier l'efficacité du traitement ?		4-5 aliments	4,0 %	13%
Choux, laitue, épinard, tomate, huile de colza, foie, abats		2-3 aliments		
		0-1 aliment		
8- Un patient prend habituellement 1 comprimé à 21 heures le soir. Il se présente à la pharmacie à 9 heures le lendemain matin ; il a oublié sa dernière prise. Que doit il faire ?				
- Prendre immédiatement un comprimé	OUI / NON	NON		
- Prendre 2 comprimés ce soir pour rattraper	OUI / NON	NON		
- Laisser passer cet oubli, ne pas oublier la prise suivante	OUI / NON	OUI		
- Faire un dosage de toute urgence	OUI / NON	NON		
9- Un patient inconnu se présente avec un INR à 2,5 et une prescription de 1,5 comprimés une fois par jour d'un AVK :				
- Se contenter de délivrer	OUI / NON	NON		
- Demander les précédents INR	OUI / NON	OUI		
- Demander la pathologie	OUI / NON	OUI		
- Demander s'il s'agit d'une nouvelle prescription	OUI / NON	OUI		
- Demander poids, âge et clairance de la créatinine	OUI / NON	NON		
10- Suite à une embolie pulmonaire, une jeune femme est sous AVK. Elle suit une contraception orale mais envisage une grossesse.				
- Elle arrête son contraceptif uniquement	OUI / NON	NON		
- Elle arrête le contraceptif et son AVK	OUI / NON	NON		
- Elle doit prendre de l'*acide folique*	OUI / NON	OUI		
11- Une femme sous AVK désire prendre de l'*ibuprofène* pour ses règles douloureuses.				
- Elle arrête son AVK pendant ses règles	OUI / NON	NON		
- Elle prend l'*ibuprofène* et son AVK pendant quelques jours	OUI / NON	NON		
- Elle prend un autre antalgique	OUI / NON	OUI		

Certaines situations restent mal maîtrisées par les patients comme par les professionnels de santé.

Annexe 5

Évaluation de la mise en place d'un relais de prise en charge pharmaceutique hôpital-ville: exemple des éducations thérapeutiques aux AVK

LECOINTRE R, COMBE C, VEYRE M.C, Service de pharmacie, CHU de St-Etienne

Introduction

Participation active du patient à son traitement
Efficacité thérapeutique

≠

Mauvaise observance des médicaments
Iatrogénie médicamenteuse

Objectifs:

Évaluation de l'impact des informations transmises lors des éducations thérapeutiques pour les patients traités par AVK.

Matériels et méthodes:

Éducation thérapeutique réalisée au « lit du malade » sur les AVK.

→ Prise de contact avec l'officine du patient

↓ Accord de participation de l'officinale

↓ Envoi d'un compte rendu + lettre explicative de la démarche + questionnaire type d'évaluation.

← Retour du questionnaire à la pharmacie de l'hôpital

Résultats :

Au total, 22 officines ont été contactées.
NR= Non Renseigné

	Oui	NR
« Souhaitez-vous être informé ? »	10	0
« Avez-vous eu connaissance de cette activité ? »	4	0
« Pensez-vous que cette initiative puisse apporter une aide au malade ? »	9	1
« Le patient se souvient-il de l'éducation ? »	9	1
« Une ré explication a-t-elle été nécessaire ? »	6	0
« Etes vous satisfait de cette initiative ? »	9	1

	Réponse spontanée	Relance téléphonique	
		Réponse	Absence de réponse
Total	5	5	12

		Oui	Non
« Quels sont les items retenus par le patient ? »	Rôle	6	4
	Alimentation	6	4
	Auto médication	5	5
	Signes de surdosage	4	6

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'éducation thérapeutique est une activité existant déjà dans certains établissements hospitaliers.
Mais, l'originalité de notre démarche a été de mettre en place une continuité dans la prise en charge pharmaceutique des patients dès la sortie de l'hôpital.
Ce relais ville-hôpital s'inscrit parfaitement dans l'actualité pharmaceutique avec le développement du dossier pharmaceutique au niveau des officines.

