



HAL
open science

Les anticoagulants à l'officine : évolution des prescriptions, des évaluations, de la surveillance et des recommandations : rôle du pharmacien d'officine : vers une meilleure adéquation pathologie/molécule/patient

Anne Sophie Kluss

► To cite this version:

Anne Sophie Kluss. Les anticoagulants à l'officine : évolution des prescriptions, des évaluations, de la surveillance et des recommandations : rôle du pharmacien d'officine : vers une meilleure adéquation pathologie/molécule/patient. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297939

HAL Id: hal-03297939

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297939>

Submitted on 23 Jul 2021

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.



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-thesesexercice-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 DE LORRAINE 2019

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 septembre 2019, sur un sujet dédié à :

**Les anticoagulants à l'officine : évolution des prescriptions,
des évaluations, de la surveillance et des recommandations.
Rôle du pharmacien d'officine.
Vers une meilleure adéquation pathologie/molécule/patient.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Anne Sophie KLUSS

née le 22/10/1993 à Thionville (57)

Membres du Jury

Président : Mme le Professeur Béatrice FAIVRE, Professeur en Hématologie - Biologie Cellulaire,

Directeur : M. le Docteur Gérald TROGNON, Docteur en Pharmacie,
Pharmacien officinal.

Juges : M. le Docteur Julien PERRIN, MCU-PH Hématologie – Biologie Cellulaire

Mme le Docteur Isabelle GUELEN, Docteur en Pharmacie,
Pharmacien officinal.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référent dotation sur projet (DSP)

Responsabilités

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Michel JACQUE
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain MARSURA
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICKAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

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 mon président de thèse, Mme le Professeur Béatrice Faivre,

Pour l'honneur que vous me faites de diriger cette thèse ainsi que pour votre enseignement, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, M. le Docteur Gérald Trognon,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail ainsi que pour votre soutien et votre disponibilité du premier au dernier stage et encore maintenant. Merci pour votre enseignement tout au long de ces années et votre aide précieuse. Merci pour cette belle image de la profession que vous m'avez inculqué et vers laquelle j'essaierai de tendre tout au long de ma carrière. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mes juges,

M. Julien Perrin
Mme Isabelle GUELEN

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour le temps et l'intérêt que vous avez consacré à mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma mère, qui a toujours été là pour moi dans les bons et mauvais moments, je te dédie ce travail preuve de mon amour et de ma reconnaissance.

A mon père, tu n'auras pas pu voir l'aboutissement de ce travail mais tu seras toujours présent dans nos cœurs. Je te dédie ce travail, preuve de mon amour et de ma reconnaissance.

A mes grands-parents, Mina et Walter, vous serez à jamais dans mes pensées.

A ma meilleure amie, pour toutes ces années de joies et de galères. A tous ces bons souvenirs de notre vie étudiante ! Merci pour ton soutien sans failles et pour notre amitié.

A mon compagnon, pour ton soutien et ta présence.

A mes amis de fac, pour tous les souvenirs et les bons moments passés.

A l'équipe de la Pharmacie Lorraine à Fameck : Cathy Marx, Gérald Trognon, Gilles, Valérie, Véronique, Hakima et Clarisse pour m'avoir donné le goût de l'officine toujours dans la bonne humeur.

A l'équipe de la Pharmacie du Lion à Boulay : Elise, Bertrand, Cécile, Isa B, Isa T, Lolo, Nath, Sandrine, Vivi, et Samira pour votre soutien et pour rendre le travail agréab

Introduction.....	6
I. Les anticoagulants disponibles en ville.....	7
A. Données Pharmacologiques.....	7
1. Les Antagonistes de la Vitamine K (AVK).....	7
a) Indications, posologies et pharmacologie.....	7
b) Suivi biologique.....	11
c) Avantages et inconvénients.....	13
2. Les Anticoagulants Oraux directs (AOD).....	14
a) Indications, posologies et pharmacologie.....	14
b) Suivi biologique.....	23
c) Avantages et inconvénients.....	24
3. Les Héparines Non Fractionnées (HNF).....	25
a) Indications, posologies et pharmacologie.....	25
b) Suivi biologique.....	29
c) Avantages et inconvénients.....	31
4. Les Héparines à Bas Poids Moléculaire (HBPM).....	32
a) Indications, posologies et pharmacologie.....	32
b) Suivi biologique.....	37
c) Avantages et inconvénients.....	38
5. Arixtra® fondaparinux sodique.....	39
a) Indications, posologies et pharmacologie.....	39
b) Suivi biologique.....	42
c) Avantages et inconvénients.....	42
B. Evolution des évaluations et des ventes.....	43
1. Evolution de l'AMM et de l'évaluation depuis la mise sur le marché.....	43
a) Les antagonistes de la vitamine K (AVK).....	43
b) Les anticoagulants oraux directs.....	45
c) Les héparines non fractionnées.....	49
d) Les héparines à bas poids moléculaire.....	51
e) Arixtra® fondaparinux sodique.....	54
2. Evolution des ventes.....	55
a) Les anticoagulants par voie orale : AVK vs AOD.....	56
b) Les anticoagulants par voie injectable : HNF, HBPM, Arixtra®.....	58
II. Sécurité et iatrogénie des anticoagulants.....	60
1. Effets indésirables principaux.....	60
a) Le risque hémorragique.....	60
b) Les thrombopénies induites par les héparines (TIH).....	61
c) Cas particulier du Préviscan®, « l'exception française ».....	62
2. Suivi de pharmacovigilance.....	64

3.	Les mesures entreprises pour contrôler/ diminuer le risque	67
III.	Quel est l'anticoagulant idéal selon le profil du patient et sa pathologie ?.....	82
1.	Insuffisance rénale	83
a)	Héparines et dérivés	84
b)	AVK.....	86
c)	AOD.....	87
2.	Insuffisance hépatique	89
a)	Héparines et dérivés	92
b)	AVK.....	92
c)	AOD.....	93
3.	Contexte pédiatrique	94
a)	Voie injectable	95
b)	Voie orale.....	97
4.	Contexte gériatrique.....	99
a)	Héparines et dérivés.....	100
b)	AVK.....	102
c)	AOD.....	103
5.	Grossesse et allaitement.....	106
6.	Prothèses valvulaires.....	110
IV.	Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient anti coagulé	113
1.	Entretiens pharmaceutiques AVK et AOD	113
2.	Les réflexes au comptoir lors de la dispensation	115
a)	Antagonistes de la vitamine K	115
b)	Anticoagulants oraux directs.....	116
c)	Anticoagulants injectables	117
3.	Accompagnement du patient en cas de chirurgies/actes invasifs programmés	118
a)	Actes à risque hémorragique faible.....	118
b)	Actes risque hémorragique élevé.....	119
4.	Accompagnement du patient lors d'un relais entre 2 anticoagulants	121
a)	Relais entre voie orale et voie injectable	121
b)	Relais entre AVK et AOD	122
5.	Orientation en cas de surdosage / hémorragie en ambulatoire	125
a)	AVK.....	125
b)	AOD.....	126
c)	Héparines	127
6.	Le pharmacien adaptant les posologies : le modèle québécois.....	129
	Conclusion	134
	Bibliographie.....	136

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Mécanisme d'action des inhibiteurs du facteur IIa (source : OMeDIT centre).....	14
Figure 2 Mécanisme d'action des inhibiteurs du facteur Xa (source : OMeDIT centre).....	16
Figure 3 Mécanisme d'action de l'HNF (d'après besancon-cardio.org).....	26
Figure 4 Mécanisme d'action des HBPM (d'après besancon-cardio.org).....	33
Figure 5 Mécanisme d'action du fondaparinux sodique (d'après besancon-cardio.org).....	39
Figure 6 Ventes d'anticoagulants injectables (en millions de DDJ) pour la période 2001-2013 (source ANSM).....	56
Figure 7 Ventes d'anticoagulants injectables (en millions de DDJ) pour la période 2001-2013 (source ANSM).....	58
Figure 8 Coagucheck INRANGE (source : Roche).....	72
Figure 9 Coagucheck XS (source : Roche).....	72
Figure 10 Conditionnements externes et seringues d'Innohep (source : Léo pharma).....	81
Figure 11 Impact de l'insuffisance hépatique sur les facteurs de la coagulation (d'après la Revue Médicale Suisse).....	90
Figure 12 Impact de l'insuffisance hépatique sur la fibrinolyse (d'après la Revue Médicale Suisse).....	91
Figure 13 Adaptation des doses d'HNF en pédiatrie (d'après Réanimation 2001, volume 10).....	96
Figure 14 Ordonnance initiale d'anticoagulation au Québec page 1 (d'après Ordre des Pharmaciens et Collège des Médecins du Québec).....	131
Figure 15 Ordonnance initiale d'anticoagulation au Québec page 2 (d'après Ordre des Pharmaciens et Collège des Médecins du Québec).....	132

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I Adaptation des doses d'AVK.....	8
Tableau II Associations contre indiquées avec un traitement par AVK.....	11
Tableau III Associations déconseillées avec un traitement par AVK.....	11
Tableau IV Avantages et inconvénients des AVK.....	13
Tableau V Indications des différents dosages de PRADAXA®.....	15
Tableau VI Indication des différents dosages d'ELIQUIS® et de XARELTO®.....	16
Tableau VII Schémas posologiques des AOD.....	17
Tableau VIII Adaptations posologiques des AOD.....	18
Tableau IX Principales interactions médicamenteuses des AOD.....	21
Tableau X Indications, posologies et stratégies d'adaptation de l'edoxaban.....	22
Tableau XI Avantages et inconvénients des AOD.....	24
Tableau XII Indications, posologies et surveillance des HNF.....	27
Tableau XIII Interactions médicamenteuses selon les doses d'héparine.....	29
Tableau XIV Avantages et inconvénients des HNF.....	31
Tableau XV Spécialités d'HBPM disponibles sur le marché français en officine.....	32
Tableau XVI Indications, posologies et surveillance des HBPM en curatif.....	34
Tableau XVII Indications et posologies des HBPM en prophylaxie.....	35
Tableau XVIII Contre-indications absolues et relatives des HBPM selon le dosage.....	36
Tableau XIX Avantages et inconvénients des HBPM.....	38
Tableau XX Indications et posologies du fondaparinux.....	40
Tableau XXI Avantages et inconvénients du fondaparinux.....	42
Tableau XXII Evolution des indications des AVK.....	44
Tableau XXIII Evolution des indications des AOD.....	45
Tableau XXIV Evolution des indications des HBPM à visée prophylactique.....	51
Tableau XXV Evolution des indications des HBPM à visée curative.....	52
Tableau XXVI CHA2DS2-VASc.....	69
Tableau XXVII Fréquence des mesures d'INR lors de la mise en place d'une automesure.....	73
Tableau XXVIII Pharmacocinétique et nécessité d'ajustement des doses d'HBPM en cas d'IR.....	84
Tableau XXIX Pharmacocinétique et nécessité d'ajustement des doses d'AOD en cas d'IR.....	87
Tableau XXX Taux d'élimination hépatique des AOD.....	93
Tableau XXXI Adaptation des doses d'enoxyparine en pédiatrie (d'après Paediatrica erschienen, 2002 volume 15).....	97
Tableau XXXII Initiation d'un traitement par AVK en pédiatrie.....	98
Tableau XXXIII Initiation des AVK en pédiatrie (d'après Antithrombotic therapy in neonates and children, Chest 2012t).....	Erreur ! Le signet n'est pas défini.
Tableau XXXIV Adaptations des doses d'HNF chez le patient âgé (207).....	101
Tableau XXXV Adaptations des doses d'AVK chez le patient âgé (201).....	102
Tableau XXXVI Adaptation des doses d'héparines curatives durant la grossesse (214).....	107
Tableau XXXVII Doses d'HBPM en prophylaxie durant la grossesse (214).....	107
Tableau XXXVIII Délais d'arrêt et de reprise des héparines en péri-partum (216).....	109
Tableau XXXIX Conditions de rémunération des entretiens AVK et AOD (d'après Ameli.fr).....	114
Tableau XL Relai entre les différentes classes d'anticoagulants.....	124
Tableau XLI Mesures correctrices à mettre en œuvre en cas de surdosage en AVK selon l'INR mesuré (source : ANSM).....	125