BIBLIOGRAPHIE

Ressources internet :

1. Celtipharm (consulté le 11 décembre 2009). *Les médicaments antivitamines K (AVK) : Nouveau carnet AVK - Vous et votre traitement anticoagulant par AVK.* http://www.celtipharm.com/tabid/173/itemid/8340/Les-mdicaments-antivitamine-K-AVK--Nouveau-car.aspx

2. Dictionnaires et encyclopédies sur « Academic » (consulté le 21 janvier 2010). *Coagulation sanguine.* http://fr.academic.ru/dic.nsf/frwiki/385548#Inhibiteurs_de_la_coagulation

3. Centre universitaire hospitalier de Besançon (consulté le 11 novembre 2009).*Anti-coagulants : principes et règles d'utilisation des anti-vitamines K (AVK).* http://www.besancon-cardio.org/cours/55-anticoagulants-avk.php

4. Association AVK control (consulté le 10 mars 2010). *AVK control'.* http://www.avkcontrol.com/

5. Afssaps (consulté le 16 décembre 2009).Dossier thématique : *Médicaments antivitamine K (AVK) et prévention de la iatrogénie médicamenteuse*. http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Medicaments-antivitamine-K-AVK-et-prevention-de-la-iatrogenie-medicamenteuse/(offset)/0

6. Afsspas (consulté le 18 juin 2010). *Les matinées avec la presse*. http://www.afssaps.sante.fr/htm/1/pharmaco/cr-pv-080301.pdf

7. Vidal recos (consulté le 5 septembre 2009). *L'essentiel sur les recommandations thérapeutiques.* http://www.vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1511&titre=Traitement_par_AVK

8. Urgences-online (consulté le 3 octobre 2009). *Surdosage en AVK*. http://www.urgences-serveur.fr/Surdosage-en-AVK,1184.html

9. MediWiki (consulté le 9 aout 2009). *Anti vitamine K (AVK)*. http://www.mediwiki.fr/AVK.

10. Collège PACA de Médecine d'Urgence (consulté le 2 septembre 2009). *Accidents des AVK aux urgences : Vitamine K ou PPSB.* http://www.copacamu.org/spip.php?article239

11. Afssaps (consulté le 12 juillet 2010). *Info de sécurité*. http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Risque-de-confusion-entre-comprimes-de-Previscan-20-mg-et-de-Lisinopril-EG-20-mg-Communique

12. Granted- réseau thrombose Grenoble (consulté le 2 septembre 2009). *Vous êtes sous traitement anticoagulant ?* http://granted.ujf-grenoble.fr/public/QuizzAVK.pdf

13. Formathon (consulté le 2 décembre 2009). AVK : *Indications - Initiation et surveillance du traitement - Problématique du sujet âgé.* http://formathon.fr/fr/spip.php?article44

14. MASEF : Médecin Auteurs de Sharewares et Freewares (consulté le 2 février 2010). *Vous n'AVK*. http://www.masef.com/non-medecins2/vousnavk.htm

15. GENTRIC Armelle (consulté le 6 janvier 2010). *Les AVK chez la personne âgée*. http://www.sgoc.fr/DESC/2008/Rennes/Pr%20A%20Gentric%20-%20Maniement%20des%20AVK%20-%2004%2003%2008.pdf

16. Ammppu (consulté le 3 janvier 2010). *Sécurité de prescription des AVK.* http://www.ammppu.org/abstract/avk_audit.pdf

17. PIQUET Pascal (consulté le 13 novembre 2009). *Utilisation des HBPM et des AVK en pédiatrie.* http://site.geht.org/UserFiles/file/hemostase/HBPMetAVKenP.doc

18. Société Française de Médecine Vasculaire (consulté le 2 février 2010). *Carnet AVK : vous et votre traitement anticoagulant.* http://www.sfmv.fr/?mod=editeur_contenu&act=view&ID=922&rub=1&cat=Carnet+AVK&scat=&archives=0