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIT : Accident Ischémique Transitoire
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Antagoniste de la Vitamine K
CESPHARM : Comité d'Education Sanitaire et sociale de la pharmacie française
CICr : Clairance de la Créatinine
CNAMT : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
DDJ : Dose Définie Journalière
EP : Embolie Pulmonaire
EDEV : Evénement Thrombo-Embolique Veineux
FA : Fibrillation Auriculaire ou Atriale
FANV : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire
FDA : Food and Drugs Administration
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine à Bas Poids Moléculaire
HPST : Hôpital, Patient, Santé, Territoire
HNF : Héparine Non Fractionnée
HTA : Hyper Tension Artérielle
IDM : Infarctus Du Myocarde
MDEV : Maladie Thromboembolique Veineuse
SMR : Service Médical Rendu
SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
TCA : Temps de Céphaline Activée
TIH : Thrombopénie induite par l'héparine
TP : Taux de Prothrombine
TQ : Temps de Quick
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
VKOR1 : Vitamine K Oxydo Réductase 1

Introduction

Environ dix ans après l'avènement des Anticoagulants Oraux Directs (AOD), dernière innovation dans la famille des anticoagulants après plus de 30 ans d'hégémonie des Antagonistes de la Vitamine K (AVK) et des héparines, l'heure est au bilan.

Une course aux nouvelles indications s'est amorcée dès leur commercialisation et continue encore aujourd'hui. Les AVK et les héparines, forts de leur ancienneté d'utilisation et du recul dont ils bénéficient, restent des concurrents de valeurs.

Les pratiques et les recommandations ont beaucoup évolué au cours des dix dernières années. Les AOD, longtemps recommandés en seconde intention, sont depuis peu en première ligne au même rang que les AVK.

Le choix de la bonne molécule offrant la meilleure efficacité avec le moins de risque pour le patient se pose alors d'autant plus devant la multiplicité de choix. Ce choix est d'autant plus à discuter pour les populations particulières plus fragiles peu représentées dans les études cliniques.

Avec un effort constant de coopération ville/hôpital et un système de santé dont le pharmacien d'officine est l'un des acteurs le plus proche du patient, celui-ci occupe une place clé dans gestion du traitement. Celui-ci a avant tout un rôle d'éducation et de conseil auprès du patient anti coagulé, de façon quotidienne au comptoir ou plus protocolaire avec les entretiens AVK et AOD. Il exerce un œil critique sur les prescriptions en se basant sur les recommandations de bonnes pratiques les plus actualisées et lutte ainsi contre l'iatrogénie.

Nous allons tout d'abord résumer les caractéristiques des différents anticoagulants disponibles en officine pour ensuite essayer de démontrer une éventuelle corrélation entre les modifications d'indications et l'évolution des prescriptions. Nous étudierons dans un second temps les risques généraux encourus lors de la prise d'un traitement anticoagulant ainsi que les moyens employés pour endiguer ces risques. Nous essaierons ensuite de définir l'anticoagulant idéal, ou tout du moins le mieux supporté, pour différentes catégories de population « spécifiques ». Enfin nous verrons l'importance du rôle du pharmacien dans le suivi de ces patients que ce soit au quotidien ou dans des missions bien définies.

I. Les anticoagulants disponibles en ville

A. Données Pharmacologiques

1. Les Antagonistes de la Vitamine K (AVK)

a) Indications, posologies et pharmacologie

- Spécialités

Les AVK disponibles actuellement sur le marché français sont issus de 2 familles chimiques distinctes (1–3) :

- Les dérivés de l'indane-dione :
 - PREVISCAN® *fluindione* 20 mg, boîte de 30 comprimés quadrisécables
- Les dérivés coumariniques :
 - COUMADINE® *warfarine sodique* 2 mg, boîte de 20 comprimés sécables
 - COUMADINE® *warfarine sodique* 5 mg, boîte de 30 comprimés sécable
 - MINISINTROM® *acénocoumarol* 1 mg, boîte de 20 comprimés
 - SINTROM® *acénocoumarol* 4 mg, boîte de 30 comprimés quadrisécables

- Mécanisme d'action

Ces différentes molécules ont le même mécanisme d'action : au niveau des hépatocytes, la vitamine K sous forme réduite et la gamma-glutamylcarboxylase permettent l'activation des facteurs de coagulation II, VII, IX, X et des protéines C et S. La vitamine K active sous forme hydroquinone finit alors sous forme époxyde et doit être réduite par la vitamine K oxydo réductase 1 (VKOR1) pour retrouver sa forme active et permettre l'activation de nouveaux facteurs de coagulation. (3)

Les AVK, ayant une structure proche de la vitamine K, entrent en compétition au niveau de l'enzyme et empêche ainsi la réduction de la vitamine K dans sa forme active et donc de jouer son rôle de co-substrat dans l'activation des facteurs de coagulation vitamine K dépendants.

Les hépatocytes produisent ainsi des facteurs vitamine K dépendants immatures, partiellement ou complètement décarboxylés appelés PIVKA (*protein induced by vitamin K antagonists*). Cette décarboxylation diminue la fixation du calcium sur les résidus glutamiques des facteurs de coagulation et donc leur interaction avec les surfaces phospholipidiques plaquettaire, induisant ainsi une hypo coagulation. (4)

- Indications

Toutes ces spécialités ont des indications communes (5–9) :

- La prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire (FA), flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- La prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde (IDM) compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, en relais de l'héparine.
- Le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.

- Posologie, initiation et adaptation du traitement

L'initiation d'un traitement anticoagulant par AVK ne doit pas comprendre de dose de charge. La posologie est à déterminer selon la sensibilité du patient du fait de la grande variabilité individuelle de l'effet anticoagulant et des objectifs d'INR différents selon les indications.

La dose initiale doit être la plus proche possible de la dose d'équilibre, la prise se fera de préférence le soir tout au long du traitement afin d'adapter la posologie aussitôt après les résultats de l'INR.

Tableau 1 Adaptation des doses d'AVK

Molécules	Dose initiale	Paliers d'adaptation
Préviscan[®] <i>Fluindione</i>	20 mg	5 mg (¼ de comprimé) +/- alternance sur 2 ou 3 jours
Minisintrom[®] Sintrom[®] <i>Acénocoumarol</i>	4 mg	1 mg (1 comprimé de 1mg ou ¼ de comprimé de 4 mg)
Coumadine[®] <i>Warfarine sodique</i>	5 mg	1 mg (½ de comprimé de 2 mg) +/- alternance sur 2 ou 3 jours

L'adaptation de posologie pour la *fluindione* et la *warfarine* se fait avec plus de précaution du fait de leurs longues demi-vies, on peut alors voir des modèles d'administration avec une alternance de posologie sur plusieurs jours.

L'initiation se fera à des doses plus faibles pour les personnes à risques hémorragiques (poids inférieurs à 50 kg, insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux et les sujets âgés)

Les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, l'adaptation des doses se fait dans le but d'atteindre un INR entre 2 et 3 selon les pathologies avec une cible à 2.5 dans la majorité des situations (jusqu' 4,5). Cette fourchette d'INR correspond à la zone thérapeutique, une valeur d'INR plus haute est synonyme de surdosage et donc de risque hémorragique alors qu'une valeur d'INR plus basse est synonyme de sous dosage et donc de risque thromboembolique.

La durée de traitement est variable : soit à long terme dans la prévention des complications thromboemboliques des troubles du rythme ou pour une durée limitée mais révisable selon les risques thromboemboliques propres au patient dans les autres indications. (1)

- Contre-indications, Précautions d'utilisation

Les AVK sont contre-indiqués en cas (1,2):

- D'hypersensibilité à la molécule utilisée ou aux dérivés coumariniques en général ou à l'un des excipients utilisés
- D'insuffisance hépatique sévère

Ils sont à utiliser avec prudence chez les patients ayant déjà un risque hémorragique. L'initiation d'un traitement se fera après avoir mesuré le rapport bénéfice/risque de façon individuelle. Ce sera le cas pour les patients avec :

- Une lésion organique susceptible de saigner,
- Une intervention neuro chirurgicale ou ophtalmique récente,
- Un ulcère gastro duodénal récent ou en évolution,
- Des varices œsophagiennes,
- Une hypertension artérielle (HTA) non contrôlée,
- Des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique (sauf en cas d'ES),
- Une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20ml/min).

Avant d'initier un traitement par AVK chez une femme en âge de procréer, il faut s'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours. Une contraception est fortement recommandée lors de la prise d'AVK chez une femme en âge de procréer. Une augmentation des fausses couches, des syndromes malformatifs (embryopathies aux AVK) entre 6 et 9 semaines d'aménorrhées et des hémorragies fœtales ou néonatales ont été observé. Les AVK sont donc remplacés par une héparine pendant la grossesse sauf en cas d'anticoagulation dans le cadre d'une prothèse valvulaire mécanique où le remplacement des AVK ne se fait qu'à la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.

Pendant l'allaitement, la *warfarine* et l'*acénocoumarol* peuvent être utilisés du fait d'un faible passage dans le lait maternel, tout en s'assurant de la bonne prise de supplémentation en vitamine k1 par le nourrisson. La *fluidione* est contre indiquée dans le cadre de l'allaitement, du fait d'un fort passage dans le lait, d'ailleurs des épisodes de saignements chez les nourrissons allaités ont déjà été déclarés. (10)

- Interactions

Les AVK sont métabolisés au niveau hépatique où ils sont pris en charge par différents cytochromes. Les dérivés coumariniques dépendent uniquement du CYP2C9 alors que la *fluidione* dépend du CYP2C9 pour son métabolisme hépatique puis du CYP1A2 pour son élimination.

De par leur forte fixation aux protéines plasmatiques, leur marge thérapeutique étroite, l'implication des cytochromes dans leur métabolisation, et leur mécanisme d'action impliquant la vitamine K, les AVK sont très sensibles aux interactions alimentaires et médicamenteuses. Les conséquences de ces interactions sont le plus souvent une augmentation de leur concentration exposant à un risque hémorragique ou à l'inverse une diminution exposant à un risque thrombotique. (11)

Au niveau alimentaire, un excès d'apport en vitamine K peut diminuer l'action des AVK. Il est donc recommandé aux patients de ne pas avoir d'excès en aliments riches en vitamine K (choux de Bruxelles, brocolis, épinard, choux fleurs ...). La consommation est possible de façon modéré et régulière au risque d'entraîner des fluctuations des résultats d'INR.

Au niveau médicamenteux, il est recommandé aux patients de ne pas avoir recours à l'automédication. Un contrôle d'INR doit être effectué 3 à 4 jours après toute co-prescription nouvelle, modification ou arrêt d'une prescription existante.

Les médicaments interagissant avec les AVK sont nombreux, les effets induits sont plus ou moins à prendre en compte, tous se traduisant par une variabilité de l'INR.

Tableau II Associations contre indiquées avec un traitement par AVK

Augmentation de l'effet de l'AVK	Diminution de l'effet de l'AVK
Acide acétylsalicylique pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour)	Millepertuis (inducteur enzymatique)
Acide acétylsalicylique pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'ATCD d'ulcère gastroduodéal	
Miconazole (voie générale et gel buccal)	

Tableau III Associations déconseillées avec un traitement par AVK

Augmentation de l'effet de l'AVK
Acide acétylsalicylique : pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'ATCD d'ulcère gastroduodéal
Acide acétylsalicylique : pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'ATCD d'ulcère gastroduodéal
AINS (sauf AINS pyrazolés) : surveillance clinique et biologique étroite si pas d'alternatives possibles
5 fluoro-uracile, tégafur et capécitabine : si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR.

(5–9)

b) Suivi biologique

- Bilan pré-thérapeutique

Un bilan de l'hémostase doit être effectué avant l'introduction d'un AVK afin d'écartier toute coagulopathie qui contre-indiquerait le traitement.

La prise d'AVK a un impact sur le bilan de l'hémostase, on peut observer un allongement du Temps de Quick (TQ) ou Taux de Prothrombine (TP). Le Temps de Céphaline Activé (TCA) est aussi affecté mais dans une moindre mesure.

La mesure du TQ permet d'explorer la voie extrinsèque (facteur VII et X) ainsi que la voie commune (facteurs V, II, I) et donc 3 facteurs parmi les 4 étant vitamine K dépendants, impacté par les AVK (facteurs II, VII et X). Il est exprimé en secondes par rapport à un témoin. (12)

- Un test spécifique : l'INR

Pour le suivi biologique d'un traitement AVK, on utilise l'INR (*International Normalized Ratio*) en tenant compte de la sensibilité des différents réactifs utilisés (thromboplastine calcique constitué) afin de pouvoir comparer les résultats des différents laboratoires d'analyses. La valeur de l'INR chez un individu sain sans traitement anticoagulant est $\leq 1,2$.

Pour cela on utilise une formule :

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

TQ patient : temps de coagulation du plasma citraté du patient en présence de thromboplastine calcique (en secondes)

TQ témoin : temps de coagulation d'un plasma normal citraté (TP = 100%) en présence de thromboplastine calcique (en secondes)

ISI : *International Sensitivity Index* déterminé pour chaque réactif

- Chronologie du suivi

Du fait du délai d'action des AVK (36 à 72 heures), la première mesure d'INR est recommandée le matin du quatrième jour de traitement, c'est-à-dire après la troisième prise. On peut à ce moment estimer si le patient est sensible au traitement. Un INR alors supérieur à 2 annonce un surdosage avant atteinte de l'équilibre et la posologie doit être revue à la baisse.

Le deuxième INR se fait 3 à 6 jours après le premier en fonction des résultats, puis on passe à un rythme de 1 à 2 contrôles par semaine jusqu'à équilibration de l'INR dans la zone thérapeutique. L'arrivée à cet équilibre peut prendre plusieurs semaines.

On espace ensuite les dosages avec un minimum d'1 dosage par mois. Lors d'un changement de posologie, un dosage doit être fait dans les 3 jours suivants puis reconduit 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation.

Un contrôle doit aussi être envisagé 2 à 3 jours après des situations pouvant perturber l'INR : fièvre, déshydratation, décompensation cardiaque, ajout ou retrait d'un médicament, infections, modifications dans le régime alimentaire, un jeûne) afin d'effectuer d'éventuelles modifications de posologie. (1,11)

La surveillance biologique ne dispense pas d'une surveillance clinique à la recherche de signes de saignements extériorisés ou non.

c) Avantages et inconvénients

Tableau IV Avantages et inconvénients des AVK

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Administration par voie orale	Nombreuses interaction alimentaires et médicamenteuses
Suivi biologique de l'activité anticoagulante	
Molécules anciennes, beaucoup utilisées	Grande variabilité intra et interindividuelle
Recul en terme de pharmacovigilance	Le risque en cas d'intervention chirurgicale
Antidote en cas de surdosage et des conduites à tenir prédéfinies	La latence et la longue durée d'action
	Contre-indication en cas de grossesse et d'allaitement

Le suivi biologique peut être considéré à la fois comme un avantage et un inconvénient : il permet d'avoir un regard sur l'efficacité du traitement et la bonne observance mais peut être une contrainte pour le patient. Des dispositifs d'auto surveillance de l'INR sont disponibles mais soumises au remboursement que pour une catégorie limitée de patients. (13)

La latence et la longue durée d'action rend les schémas de relais AVK vers un autre médicament anticoagulant (héparines ou AOD), ou inversement, plus complexes. Un chevauchement est alors nécessaire.

2. Les Anticoagulants Oraux directs (AOD)

a) Indications, posologies et pharmacologie

Inhibiteurs directs de la thrombine (anti-IIa)

- Spécialités

PRADAXA® est le seul représentant des inhibiteurs directs de la thrombine disponible sur le marché français. Plusieurs dosages sont disponibles : (14–16)

- PRADAXA® *dabigatran étexilate* 75 mg gélule
- PRADAXA® *dabigatran étexilate* 110 mg gélule
- PRADAXA® *dabigatran étexilate* 150 mg gélule

- Mécanisme d'action

Le *dabigatran* agit directement au niveau de la cascade de coagulation en inhibant de façon directe, spécifique, compétitive et réversible la thrombine (facteur IIa). Sans la thrombine, le fibrinogène (facteur I) ne peut pas se convertir en fibrine (facteur Ia), et la cascade de la coagulation n'aboutit pas à la formation d'un thrombus. Il agit à la fois sur la thrombine libre et la thrombine liée à la fibrine empêchant ainsi l'agrégation plaquettaire induite par celle-ci. (14–17)

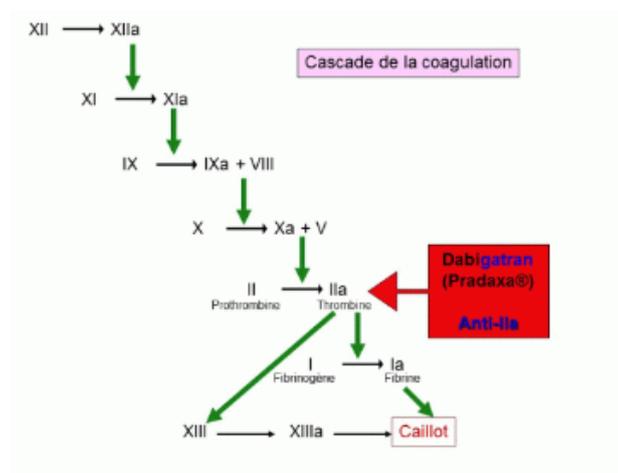


Figure 1 Mécanisme d'action des inhibiteurs du facteur IIa (source : OMeDIT centre)

Tableau V Indications des différents dosages de PRADAXA ®

PRADAXA® 75 mg gélule PRADAXA® 110 mg gélule	Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
PRADAXA® 110 mg gélule PRADAXA® 150 mg gélule	Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA≥2), diabète, HTA
	Traitement des TVP et EP, et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte

Inhibiteurs directs du facteur Xa (anti-Xa)

- Spécialités

Les spécialités disponibles actuellement sur le marché français sont :

- ELIQUIS® *apixaban* 2.5 mg comprimé pelliculé
- ELIQUIS® *apixaban* 5 mg comprimé pelliculé
- XARELTO® *rivaroxaban* 10 mg comprimé pelliculé
- XARELTO® *rivaroxaban* 15 mg comprimé pelliculé
- XARELTO® *rivaroxaban* 20 mg comprimé pelliculé
- XARELTO® *rivaroxaban* 15 + 20 mg comprimé pelliculé (kit d'initiation comprenant 7 comprimés de 20 mg et 42 comprimés de 15 mg)

- Mécanisme d'action

Le *rivaroxaban* et *l'apixaban* inhibent de façon directe, spécifique, compétitive et réversible le facteur Xa (facteur Stuart activé). Agissant plus en amont dans la cascade de la coagulation que les inhibiteurs directs de la thrombine, ils inhibent la formation de thrombine et donc la formation du thrombus. (17)

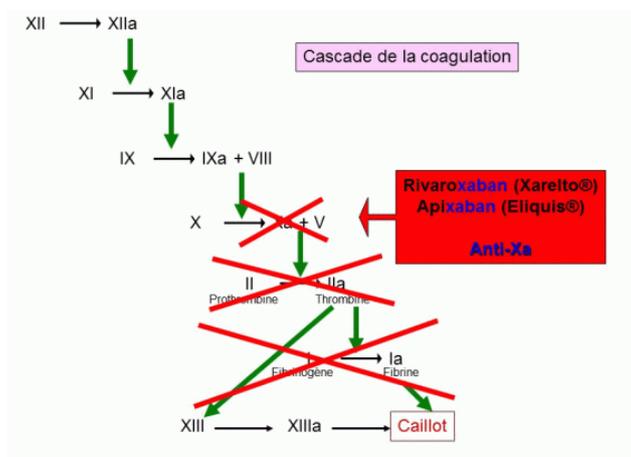


Figure 2 Mécanisme d'action des inhibiteurs du facteur Xa (source : OMeDIT centre)

- Indications (18–21)

Tableau VI Indication des différents dosages d'ELIQUIS® et de XARELTO®

ELIQUIS® 2.5mg comprimé XARELTO® 10mg comprimé	Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG)
ELIQUIS® 2.5mg comprimé ELIQUIS® 5mg comprimé XARELTO® 15mg comprimé XARELTO® 20mg comprimé	Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou AIT ; âge ≥ 75ans ; HTA ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA≥II)
	Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte

- Posologie, initiation et adaptation du traitement (14–16,18–22)

Tableau VII Schémas posologiques des AOD

	PRADAXA® <i>dabigatran</i>	XARELTO® <i>rivaroxaban</i>	ELIQUIS® <i>apixaban</i>
Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG	<p><u>Initiation</u> : 1 à 4 heures après l'intervention avec 110 mg Puis 1 prise de 220 mg par jour</p> <p><u>Durée de traitement</u> : 10 jours pour PTG 28 à 35 jours pour PTH</p>	<p><u>Initiation</u> : 6 à 10 heures après l'intervention avec 10mg Puis 1 prise de 10 mg par jour</p> <p><u>Durée de traitement</u> : 14 jours pour PTG 35 jours pour PTH</p>	<p><u>Initiation</u> : 12 à 24 heures après l'intervention avec 2.5 mg Puis 2 prises de 2.5 mg par jour</p> <p><u>Durée de traitement</u> : 10 à 14 jours pour PTG 32 à 38 jours pour PTH</p>
Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou AIT ; âge ≥ 75ans ; HTA ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA≥II)	<p>300 mg par jour Soit 2 prises de 150 mg par jour</p> <p><u>Durée de traitement</u> : Au long cours</p>	<p>1 prise de 20 mg par jour</p> <p><u>Durée de traitement</u> : Tant que bénéfices > risques</p>	<p>10 mg par jour Soit 2 prises de 5 mg par jour</p> <p><u>Durée de traitement</u> : Au long cours</p>
Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte	<p>300 mg par jour Soit 2 prises de 150 mg par jour après un traitement par voie parentérale pendant au moins 5 jours</p> <p><u>Durée de traitement</u> : - Courte durée (au moins 3 mois) si facteurs de risque transitoires (<i>chirurgie, traumatisme, immobilisation</i>) - Longue durée si facteurs de risque permanents ou formes idiopathiques</p>	<p><u>Curatif</u> : 30 mg par jour Soit 2 prises de 15mg par jour pendant 21 jours Puis 20 mg par jour en 1 seule prise</p> <p><u>Durée de traitement</u> : - Courte durée (au moins 3 mois) si facteurs de risque transitoires (<i>chirurgie, traumatisme, immobilisation</i>) - Longue durée si facteurs de risque permanents ou formes idiopathiques</p> <p><u>Préventif</u> : Au-delà de 6 mois de traitement 10 mg ou 20 mg par jour en 1 seule prise</p>	<p><u>Curatif</u> : 20 mg par jour Soit 2 prises de 10 mg par jour pendant les 7 premiers jours Puis 10 mg par jour Soit 2 prises de 5 mg par jour</p> <p><u>Durée de traitement</u> : Courte durée (au moins 3 mois) si facteurs de risque transitoires (<i>chirurgie, traumatisme, immobilisation</i>)</p> <p><u>Préventif</u> : 5mg par jour Soit 2 prises de 2.5mg par jour Instauration à l'issue de 6 mois de traitement à 10 mg par jour d'<i>apixaban</i> ou d'un autre anticoagulant</p>