19. Pharmacorama (consulté le 2 février 2010). *AVK et fibrillation auriculaire*. http://www.pharmacorama.com/ezine/lupourvous85.php

20. HAS (consulté le 2 mars 2010). *Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez des patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier*. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/rendez-vous_de_la_has__conduite_a_tenir_au_cours_de_surdosages_symptomatiques_ou_non_symptomatiques_des_antivitamines_k__-_p_sie.pdf

21. ZANDECKI Marc (consulté le 16 janvier 2010). *Pharmacologie des AVK*. http://www.med.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/PATHOL2007/HEMOST/h24avk.pdf

22. Dr Sylvie CAIRON, Dr Bruno CORDON, Dr Françoise GARDEY, Dr Georges LANCE, Dr Stéphanie MARTINEL, Dr Hélène MULLER, médecins vasculaires (consulté le 3 mars 2010). *Situations particulières et AVK*. http://www.macirculation.com/Situations-particulieres-et-AVK_a140.html

23. ARH Bretagne (consulté le13 novembre 2009). *Critères de chois des AVK, relais entre eux, arrêt.* http://www.parhtage.sante.fr/re7/bre/doc.nsf/VDoc/759B84461FE73ACBC125753D004B6D59/$FILE/C12_Criteres%20de%20choix-Relais-Arr%C3%AAt_Groupe%20Regional_2008.pdf

24. Réseau thrombose Picardie Côte d'Opale (consulté le 2 novembre 2009). *Education du patient sous AVK*. http://www.thrombose-picardie.com/tctopic00010250.html

25. S.A coopérative Giphar (consulté le 16 décembre 2009). *Ce que vous devez savoir si vous prenez des anticoagulants (ou antivitamines K = AVK).* http://www.pharmaciengiphar.com/article425.html

26. Santé log (consulté le 3 févier 2010). *Hospitalisation, AVK et effets indésirables*. http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-hospitalisation,-avk-et-effets-indesirables_340.htm

27. DROUET Ludovic (consulté le 3 mars 2010). *Surveillance des patients sous AVK, les laboratoires s'impliquent*. http://www.springerlink.com/content/jj2421966781482u/

28. Aficct (consulté le 23 janvier 2010). *Amélioration de l'éducation aux AVK et le monitorage de l'anticoagulation par le patient : des enjeux très important en terme e santépublique.* http://www.aficct.org/congres/abstracts_2008/Clermont_ferrand_anticoagulation.htm

29. GAUME Marie, BRUHAT Corrine, LAGARCE Laurence, LAINE-CESSAC Pascale (consulté le 6 janvier 2010). *Bilan des accidents hémorragiques liés à un surdosage en AVK, notifiés au CRPV d'Angers*. http://www.apho.fr/posters/59/9.html

30. Afssaps (consulté le 15 janvier 2010). *Mise au point sur les AVK : principales infirmations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé.* http://catalogue.iugm.qc.ca/GEIDEFile/24449.PDF?Archive=103162492134&File=24449_PDF

31. Service de médecine vasculaire de l'hôpital Européen George Pompidou (consulté le 16 janvier 2010). *Mesure de l'INR et surveillance du traitement anticoagulant.* http://www.sdbio.fr/html/modules.php?op=modload&name=News&file=article&sid=1038

32. Centre universitaire hospitalier d'Angers (consulté le 11 novembre 2009). *Surveillance biologique d'un traitement par AVK.* http://www.med.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/PATHOL2007/HEMOST/h45survavk.htm

33. Granted : Réseau Thrombose Grenoble (consulté le 11 novembre 2009*). AVK-grossesse et allaitement.* http://granted.ujf-grenoble.fr/referentiels/AVKgrossesse.pdf

34. CHARNIOT Jean-Christophe (consulté le 7 octobre 2009). *Cardiologie.* http://books.google.fr/books?id=WS6KVmNpgWQC&pg=PA235&lpg=PA235&dq=avk&source=bl&ots=MvpueLwLOa&sig=0VKk3S928P4HKazzqkXbBTZm11Y&hl=fr&ei=4VBfSvbBHZjMjAezibGxAQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4