Tableau VIII Adaptations posologiques des AOD

	PRADAXA® <i>dabigatran</i>	XARELTO® <i>rivaroxaban</i>	ELIQUIS® <i>apixaban</i>
Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG	<p><u>Initiation</u> : 1 à 4 heures après l'intervention avec 75mg puis 150mg par jour en 1 prise</p> <p><u>Pour les patients</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50ml/min) - ayant une administration concomitante de <i>vérapamil</i>, <i>amiodarone</i>, <i>quinidine</i> - âgés de 75 ans ou plus 		
Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou AIT ; âge ≥ 75ans ; HTA ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA≥II)	<p>220mg par jour (*) Soit 2 prises de 110mg par jour</p> <p><u>Pour les patients</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -âgés de 80 ans ou plus - ayant une administration concomitante de <i>vérapamil</i> 	<p>15 mg par jour en 1 seule prise</p> <p><u>Pour les patients</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) - avec une insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à 30 ml/min) 	<p>5 mg par jour Soit 2 prises de 2.5mg par jour</p> <p><u>Pour les patients</u> : <i>présence de 2 critères parmi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -âgés de 80 ans ou plus -avec un poids corporel de 60kg ou moins - avec une créatinine sérique ≥ 1.5mg/dL <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> -avec une insuffisance rénale sévère (ClCr 15 à 30 ml/min)
Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte		<p>30 mg par jour Soit 2 prises de 15 mg par jour pendant 21 jours Puis 20 mg par jour en 1 prise (diminuer à 15 mg par jour si risque de saignement > risque de récurrence de TVP ou EP)</p> <p><u>Pour les patients</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) - avec une insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à 30 ml/min) 	

(*) Une évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement doit être faite pour choisir la dose quotidienne de PRADAXA® (220 ou 300 mg par jour) chez certains patients. Il s'agit :

- Des patients âgés de 75 à 80 ans
 - Des patients avec une insuffisance rénale modérée
 - Des patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien
 - Des patients présentant un risque augmenté de saignement
-
- Contre-indications, Précautions d'utilisation

L'utilisation des AOD est contre indiquée en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur
 - Ulcération gastro- intestinale en cours ou récente,
 - Présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement,
 - Lésion cérébrale ou rachidienne récente,
 - Intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente,
 - Hémorragie intracrânienne récente,
 - Varices œsophagiennes connues ou suspectées,
 - Malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM), dérivés de l'héparine (*fondaparinux*), anticoagulants oraux sauf dans les circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel
- Prothèse valvulaire mécanique
- Grossesse et allaitement

A cela s'ajoute les contre-indications propres à chaque molécule induite par leurs profils pharmacocinétiques :

- Le *dabigatran* est contre-indiqué en cas :
 - D'insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie,
 - D'insuffisance rénale sévère (Clcr <30ml/min),
 - De traitement concomitant avec du *kétoconazole* par voie systémique, la *ciclosporine*, la *dronadérone* et l'*itraconazole*.
- Le *rivaroxaban* est contre-indiqué en cas :
 - D'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child-Pugh classe B ou C,
- L'*apixaban* est contre-indiqué en cas :
 - D'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif

(14–16,18–22)

- Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses rencontrées dans la classe des AOD sont propres à chaque molécule du fait des différents intervenants dans leurs profils pharmacocinétiques. Ils interagissent aussi avec les médicaments augmentant le risque hémorragique. Il n'y a pas d'interaction avec l'alimentation.

Tableau IX Principales interactions médicamenteux des AOD

		PRADAXA® Dabigatran	XARELTO® Rivaroxaban	ELIQUIS® Apixaban	Nature de l'interaction	Conséquence
CONTRE INDICATION DECONSEILLE Prudence, surveillance, adaptations posologiques	HBPM HNF				↑ du risque hémorragique Clopidogrel et Ticagrelor : inhibition des P-gp : ↑ concentration du dabigatran	
	Clopidogrel					
	Prasugrel					
	Ticagrelor					
	AINS (traitement prolongé)					
	Aspirine					
	IRSNA					
	ISRS					
	Ciclosporine Tacrolimus				Inhibition P-gp	↑ la concentration des AOD
	Amiodarone	↓ posologie (ETEVE)			Inhibition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)	
	Quinidine	↓ posologie (ETEVE + FA)				
	Vérapamil	↓ posologie (ETEVE + FA)			Inhibition P-gp et inhibition CYP3A4	
	Dronaderone		Données limitées		Inhibition P-gp et inhibition CYP3A4	
	Clarithromycine					
	Inhibiteurs de protéases	Pas de données cliniques disponibles				
	Itraconazole Kétoconazole				Induction P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	
	Posaconazole					
	Carbamazepine Phénytoïne Rifampicine Millepertuis				Induction P-gp, BCRP et inhibition CYP3A4 et CYP2J2	↓ la concentration des AOD

A venir : l'*edoxaban* Lixiana®

Dernier arrivé dans la catégorie des inhibiteurs du facteur Xa, l'*edoxaban* a obtenu son AMM européenne en juin 2015. Sa date de commercialisation en France n'a toujours pas été communiquée.

Les spécialités existantes sont :

- LIXIANA® *edoxaban* 15 mg comprimé pelliculé
- LIXIANA® *edoxaban* 30 mg comprimé pelliculé
- LIXIANA® *edoxaban* 60 mg comprimé pelliculé

- Indications et posologies et adaptations de traitement (23–25)

Tableau X Indications, posologies et stratégies d'adaptation de l'edoxaban

<p style="text-align: center;">LIXIANA® 60 mg comprimé</p> <p>60 mg en 1 prise par jour</p>	<p>Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteint de FANV et présentant 1 ou plusieurs facteur(s) de risques tels que : IC congestive, HTA, âge > 75 ans, diabète, ATCD d'AVC ou AIT</p> <hr/> <p>Traitement des TVP et EP ainsi que prévention de leurs récurrences</p>
<p style="text-align: center;">LIXIANA® 30 mg comprimé</p> <p>30 mg en 1 prise par jour</p>	<p>Indications identiques au dosage à 60 mg pour les patients avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 mL/min) - Un poids inférieur à 60 kg - Un traitement concomitant avec un inhibiteur de la P-gp (<i>ciclosporine, dronadérone, érythromycine, kétoconazole</i>)
<p style="text-align: center;">LIXIANA® 15 mg comprimé</p> <p>15 mg en 1 prise par jour + dose d'AVK jusqu'à obtention d'un INR > 2</p>	<p>Relai vers un AVK chez les patients traités par la dose réduite de 30 mg</p>

- Interactions médicamenteuses

Comme les autres AOD, la prise de Lixiana® est contre-indiquée en association avec tout autre médicaments augmentant le risque hémorragique (anticoagulant sauf dans le cadre d'un relais des AVK, antiagrégants plaquettaires, AINS)

Lixiana® est un substrat de la P-gp, son administration concomitante à un inhibiteur de la P-gp entraîne une augmentation de ses concentrations plasmatiques et don un risque hémorragique. La dose d'edoxaban sera donc réduite à 30 mg par jour pour les patients traités conjointement par : ciclosporine, dronadérone, érythromycine ou kétoconazole. L'administration conjointe d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil, autres inhibiteurs de la P-gp, ne nécessite pas d'ajustement de dose.

Des précautions particulières doivent être prise lors de l'administration concomitante d'inducteurs puissants des P-gp (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis).

b) Suivi biologique

- Bilan pré-thérapeutique

L'initiation d'un traitement par AOD doit systématiquement être précédée d'une évaluation de la fonction rénale par le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault. Elle sera réévaluée en routine tous les 3 à 4 mois chez les patients de plus de 75 ans, et en cas de suspicion de détérioration (hypovolémie, déshydratation, association avec des autres médicaments) chez les autres patients afin d'adapter au besoin la posologie des AOD.

La fonction hépatique devra également être évaluée avant l'introduction des AOD puis de manière régulière pendant le traitement.

- Surveillance biologique
(26)

La surveillance biologique de l'activité anticoagulante des AOD n'est pas nécessaire en routine, contrairement aux AVK, du fait de la prédictibilité de leur effet anticoagulant.

Les AOD ont néanmoins un impact sur le bilan de l'hémostase. Ces modifications sont détectables lorsque les AOD atteignent leur concentration plasmatique maximale (Cmax).

La prise de *dabigatran* ou de *rivaroxaban* s'accompagne d'un allongement du TQ (le TP est donc diminué) ainsi que du TCA. Ces tests, ainsi que l'INR, ne sont pas adaptés à la surveillance des AOD. Ils ne sont pas standardisés, les résultats varient en fonction du réactif utilisé, de l'AOD et du délai depuis la dernière prise. (27)

Le temps de thrombine est allongé de manière significative avec la prise d'un anti-IIa. Pour les anti-Xa, c'est l'activité anti-Xa qui sera modifiée. Cette différence permet en pratique l'identification de l'anticoagulant pris par le patient.

L'observance du patient peut aussi être évaluée. Un temps de thrombine normal pour les patients sous anti-IIa ou une activité anti-Xa $\leq 0.1U/ml$ pour les patients sous anti-Xa indique une absence de prise depuis plusieurs jours. (26)

Comme pour tout anticoagulant, il ne faut pas omettre la surveillance clinique d'éventuels signes de surdosage (gingivorragie, épistaxis, hématomes ...)

c) Avantages et inconvénients

Tableau XI Avantages et inconvénients des AOD

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Administration par voie orale	Hétérogénéité des schémas thérapeutiques en fonction de l'AOD et de l'indication considérée
Schéma posologique préétabli	Le risque en cas d'intervention chirurgicale
Absence de suivi biologique en routine	
Pas d'interactions alimentaires et interactions médicamenteuses moins nombreuses que pour les AVK	L'absence d'antidote spécifique pour chaque spécialité
Délai d'action et demi-vie courts	Demi-vie courte
	Contre-indication en cas de grossesse et d'allaitement

Le délai d'action et la demi-vie sont courts ce qui permet la mise en place rapide d'une fenêtre thérapeutique en cas d'intervention chirurgicale et rend les schémas de relais vers les autres anticoagulants plus simples. Néanmoins cela rend aussi l'action anticoagulante des AOD très sensible à l'observance du patient.

Jusqu'à l'arrivée du Praxbind® *idarucizumab* pour le *dabigatran* en 2015 (28), aucun antidote spécifique n'était disponible. Les anti-Xa ont eux aussi un antidote en cours de développement l'Andaxanet®. Des protocoles étaient néanmoins disponibles en cas de surdosages.

3. Les Héparines Non Fractionnées (HNF)

a) Indications, posologies et pharmacologie

- Spécialités

Les spécialités actuellement disponibles sur le marché français, en officine, sont :

- CALCIPARINE® *héparine calcique* 5000 UI / 0.2 ml sol inj SC (boîtes de 2 seringues)
- CALCIPARINE® *héparine calcique* 7500 UI / 0.3 ml sol inj SC (boîtes de 2 seringues)
- CALCIPARINE® *héparine calcique* 12500 UI / 0.5 ml sol inj SC (boîtes de 2 ampoules)
- CALCIPARINE® *héparine calcique* 20000 UI / 0.8 ml sol inj SC (boîtes de 2 ampoules)
- HEPARINE CHOAY® *héparine sodique* 25000 UI / 5ml sol inj IV (boîtes de 5 flacons)

(29–34)

- Mécanisme d'action

L'héparine est un polysaccharide sulfaté extrait de la muqueuse intestinale de porc. Son activité anticoagulante est indirecte : elle se lie à l'antithrombine III, une glycoprotéine inhibant les facteurs activés de la cascade de la coagulation. Cette liaison entraîne une modification de la conformation de l'antithrombine qui multiplie par 1000 sa puissance d'inhibition des facteurs. Cette liaison est dépendante des motifs pentasaccharides, présents sur seulement un tiers des chaînes polysaccharidiques de l'HNF. (35) (36)

Le poids moléculaire des chaînes polysaccharidiques de l'HNF est compris entre 3000 et 30000 daltons avec une moyenne à 15000 daltons. Ce poids, ainsi que la longueur des chaînes, permettent aux HNF d'inhiber à la fois le facteur Xa et le facteur IIa.

L'inhibition de la thrombine requiert une longueur de chaîne de plus de 18 saccharides et un poids moléculaire supérieur à 5400 daltons car elle nécessite la formation d'un complexe antithrombine-thrombine-héparine. L'inhibition du facteur Xa est, elle, indépendante de la structure moléculaire de l'héparine car seul le complexe antithrombine-héparine y est impliqué. (37)

Les plaquettes inhibent l'action des HNF via libération du facteur 4 plaquettaire. Les HNF sont ainsi réputées pour être plus fréquemment la source de thrombopénies induites par les héparines. (38)

Elles agissent aussi sur l'inhibiteur tissulaire de la coagulation (TFPI) ajoutant ainsi un effet anticoagulant supplémentaire à leur action anti-thrombotique. (39)

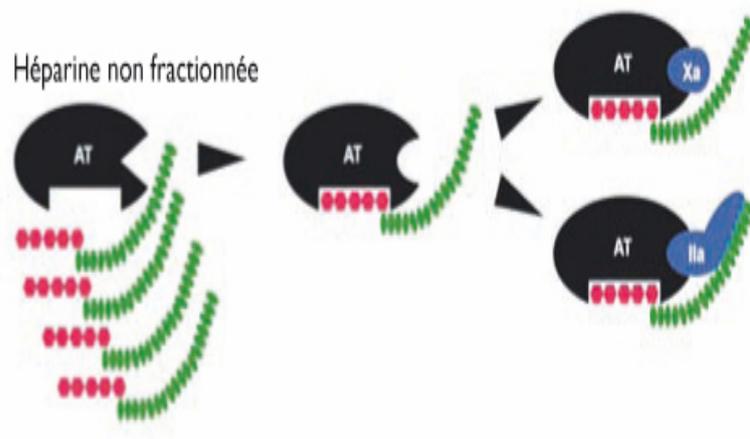


Figure 3 Mécanisme d'action de l'HNF (d'après besancon-cardio.org)

- Indications et posologies

Tableau XII Indications, posologies et surveillance des HNF

SPECIALITES		CALCIPARINE® 5000UI/0,2ml ; 7500UI/0,3ml ; 12500UI/0,5ml ; 20000UI/0,8ml	HEPARINE CHOAY® 25000UI/5ml
INDICATIONS			
P R E V E N T I F	Prévention des accidents thromboemboliques veineux en milieu chirurgical	5000 UI en SC 2 heures avant l'intervention puis 5000 UI en SC 2x/j pendant 10 jours. En cas de risque élevé : jusqu'à 5000 UI en SC 3x/j pour un allongement du TCA de 1,2 à 1,3x le temps du témoin (prélèvement entre 2 injections)	
	Prévention des accidents thromboemboliques veineux chez les patients allités présentant une affection médicale aiguë*	5000 UI en SC 2x/j <i>(utilisation réservée aux patients avec une insuffisance rénale sévère (Clcr <30 ml/min selon Cockcroft))</i>	
	Prévention de la coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale		Posologie en fonction de chaque situation clinique
	Prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle		
	Prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène		x1,5 <TCA< x3 0,2 UI/ml <activité anti-Xa< 0,6 UI/ml
C U R A T I F	Traitement des TVP constituées et de l'EP à la phase aiguë	x1,5 <TCA< x3 0,2 UI/ml <activité anti-Xa< 0,6 UI/ml	
	Traitement de l'IdM avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë	Bolus de 50 à 100 UI/kg en IV en même temps que la première injection SC possible Dose initiale de 500 UI/kg/j en SC répartie en 2 ou 3 inj/j <i>(dose adaptée en fonction des résultats biologiques)</i>	Bolus de 50 UI/kg en IV puis dose de 20 UI/kg en injection continue avec seringue électrique. (dose adaptée en fonction des résultats biologiques)
	Traitement des embolies artérielles extracérébrales	ou, sans suivi biologique dans la TVP : 333 UI/kg/j en SC 1/j puis 250UI/kg/12h	<i>Diminution des doses en cas de coagulopathies</i>

* postinfarctus, insuffisance cardiaque, après une AVC ischémique avec paralysie des membres inférieurs

- Contre-indications, Précautions d'utilisation

L'utilisation d'HNF est formellement contre indiquée de manière générale en cas d'hypersensibilité à l'héparine, d'antécédents de thrombopénie grave de type II sous HNF ou HBPM et de maladies hémorragiques constitutionnelles. L'Héparine Choay® héparine sodique est contre indiquée chez les enfants de moins de 3 ans du fait de la présence d'alcool benzylique. (34)

Dans le cadre d'un traitement curatif :

Les HNF sont contre indiquées de façon **absolue** en cas de lésion organique susceptible de saigner, de tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase, d'hémorragie intracérébrale et lors d'une anesthésie péridurale ou rachianesthésie.

Les HNF sont contre indiquée de façon **relative** en cas d'AVC ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans trouble de la conscience, d'endocardite infectieuse aiguë (hors prothèse mécanique), d'HTA non contrôlée.

Dans le cadre d'un traitement préventif :

L'utilisation d'HNF est contre indiquée de façon **relative** dans les 24 heures suivant une hémorragie intracérébrale.

Une surveillance et des précautions particulières doivent être pratiquées dans certaines situations :

- En cas d'antécédents d'ulcères digestifs, de maladies vasculaires de la chorioretine, en postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière.
- En cas de nécessité de ponction lombaire : il existe un risque de saignement intrarachidien, le geste doit être repoussé si possible.
- Chez les patients avec une kaliémie élevée ou prédisposés à une hyperkaliémie (diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, patients avec une acidose métabolique ou traitement hyperkaliémiant concomitant), la kaliémie doit être surveillée car l'héparine peut entraîner une hyperkaliémie en freinant la sécrétion d'aldostérone.

(29–34)

- Interactions médicamenteuses

Tableau XIII Interactions médicamenteuses selon les doses d'héparine

Niveau de l'interaction	Doses préventives d'héparine	Doses curatives d'héparine
Déconseillée		Acide acétylsalicylique : <ul style="list-style-type: none"> - Doses anti inflammatoires (≥1 g/prise et/ou ≥3 g/jour) - Doses antalgiques ou antipyrétiques (≥500 mg /prise et/ou <3 g/jour) AINS Dextran 40
Précautions d'emploi	Antagonistes de la vitamine K (dans le cadre d'un relais héparine vers AVK)	
A prendre en compte	Acide acétylsalicylique AINS	Acide acétylsalicylique <ul style="list-style-type: none"> - Doses antiagrégantes (50 à 375 mg/jour) Thrombolytiques
	Médicaments hyperkaliémiants (IEC, SARTANS, AINS,) Antiagrégants plaquettaires	

Les interactions concernent majoritairement les médicaments entraînant une augmentation du risque hémorragique. La surveillance biologique ainsi que la surveillance clinique d'éventuels signes hémorragiques doivent être renforcées en cas d'association.

b) Suivi biologique

- Bilan pré-thérapeutique

Un bilan doit être réalisé en amont de l'initiation d'une héparinothérapie. Il doit inclure :

- Une numération de la formule sanguine (NFS) pour débiter le suivi de la numération plaquettaire afin de détecter précocement une Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH)
- Une exploration de la fonction rénale en utilisant la formule de Cockcroft et Gault pour calculer la clairance de la créatine afin d'entériner le choix d'un traitement par HNF plutôt qu'une HBPM (contre indiquée si insuffisance rénale sévère)
- Des tests d'hémostase comme le TQ/TP et le TCA pour éliminer toute anomalie de la coagulation

(40)

- Surveillance de la numération plaquettaire

Une numération plaquettaire doit être effectuée 2 fois par semaine pendant les 21 premiers jours de traitement.

Elle doit aussi être faite en cas de nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, de lésion cutanée douloureuse au site d'injection et devant toute manifestation allergique après une administration IV suivant un traitement héparinique administré dans les 3 à 6 mois précédents. (40–42)

Au-delà d'1 mois de traitement, la surveillance peut être abaissée à 1 fois par semaine jusqu'à arrêt du traitement.

Un contrôle immédiat doit être effectué en cas de diminution du nombre de plaquettes ou de symptomatologie évocatrice d'une TIH.

- Surveillance de l'activité anticoagulante

La surveillance biologique des HNF est seulement nécessaire lors de leur utilisation à des doses curatives. Une analyse doit être effectuée après chaque modification de dose.

Le prélèvement doit se faire au moment du pic d'activité de l'HNF, entre 2 injections :

- 6 heures après l'injection si schéma à 2 injections par jour ou 4 heures après si schéma à 3 injections par jour pour l'héparine calcique en SC
- 4 à 6 heures après le début de l'administration pour l'héparine sodique en IV

Le TCA est test le plus utilisé, il doit être entre 1.5 à 3 fois supérieur au temps du témoin. Son résultat est le reflet de l'activité anti-IIa des HNF. Les résultats sont toutefois difficiles à standardiser du fait d'une variabilité selon le réactif et le matériel utilisé par les laboratoires.

L'activité anti-Xa, aussi appelée héparinémie, est un test plus spécifique. On l'utilise d'emblée si le patient présente une anomalie du TCA, un syndrome inflammatoire marqué ou s'il est hospitalisé dans une unité de réanimation. Elle doit être comprise entre 0,2 et 0,6 UI/ml.