35. ENNEZAT Vladimir (consulté le 12 décembre 2009). *Médicaments et grossesse.* http://medecine.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/mod-transv/module11/item171/medicaments-grossesse.pdf

36. Afssaps (consulté le 13 novembre 2009). *Mise au point sur le bon usage des médicaments AVK.* http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/147b59bd787c6cf78270f12cadbfdfa3.pdf

37. BAILLE Noël (consulté le 2 févirer 2010). *Gestion des AVK.* http://www.ammppu.org/abstract/m_thrombo_embolique_090331/avk_gestion_des_090331.pdf

38. Université de Bordeaux (consulté le 11 novembre 2009).*Anti-coagulants- anti-vitamines K.* http://www.respir.com/doc/abonne/base/AnticoagAVK.asp

39. I-med - Observatoire des technologies et des systèmes d'information de santé (consulté le 8 janvier 2010). *Dossier pharmaceutique : le cap des 4 millions de DP en ligne est franchi.* http://www.i-med.fr/spip.php?article270

40. QUENEAU Patrice (consulté le 6 janvier 2010*). L'automédication, source d'accidents ? Réflexions et recommandations pour des mesures préventives*. http://www.jle.com/e-docs/00/04/3D/87/article.md

41. Afssaps (consulté le 2 février 2010). *Questionnaire sur les AVK*. www.chu-rennes.fr/sections/professionnels_de_sa/crim/recherche_et_autres/recherche_par_mots-c/downloadFile/FichierJoint_14/Resultats_Post_APHO_Les_anti-vitamines_K_AVK___Et_vous_en_pratique___Que_savez-vous__.pdf?nocache=1218195747.21

42. CHU Saint Etienne (consulté le 3 février 2010). *Evaluation de la mise en place d'un relais de prise en charge pharmaceutique hôpital-ville : exemple des éducations thérapeutiques aux AVK.* http://adiph.org/sfpc/saint_malo_2008/posters_saint_malo/AQT85.pdf

43. ARH Bretagne (consulté le 12 janvier 2010). *AVK synthèse*. http://www.parhtage.sante.fr/re7/bre/doc.nsf/VDoc/C08CCE26AF758A86C125753D004B62BE/$FILE/AVK%20Synth%C3%A8se.pdf

44. Stago (consulté le 11 septembre 2009). *Qu'est-ce que l'hémostase ?* http://www.stago.fr/fr/asp/QuidHemostase.asp

45. GURET P. (consulter le 6 décembre 2009). *Dispositifs d'auto surveillance de l'INR : où en sommes-nous ?* http://www.symposiumbelleile2009.org/BelleIle/4AM/4-Gueret.pdf

46. Granted Réseau Thrombose Grenoble (consulté le 2 févier 2010). *La maladie thrombo-embolique.* http://granted.ujf-grenoble.fr/carnetweb.pdf

47. Centre chirurgical Marie Lannelongue (consulté le 31 janvier 2010). *Utilisation des HBPM et des AVK en pédiatrie*. http://site.geht.org/UserFiles/file/hemostase/HBPMetAVKenP.doc

48. Université d'Angers (consulté le 2 février 2010). *La carboxylation*. http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/2ModifPOSTtraduc/7Carboxylation/1Carboxylation.htm

49. WORDPRESS (consulté le 12 décembre 2009). *Pharmacologie des antivitamines K*. http://tenma123.files.wordpress.com/2008/10/22-pharmacologie-des-antivitamines-k.pdf

50. Afssaps (consulté le 12 décembre 2009). *Etudes et enquêtes sur les AVK*. http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Etudes-et-enquetes-sur-les-AVK/(offset)/2

51. Hôpital d'Albi (consulté le 3 Janvier 2010). *Recommandations de prescription des AVK*. http://geriatrie-albi.com/guideAVK.PDF

52. Laboratories d'analyses médicales Ketter thill (consulté le 1 novembre 2009). *Suivi des patients sous AVK.* http://www.laboratoire.lu/fileadmin/media/telechargement/ketterthill/A4_Francais.pdf