Dans l'indication « Traitement des TVP constituées et de l'EP à la phase aiguë », l'AFSSAP admet l'administration d'une dose de 333 UI/kg puis 250 UI/kg 2 fois par jour sans suivi ni adaptation biologique en cas de difficultés ou d'impossibilité d'accès à un plateau de biologie.

c) Avantages et inconvénients

Tableau XIV Avantages et inconvénients des HNF

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Molécules anciennes, beaucoup utilisées	Administration voie parentérale
Utilisation dans l'urgence, en phase aiguë	Variabilité intra et interindividuelle
Suivi biologique nécessaire en routine	
Utilisation lors de la grossesse et l'allaitement	Produit d'origine animale
Antidote disponible	Risque de TIH

Le suivi biologique est à la fois un avantage et un inconvénient : il peut être perçu comme contraignant pour le patient mais permet la prise en charge précoce de TIH, effet indésirable pouvant être très grave et d'adapter les doses d'héparines.

4. Les Héparines à Bas Poids Moléculaire (HBPM)

a) Indications, posologies et pharmacologie

- Spécialités

Les spécialités actuellement disponibles en officine sur le marché français sont :
(43–55)

Tableau XV Spécialités d'HBPM disponibles sur le marché français en officine

	FRAGMINE® <i>Daltéparine sodique</i>	FRAXIPARINE® <i>Nadroparine calcique</i>	FRAXODI® <i>Nadroparine calcique</i>	INNOHEP® <i>Tinzaparine sodique</i>	LOVENOX® <i>Enoxaparine sodique</i>
Gamme Préventive	2500 UI/0,2 ml 5000 UI/0,2 ml <i>Boîtes de 2 ou 6 seringues</i> 7500 UI/0,75 ml 10000 UI/1 ml <i>Boîtes de 2 ou 10 seringues</i>	3800 UI/0,4 ml <i>Boîtes de 10 seringues</i> 2850 UI/0,3 ml 5700 UI/0,6 ml <i>Boîtes de 2, 6 ou 10 seringues</i> 7600 UI/0,8 ml 9500 UI/1 ml <i>Boîtes de 2 ou 10 seringues</i>	11400 UI/0,6ml 15200 UI/0,8 ml 19000 UI/1ml <i>Boîtes de 2 ou 10 seringues</i>	2500 UI/0,25 ml 3500 UI/0,35 ml 4500 UI/0,45 ml <i>Boîtes de 2 ou 6 seringues</i>	2000 UI/0,2 ml (20 mg/0,2 ml) 4000 UI/0,4 ml (40 mg/0,4 ml) <i>Boîtes de 2 ou 6 seringues</i>
Gamme Curative	7500 UI/0,3 ml <i>Boîte de 10 seringues</i> 10000 UI/0,4 ml 12500 UI/0,5 ml 15000 UI/0, 6 ml 18000 UI/0,72 ml <i>Boîtes de 5 seringues</i>			10000 UI/0,5 ml 14000 UI/0,7 ml 18000 UI/0,9 ml <i>Boîtes de 2 ou 10 seringues</i>	6000 UI/0,6 ml (60 mg/0,6 ml) 8000 UI/0,8 ml (80 mg/0,8 ml) <i>Boîtes de 2 ou 10 seringues</i> 10000 UI/1 ml (100 mg/1 ml) <i>Boîtes de 10 seringues</i>

- Mécanisme d'action

Les HBPM sont obtenues par dépolymérisation chimique des chaînes d'HNF. Ceci permet l'obtention de chaînes polysaccharidiques plus courtes avec un poids moléculaire compris entre 2000 et 10000 daltons avec une moyenne à 5000 daltons.

Elles ont le même mode d'action que les HNF mais leur action anticoagulante ainsi que leurs caractéristiques pharmacologiques diffèrent selon la masse moléculaire de la molécule considérée. (35,40,56) (36)

Aussi, contrairement aux HNF, elles ne sont pas impactées par le FP4 plaquettaire, leur efficacité n'est donc pas dépendante de la numération plaquettaire et elles sont moins source de TIH.

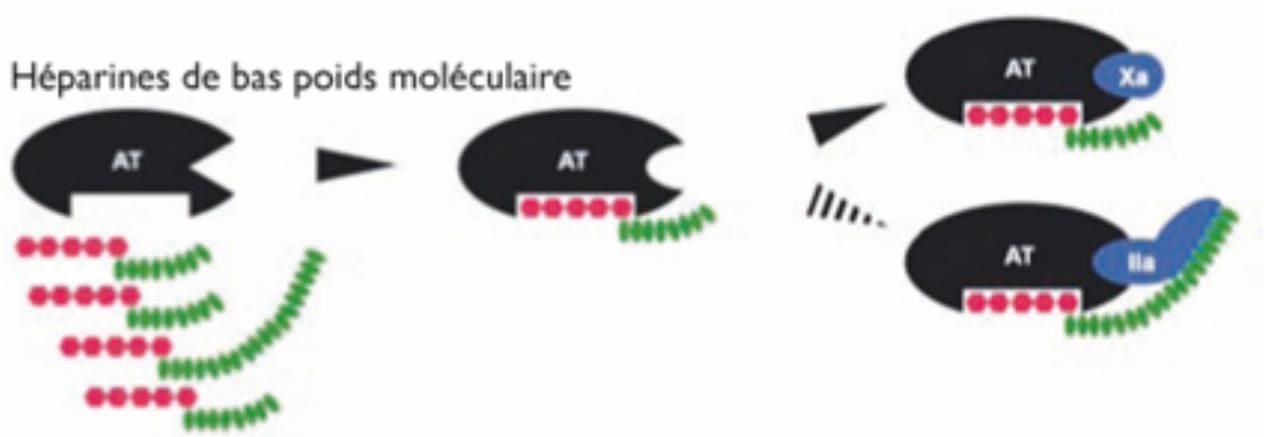


Figure 4 Mécanisme d'action des HBPM (d'après besancon-cardio.org)

Tableau XVI Indications, posologies et surveillance des HBPM en curatif

• Indications et posologies

Spécialités Indications	FRAGMINE® nadroparine sodique TCA x 1,4	FRAXIPARINE® nadroparine sodique TCA x 1,4 1,01 ± 0,18 UI anti-Xa/ml	FRAXODI® nadroparine sodique TCA x 1,4 1,34 ± 0,15 UI anti-Xa/ml	INNOHEP® tinzaparine sodique x 1,5 <TCA < x 2 0,87 ± 0,15 UI anti-Xa/ml	LOVENOX® enoxaparine sodique x 1,5 <TCA < x 2,2 1,01 ± 0,14 UI anti-Xa/ml
Traitement curatif des TVP constituées	Solution injectable à 7500 UI/0,75 ml ; 10000 UI/1 ml : 100 UI/kg en SC 2x/j pendant 10 jours (délai d'équilibration des AVK inclus) de 0,59 à 0,69 UI anti-Xa/ml de J2 à J10	Solution injectable à 1850 UI/0,3 ml ; 3800 UI/0,4 ml ; 5700 UI/0,6 ml ; 7600 UI/0,8 ml ; 9500 UI/1 ml : 85 UI/kg en SC 2x/j pendant 10 jours (délai d'équilibration des AVK inclus)	Solution injectable à 11400 UI/0,6 ml ; 15200 UI/0,8 ml ; 19000 UI/1 ml : 171 UI/kg en SC 1x/j pendant 10 jours (délai d'équilibration des AVK inclus)	Solution injectable à 10000 UI/0,5 ml ; 14000 UI/0,7 ml ; 18000 UI/0,9 ml : 175 UI/kg en SC 1x/j pendant 10 jours (délai d'équilibration des AVK inclus)	Solution injectable à 6000 UI/0,6 ml ; 8000 UI/0,8 ml ; 10000 UI/1 ml : Patients sans risque de complications : 150 UI/kg (1,5 mg/kg) en SC 1x/j Patients obèses, atteints d'un cancer, présentant une EP symptomatique, avec une récurrence d'évènement thromboembolique ou TVP : 100 UI/kg (1 mg/kg) en SC 2x/j pendant 10 jours (délai d'équilibration des AVK inclus)
TTT curatif des TVP constituées, avec ou sans EP sans signe de gravité clinique à l'exclusion des EP susceptibles de relever d'un TTT thrombolytique ou chirurgical					
TTT curatif des EP sans signes de gravité chez l'adulte en absence de pathologie cardiopulmonaire pré-existante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un TTT thrombolytique ou chirurgical				Solution injectable à 10000 UI/0,5 ml ; 14000 UI/0,7 ml ; 18000 UI/0,9 ml : 175 UI/kg en SC 1x/j pendant 7 jours	
TTT de l'angor instable et de l'IdM sans onde Q à la phase aiguë en association à l'aspirine	Solution injectable à 7500 UI/0,75 ml ; 10000 UI/1 ml : 120 UI/kg en SC 2x/j avec 75 à 325 mg d'aspirine PO (dose de charge de 160 mg minimum) dose max : 10000UI/inj pendant 6 jours 0,6 à 1,2 UI anti-Xa/ml	Solution injectable à 2850 UI/0,3 ml ; 3800 UI/0,4 ml ; 5700 UI/0,6 ml ; 7600 UI/0,8 ml ; 9500 UI/1 ml : 86 UI/kg en SC 2x/j (dose initiale : bolus IV + injection SC de 86 UI/kg) avec 75 à 325 mg d'aspirine PO (dose de charge de 160 mg minimum) pendant 6 jours			100 UI/kg (1mg/kg) en SC 2x/j avec 75 à 325 mg d'aspirine PO (dose de charge : 160 mg) pendant 2 à 8 jours
TTT de l'IdM aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un TTT thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire					Bolus initial de 3000 UI (30 mg) puis inj SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) dans les 15min puis toutes les 12h (max 10000 UI pour les 2 premières SC) première dose 15 minutes avant ou 30 minutes après le début du traitement thrombolytique Traitement de 8 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital + 75 à 325 mg d'aspirine dès apparition des symptômes pendant 30 jours
TTT prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie	Solution injectable à 7500 UI/0,75 ml ; 10000 UI/0,4 ml ; 12500 UI/0,5 ml ; 15000 UI/0,6 ml ; 18000 UI/0,72 ml : 200 UI/kg en SC 1x/j dose max : 18000 UI/j			Solution injectable à 10000 UI/0,5 ml ; 14000 UI/0,7 ml ; 18000 UI/0,9 ml : 175 UI/kg en SC 1x/j Traitement de 3 à 6 mois puis relais oral	

Tableau XVII Indications et posologies des HBPM en prophylaxie

Spécialités Indications	FRAGMINE® daltéparine sodique	FRAXIPARINE® nadroparine sodique	INNOHEP® tinzaparine sodique	LOVENOX® enoxaparine sodique
<p>Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ainsi qu'en chirurgie oncologique</p>	<p>Solution injectable à 2500 UI/0,2 ml et 5000 UI/0,2 ml :</p> <p><u>Si risque thrombogène modéré :</u> 2500 UI en SC 1x/j, avec 1ère injection 2h avant l'intervention</p> <p><u>Si risque thrombogène élevé :</u> chirurgie de la hanche et du genou (et oncologique) 5000 UI en SC 1x/j, avec 1ère injection de 2500 UI 2h avant l'intervention renouvelée 12h plus tard OU 1ère injection de 5000UI la veille de l'intervention renouvelée 24h plus tard Traitement < 10 jours en chirurgie générale Traitement de 35 jours en chirurgie de hanche</p>	<p>Solution injectable à 2850 UI/0,3 ml ; 3800 UI/0,4 ml ; 5700 UI/0,6 ml ; 7600 UI/0,8 ml ; 9500 UI/1 ml :</p> <p><u>Si risque thrombogène modéré :</u> 2850 UI en SC 1x/j, avec 1ère injection 2h avant l'intervention</p> <p><u>Si risque thrombogène élevé :</u> chirurgie de hanche et du genou (et oncologique) 1 inj SC/j adaptée au poids : 38 UI/kg 12h avant et après l'intervention puis quotidiennement jusqu'au 3ème jour postopératoire inclus Puis 57 UI/kg à partir du 4ème jour postopératoire</p>	<p>Solution injectable à 2500 UI/0,25 ml ; 3500 UI/0,35 ml et 4500 UI/0,45 ml :</p> <p><u>Si risque thrombogène modéré :</u> 2500 UI en SC 1x/j, avec 1ère injection 2h avant l'intervention</p> <p><u>Si risque thrombogène élevé :</u> chirurgie de hanche et du genou 4500 UI en SC 1x/j avec 1ère inj 12h avant l'intervention</p> <p><u>Chirurgie oncologique :</u> 3500 UI/j</p>	<p>Solution injectable à 2000 UI/0,2 ml ; 4000 UI/0,4 ml ; 30000 UI/3 ml :</p> <p><u>Si risque thrombogène modéré :</u> 2000 UI en SC 1x/j, avec 1ère injection 2h avant l'intervention</p> <p><u>Si risque thrombogène élevé :</u> chirurgie de hanche et du genou (et oncologique) 1ère injection de 4000 UI en SC 1x/j 12h avant l'intervention OU 1ère injection de 2000 UI 2h avant l'intervention</p> <p>Traitement < 10j en chirurgie générale Traitement de 4 à 5 semaines en chirurgie de hanche</p>
<p>Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : IC de stade III ou IV de la classification NYHA, une insuffisance respiratoire aiguë, ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux</p>	<p>Solution injectable à 5000 UI/0,2 ml :</p> <p>5000 UI/0,2 ml en SC 1x/j pendant 12 à 14 jours</p>			<p>Solution injectable à 4000 UI/0,4 ml :</p> <p>4000 UI en SC 1x/j pendant 6 à 14 jours</p>
<p>Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séances en général d'une durée ≤ 4 heures</p>	<p>Solution injectable à 2500 UI/0,2 ml ; 5000 UI/0,2 ml ; 7500 UI/0,75 ml ; 10000 UI/1 ml :</p> <p>Injection par voie IV ds la ligne artérielle du circuit de dialyse d'une dose de 5000 UI en début de séance</p>	<p>Solution injectable à 2850 UI/0,3 ml ; 3800 UI/0,4 ml ; 5700 UI/0,6 ml ; 7600 UI/0,8 ml ; 9500 UI/1 ml :</p> <p>Injection par voie IV ds la ligne artérielle du circuit de dialyse d'une dose de 65 UI/kg en début de séance</p>	<p>Solution injectable à 2500 UI/0,25 ml ; 3500 UI/0,35 ml ; 4500 UI/0,45 ml :</p> <p>Injection par voie IV ds la ligne artérielle du circuit de dialyse d'une dose de 4500 UI en début de séance</p>	<p>Solution injectable à 2000 UI/0,2 ml ; 4000 UI/0,4 ml ; 30000UI/3 ml :</p> <p>Injection par voie IV ds la ligne artérielle du circuit de dialyse d'une dose de 100 UI/kg en début de séance</p>
<p>Prévention des récidives de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique chez les patients cancéreux</p>	<p>Solution injectable à 7500 UI/0,3 ml ; 10000 UI/0,4 ml ; 12500 UI/0,5 ml ; 15000 UI/0,6 ml ; 18000 UI/0,72 ml :</p> <p><u>Pdt le 1er mois svt l'évènement :</u> 200 UI/kg en SC 1x/j dose max quotidienne : 18000 UI</p> <p><u>Du 2ème au 6ème mois svt l'évènement :</u> 150 UI/kg en SC 1x/j dose max quotidienne : 18000 UI</p>		<p>Solution injectable à 10000 UI/0,5 ml ; 14000 UI/0,7 ml ; 18000 UI/0,9 ml :</p> <p>175 UI/kg en SC 1x/j durée de 3 à 6 mois puis relai voie orale</p>	

- Contre-indications, Précautions d'utilisation
(43,43,44,47,48,48–55,57–63)

Tableau XVIII Contre-indications absolues et relatives des HBPM selon le dosage

Niveau de contre-indications	CURATIF	PREVENTIF
Absolues	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à ladite HBPM - Antécédent de TIH induite par l'héparine grave de type II sous HNF ou HBPM - Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase - Lésions organiques susceptibles de saigner - Saignement évolutif cliniquement significatif 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies intracérébrales - Insuffisance rénale sévère (Clcr < 30ml/min) (sauf pour LOVENOX® dans le traitement de la TVP et de l'EP) - Anesthésie péridurale ou rachianesthésie 	
Relatives	<ul style="list-style-type: none"> - AVC ischémique étendu à la phase aiguë (avec ou sans trouble de la conscience) - Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes) - Insuffisance rénale légère à modérée (30 ml/min < Clcr < 60 ml/min) 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) - Dans les 24 heures suivant une hémorragie intracérébrale

- Interactions médicamenteuses

On observe les mêmes interactions qu'avec les HNF, avec majoritairement des médicaments augmentant le risque hémorragique. Les médicaments interagissant avec les doses curatives d'HNF seront ici à prendre en compte avec les doses curatives et préventives d'HBPM chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

Il existe un risque d'hyperkaliémie à prendre en compte en cas d'association à des médicaments hyperkaliémiants (sels de potassium, IEC, inhibiteurs de l'angiotensine II, diurétiques hyperkaliémiants, AINS ...).

b) Suivi biologique

- Bilan pré-thérapeutique

Un bilan de l'hémostase, de la fonction rénale et de la numération plaquettaire doit être effectué avant la mise en place d'un traitement par héparines.

- Surveillance de la numération plaquettaire

Une numération plaquettaire doit être effectuée 2 fois par semaine pendant 1 mois en situation post-opératoire, post-traumatique, en cas d'administration d'HNF ou HBPM dans les 6 derniers mois ou en cas de comorbidités importantes.

Au-delà d'1 mois de traitement, la surveillance peut être abaissée à 1 fois par semaine jusqu'à arrêt du traitement.

Un contrôle immédiat doit être effectué en cas de diminution du nombre de plaquettes ou de symptomatologie évocatrice d'une TIH. (41)

- Surveillance de l'activité anticoagulante

L'activité anticoagulante des HBPM étant prévisible, un suivi biologique régulier et systématique pour tous les patients n'est pas préconisé.

Un suivi est néanmoins recommandé par l'ANSM pour une catégorie de patients à risque de surdosage : les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée, les personnes âgées, les patients de poids extrêmes ou les patients présentant une manifestation hémorragique ainsi que chez l'enfant et la femme enceinte.

Le prélèvement est effectué au moment du pic maximal d'activité :

- 4 heures après la 3^{ème} injection pour les schémas à 2 injections en SC par jour
- 4 heures après la 2^{ème} injection pour les schémas à 1 injection en SC par jour

La mesure du TCA n'est pas optimale pour le suivi d'un traitement par HBPM : l'activité anti-IIa qu'il exprime est variable selon l'héparine considérée. (40,56)

La mesure de l'activité anti-Xa ou héparinémie, est le test de référence. Les résultats sont variables pour des doses comparables des différentes HBPM : l'héparinémie est plus haute

pour les HBPM dont la masse moléculaire est plus basse et dont le ratio anti-Xa/anti-IIa est plus élevé. Pour interpréter un résultat d'héparinémie, il faut donc prendre en compte le moment de prélèvement, l'HBPM et la dose administrée.

c) Avantages et inconvénients

Tableau XIX Avantages et inconvénients des HBPM

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Molécules anciennes, beaucoup utilisées	Administration par voie parentérale
Utilisation dans l'urgence, en phase aiguë	Produit d'origine animale
Faible variabilité intra et interindividuelle	Contre-indication en cas d'insuffisance rénale
Utilisation lors de la grossesse et l'allaitement	
Diminution du risque de TIH	
Pas de suivi biologique en routine	
Antidote disponible	

5. Arixtra[®] fondaparinux sodique

a) Indications, posologies et pharmacologie

- Spécialités

Les spécialités disponibles en officine sur le marché français sont : (64–67)

- ARIXTRA[®] *fondaparinux sodique* s boîte de 2 ou 7 seringues
- ARIXTRA[®] *fondaparinux sodique* 5 mg/0,4 ml, boîte de 2 ou 10 seringues (piston orange)
- ARIXTRA[®] *fondaparinux sodique* 7,5 mg/0,6 ml, boîte de 2 ou 10 seringues (piston magenta)
- ARIXTRA[®] *fondaparinux sodique* 10 mg/0,8 ml, boîte de 2 ou 10 seringues (piston violet)

- Mécanisme d'action

Le *fondaparinux* inhibe de manière sélective et indirecte le facteur Xa. Il a une structure pentasaccharidique similaire au motif présent sur les chaînes d'héparines permettant leur fixation à l'antithrombine.

Le *fondaparinux* se fixe sur l'antithrombine de façon réversible. Cette fixation entraîne un changement de conformation irréversible de l'antithrombine, augmentant de 300 fois environ sa capacité d'inhibition du facteur Xa. Il n'existe aucune activité anti-IIa. Le *fondaparinux* peut ensuite interagir avec une autre molécule d'antithrombine. (64)

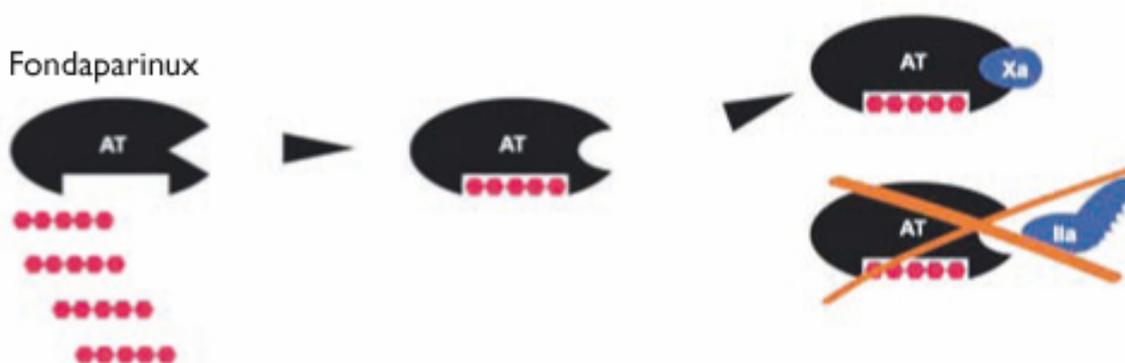


Figure 5 Mécanisme d'action du fondaparinux sodique (d'après besancon-cardio.org)

- Indications et posologies (64–67)

Tableau XX Indications et posologies du fondaparinux

ARIXTRA® fondaparinux sodique 2,5 mg/0,5 ml		
P R E V E N T I F	Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte (RSS)	2,5 mg en SC 1x/j 6 heures après l'intervention jusqu' à déambulation du patient (5 à 9 jours post-opératoire)
	Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thromboemboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer (RSS)	Jusqu'à 24 jours supplémentaires pour chirurgie pour fracture de hanche
	Prévention des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës (RSS)	2,5 mg en SC 1x/j pendant 6 à 14 jours
C U R A T I F	Traitement de l'angor instable ou de l'IdM sans sus-décalage du segment ST chez les adultes pour lesquels une prise en charge par une intervention coronaire percutanée (ICP) en urgence (< 120 min) n'est pas indiquée	2,5 mg en SC 1x/j Initiation le plus rapidement possible, pendant 8 jours au maximum (ou jusqu'à la sortie de l'hôpital)
	Traitement de l'IdM avec sus-décalage du segment ST chez les adultes soit pris en charge par un traitement thrombolytique, soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion	Si intervention coronaire percutanée envisagée : administration de HNF
	Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans TVP associée (RSS)	2,5 mg en SC 1x/j Initiation le plus rapidement possible après exclusion TVP ou TVS à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale pendant 30 à 45 jours chez patient à risque élevé de complications thromboemboliques
ARIXTRA® fondaparinux sodique 5 mg/0,4 ml ; 7,5 mg/0,6 ml : 10 mg/0,8 ml		
	Traitement des TVP aiguës et des EP aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire. (RSS)	De 50 à 100 kg : 7,5mg en SC 1x/j < 50 kg : 5 mg en SC 1x/j > 100 kg : 10 mg en SC 1x/j pendant au moins 5 jours avec relais par traitement anticoagulant oral initié dans les 72 premières heures

La posologie doit être diminuée à 1,5 mg en SC 1x/j dans la prévention des événements thromboemboliques et le traitement de la thrombose veineuse superficielle (TVS) pour les patients dont la clairance de la créatinine est entre 20 et 50 ml/min.