53. HAS (consulté le 12 décembre 2009). *Commission d'évaluation des produits et prestations*. http://www.automesure.com/library/pdf/coaguchek-has-2008.pdf

54. Pharmaco médicale (consulté le 4 septembre 2009). *Hémostase : Antagonistes de la vitamine K.* http://www.pharmacomedicale.org/site/template/FicheComplete.aspx?id=1414&fi=0

55. http://grangeblanche.com/tag/avk/page/3/

56. POSTEL-VINAY, N., (consulté le 11 novembre 2009). *Dispositifs d'automesure de la coagulation.* http://www.automesure.com/Pages/avk-achat.htm

57. HAS (consulté le 2 février 2010). *Surdosages en AVK : situations à risque et accidents hémorragiques*. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf

58. Cespharm (consulté le 4 Mars 2010*). Enquête : utilisation du carnet de suivi des traitements par AVK.* http://www.cespharm.fr/fr/content/.../resultats-enquete-avk.pdf

59. Université de Montréal (consulté le 2 janvier 2010).*Cibles des médicaments antithrombotiques.* http://www.erudit.org/revue/ms/2006/v22/n10/013825ar.html?lang=es

Articles de périodiques :

60. PUNGIER, V., Preservision ou Previscan ?, *le moniteur des pharmacies*, 2010, n°2814, p.16.

61. SILVAN, F., Il s'agissait de faire le service après-vente de la loi HPST, *le moniteur des pharmacies*, 2009, n°2798, p.12.

62. PHILBET, T., Thé ou HPST, *le moniteur des pharmacies*, 2009, n°2797, p.3.

63. EVRARD, Y., Un outil de référence sur la relation « pharmacien- patient », *le quotidien du pharmacien*, 2010, n°2718, p.8.

64. MICAS, C., Une nouvelle rémunération pour de nouvelles missions, *le quotidien du pharmacien*, 2009, n°2704, P.4.

65. GUATEL, S., Comment parler à ma clientèle, *impact pharmacien*, 2009, n°231, p. 30-35.

66. SORRELL, C., Pharmacie de demain : le patient avant tout !, *alliance+contact*, 2010, n°171, p.17.

67. MICAS, C., Les nouvelles missions de la profession enfin reconnues, *le quotidien du pharmacien*, 2010, n°2714, p.10.

68. GAINZA, L., Compétence maximum !, *le pharmacien de France,* 2009, n° 1216, p.14-16.

69. MERCIER, A-L., La formation continue conventionnelle est au « JO », *le moniteur des pharmacies*, 2009, n° 2799, p.12.

70. MICAS, C., premières options pour une nouvelles rémunération, *le moniteur des pharmacies,* 2009, n° 2702, p.2.

71. ARCHIMEDE, L., Un outil clé, l'éducation thérapeutique, *le quotidien du pharmacien*, 2009, n°2702, p.10.

72. MICAS, C., Roselyne Bachelot : oui à un nouveau mode de rémunération, *le quotidien du pharmacien*, 2009, n°2696, p.4.

73. MICAS, C., les premier pas du pharmacien référent*, le quotidien du pharmacien*, 2009, n°2682, p.2-3.

74. VANDENDRIESSCHE, M., Le dossier pharmaceutique est entré dans les mentalités, *le quotidien du pharmacien*, 2009, n°2696, p.6.

Ouvrages :

75. SOUCCAR, T., CURTAY, J.-P., *Le nouveau guide des vitamines*, Paris, Seuil, 1999.

76. *Vidal.* Issy les Moulineaux, 2010.

77. VITAL DURAND, D., LE JEUNE, C., *Dorosz*. Paris, Maloine, 2010.

78. TALBERT, M., WILLOQUET, G., GERVAIS, R., *Le guide pharmaco clinique*. Paris, Wolters Kluwer, 2009, p.441-451.

79. BELON, J.-P., *Conseils à l'officine : Guide du suivi pharmaceutique*. Liège, Masson, 2003.

80. GIBELIN, P., *Education thérapeutique : application aux maladies cardiovasculaires*. Paris, BIEF, 2006.

81. SIMON, D., TRAYNARD, Y., BOURDILLON, F., GRIMALDI, A., *Education thérapeutique : prévention et maladies chroniques*. Issy les Moulineaux, MASSON, 2007.