- Contre-indications, Précautions d'utilisation

L'utilisation du *fondaparinux sodique* est contre-indiquée en cas de :

- Hypersensibilité
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Endocardite bactérienne aiguë
- Insuffisance rénale sévère (Clcr < 20 ml/min)

Les rachianesthésies et anesthésies péridurales sont contre indiquées dans le cadre d'un traitement curatif par *fondaparinux sodique*.

Chez certains patients, l'utilisation de *fondaparinux sodique* nécessite des précautions particulières. Il s'agit des patients :

- Avec un risque hémorragique élevé (troubles de la coagulation, ulcère gastro-intestinale évolutif, hémorragie intracrânienne, suites de chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmiques
- Âgés
- Avec un faible poids
- Insuffisants rénaux modérés (Clcr entre 30 et 50 ml/min)
- Insuffisants hépatiques
- Avec un antécédent de TIH

- Interactions médicamenteuses

A part dans le cadre d'un relai avec les AVK, aucun autre médicament anticoagulant ne doit être associé au *fondaparinux*. Les antiagrégants plaquettaires et les AINS sont à utiliser avec précaution.

b) Suivi biologique

- Bilan pré-thérapeutique

Un bilan de l'hémostase et de la fonction rénale doivent être effectués avant la mise en place d'un traitement par *fondaparinux*.

- Surveillance de la numération plaquettaire

La surveillance de la numération plaquettaire n'est pas nécessaire, le *fondaparinux* n'entraînant pas de TIH. Néanmoins le fondaparinux est contre indiqué aux patients ayant un antécédent de TIH sous héparine.

- Surveillance de l'activité anticoagulante

L'activité anticoagulante du *fondaparinux* étant prévisible, un suivi biologique régulier n'est pas recommandé.

Le *fondaparinux* a une action anti-Xa exclusive, si un bilan de l'activité anticoagulante doit être réalisé en cas de chirurgie ou d'insuffisance rénale aiguë, la mesure de l'activité anti-Xa sera privilégié.

Le prélèvement est effectué au moment du pic maximal d'activité soit 2 à 3 heures après l'injection. (40)

c) Avantages et inconvénients

Tableau XXI Avantages et inconvénients du *fondaparinux*

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Molécule synthétique	Administration voie parentérale
Pas de suivi biologique régulier	Contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère
Pas d'adaptation en fonction du poids	Contre-indication en cas de grossesse ou d'allaitement
Pas de risque de TIH	Absence d'antidote

B. Evolution des évaluations et des ventes

1. Evolution de l'AMM et de l'évaluation depuis la mise sur le marché

a) Les antagonistes de la vitamine K (AVK)

Le premier médicament AVK ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France fut la Coumadine[®] *warfarine sodique* 2 mg comprimé en 1977 suivie plus tard par :

- Préviscan[®] *fluindione* 20 mg comprimé en 1988,
- Pindione[®] *phénindione* 50 mg comprimé en 1989, arrêt de commercialisation en 1992 pour le flacon de 250 comprimés et en 2004 pour le flacon de 20 comprimés (68)
- Sintrom[®] *acénocoumarol* 4 mg comprimé en 1990, (commercialisée depuis 1995)
- Apegmone[®] *tiocloमारol* 4 mg comprimé en 1990, arrêt de commercialisation en 1992 pour le tube aluminium de 100 comprimés et en 2004 pour le tube de 30 comprimés (69)
- Minisintrom[®] *acénocoumarol* 1 mg comprimé en 1993, (commercialisée depuis 1994)
- Coumadine[®] *warfarine sodique* 10 mg comprimé en 1993, arrêt de commercialisation en 2001 (70)
- Coumadine[®] *warfarine sodique* 5 mg comprimé en 2001.

En juillet 2011, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), actuellement agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), a effectué des modifications au niveau des Résumés Caractéristiques des Produits (RCP) avec la publication du nouveau schéma commun des AVK. (1)(71) Ces modifications visaient principalement les indications et les schémas posologiques des molécules.

Ainsi, plusieurs indications ont été supprimées :

- Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine,
- Prévention des TVP et de l'EP en chirurgie de la hanche,
- Prévention des thromboses sur cathéters (1)

Tableau XXII Evolution des indications des AVK

Temps	... 2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017 ...
	Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certaines fibrillations auriculaires, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires																
	IdM: Prévention des complications thromboemboliques des IdM compliqués: thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, diskinésie emboligène ... en relais de l'héparine																
	Traitement des TVP et de l'EP ainsi que la prévention de leurs récides, en relais de l'héparine																
	IdM : prévention de la récidence d'infarctus du myocarde, en cas d'intolérance à l'aspirine																
	Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche																
	Prévention des thromboses sur cathéter																

Leurs évaluations au cours des réunions de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) afin de les inscrire ou de renouveler leur inscription sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux ont toujours conclues à un Service Médical Rendu (SMR) important, un rapport efficacité/effet indésirable important tout en tenant compte que des alternatives thérapeutique existent pour les différentes indications et que ces médicaments sont au premier rang des causes d'accidents iatrogènes. Le taux de remboursement de toutes les spécialités est de 65%. (72–80)

En 2018, le ton change pour le Préviscan[®], il passe en dernière intention dans la FA et le traitement et la prévention des TVP et EP du fait du risque immuno-allergique auquel les patients sont exposés lors des 6 premiers mois de traitement. (81–83) Son utilisation en initiation est contre indiquée, son AMM est modifiée laissant seulement la possibilité d'utilisation en renouvellement si une bonne tolérance est observée chez le patient.

La commission de transparence de l'HAS propose un taux de remboursement de 30%, à voir si les pratiques de prescription évoluent selon les nouvelles directives, la prescription de Previscan[®] étant une exception française. Ce taux sera appliqué à partir du 1^{er} juillet 2019.(84)

En 2011/2012, Pradaxa® 110 mg et 150 mg gélule obtiennent l'AMM dans la FANV. (90)

Pour les 2 indications, la commission de transparence considère que :

- Le SMR est important
- L'ASMR est inexistante (niveau V) par rapport à l'*énoxaparine* en chirurgie orthopédique et par rapport aux AVK dans la FA
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention en chirurgie orthopédique, de 1^{ère} ou 2^{ème} intention dans la FA.

En 2008, Xarelto® 10 mg comprimé est le premier anti-Xa par voie orale à obtenir une AMM en chirurgie orthopédique. (91)

En 2011/2012, Xarelto® 15 mg et 20 mg comprimé obtiennent l'AMM dans la FANV ainsi que dans le traitement de la TVP et la prévention des récurrences sous formes de TVP et EP. (Ce libellé change en 2013 en Traitement de la TVP **et de l'EP** et prévention des récurrences sous forme de TVP et EP.) (92,93)

Pour ces indications, la commission de transparence considère que :

- Le SMR est important
- L'ASMR est mineure (ASMR niveau IV) par rapport à l'*énoxaparine* en chirurgie orthopédique et inexistante (ASMR niveau V) dans la TVP et l'EP et dans la FA.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention

En 2011 Eliquis® 2.5 mg comprimé obtient l'AMM en chirurgie orthopédique puis dans la FANV en 2012 conjointement à Eliquis® 5mg comprimé. (94)

Pour ces indications, la commission de transparence considère que :

- Le SMR est important
- L'ASMR est mineure (ASMR niveau IV) par rapport à l'*énoxaparine* en chirurgie orthopédique et inexistante (ASMR niveau V) dans la FA.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention en chirurgie orthopédique et de 1^{ère} ou 2^{ème} intention dans la FA.

Pour toutes ces spécialités, l'avis de la commission a toujours été favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux au taux de remboursement de 65%.

En 2014, tous les AOD sont réévalués suite à une saisine de la Ministre des affaires sociales et de la santé dans l'ensemble de leurs indications. (90) (91) (92)

Pour le Xarelto[®] et l'Eliquis[®], la commission considère que :

- Le SMR reste important
- L'ASMR de l'Eliquis[®] devient mineure (niveau IV) dans la FANV
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention en chirurgie orthopédique.
- Le taux de remboursement reste à 65%.

Le Pradaxa[®] est le plus impacté par cette réévaluation, la commission considère que :

- Le SMR est modéré
- Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen en chirurgie orthopédique car sa non infériorité en terme d'efficacité par rapport à l'*enoxaparine* n'est pas compensée par une réduction du risque hémorragique contrairement aux 2 autres AOD disponibles.
- Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen dans la FA car malgré une diminution des hémorragies intracrâniennes, on recense une augmentation des hémorragies digestives et la survenue de syndrome coronaire aigu (SCA) (non rapporté pour le Xarelto[®] ou l'Eliquis[®])

Du fait de l'absence d'antidote disponible à cette époque et de l'absence d'examen biologique de mesure spécifique du degré d'anticoagulation, la prescription d'AOD est recommandée en 2^{ème} intention seulement, dans le cadre de la FA. Les patients concernés sont ceux chez qui les AVK sont contre indiqués, mal tolérés, qui n'acceptent pas les contraintes liées au suivi de l'INR ou ceux chez qui l'INR cible est impossible à atteindre et à maintenir malgré une bonne observance.

Les résultats de l'étude observationnelle en vie réelle menée par la CNAMTS montrent que les AOD sont utilisés chez des patients ayant un risque hémorragique. Les résultats de l'étude observationnelle post-inscription PETRA montrent que le Pradaxa[®] est utilisé non conformément aux recommandations de son AMM et que les patients traités sont plus à risque que ceux inclus dans les essais cliniques. (93)

Le taux de remboursement de Pradaxa® passe donc à 30%.

En 2015, Pradaxa® 110 et 150 mg gélule et Eliquis® 2.5 et 5 mg comprimé obtiennent l'AMM pour le traitement et la prévention de la TVP et de l'EP. Aucune demande d'inscription n'est formulée pour l'inscription de Pradaxa® sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux dans le cadre de cette indication. (94) (95)

Pour l'Eliquis®, la commission considère que pour cette indication :

- Le SMR est important
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- L'ASMR est inexistante