82. RANTUCCI, M., *Le dialogue pharmacien-patient*. Rueil-Malmaison, Pro-Officina, 2008.

83. BAUDRANT, M., ROUPRET, J., TROUT, H., *Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient.* Paris, vol. 27, n°4, p.201-204.

84. IVERNOIS, J-F., GAGNAYRE, R., *Apprendre à éduquer le patient : approche pédagogique*. 3e ed. Paris : Maloine, Collection Education du patient, 2008.

85. RICHARD, C., LUSSIER, M-T., *La communication professionnelle en santé*. Saint-Laurent, ERPI, 2005.

86. SOUCCAR, T., CURTAY, J.-P., *Le nouveau guide des vitamines*, Paris, Seuil, 1999.

87. DOROSZ, P., *Vitamines, sels minéraux, oligo-éléments*, Paris, Maloine, 2004.

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 9 septembre 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Chloé HYEULLE

Sujet : IATROGENIE ET DISPENSATION DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K A L'OFFICINE

Jury :

Président : Mme Béatrice FAIVRE (Pharmacien, MCU-HDR)

Juges : M. Thomas LECOMPTE (Médecin, PU-PH, CHU-Brabois)
Mme Béatrice DEMORE (Pharmacien, MCU-PH CHU Brabois))
M. Gérald TROGNON (Pharmacien officinal)

Vu,

Nancy, le 28 juillet 2010

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

Béatrice FAIVRE

Vu et approuvé,

Nancy, le

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 30.07.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE
C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3356

N° d'identification :

TITRE

IATROGENIE ET DISPENSATION DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K A L'OFFICINE

Thèse soutenue le 9 Septembre 2010

Par HYEULLE Chloé

RESUME :

La **première partie** consiste en un bref rappel sur l'hémostase et la vitamine K, éléments indispensables à la coagulation.
Dans la **deuxième partie**, nous décrivons succinctement les antagonistes de la vitamine K.
Au travers de la **troisième partie** nous faisons le constat de l'importante iatrogénie liée à ces médicaments en annonçant quelques chiffres, en décrivant les principaux effets indésirables ainsi que leur gestion, puis nous rapportons les mesures entreprises et les perspectives envisagées pour s'y soustraire.
Le rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation de ces anticoagulants est au centre de la **quatrième partie** ; nous étudions les nombreuses possibilités qui s'ouvrent à lui pour améliorer la gestion des traitements AVK, le suivi et l'observance. L'activité du pharmacien d'officine ne se limite pas à la délivrance des médicaments sur prescription, mais elle veille au bon usage du médicament qui s'exerce par l'information et la prévention (au niveau de la pathologie et de la conduite d'une thérapeutique), ainsi que l'éducation et le suivi pharmaceutique du patient. La difficulté de cette fonction réside essentiellement dans la pondération et la qualité du conseil qui doit s'appuyer dans tous les cas sur les données scientifiques acquises à l'université et tout au long du parcourt professionnel. Il incombe au pharmacien d'exercer son activité à l'officine, dans sa qualité d'acteur d'une profession de santé, véritable partenaire du médecin.
Enfin, dans la **cinquième partie**, nous dressons les caractéristiques de l'anticoagulant idéal puis nous envisageons les différentes molécules innovantes, sur le marché ou en vue de l'être, susceptibles de remplacer les AVK ou au moins de les suppléer en matière d'anticoagulation pour terminer sur les stratégies thérapeutiques nouvelles.

MOTS CLES :

AVK	pharmacovigilance
Éducation thérapeutique	surveillance
INR	Automesure

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
		Expérimentale	☐
		Bibliographique	☒
		Thème	☐

Thème : 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
③– Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle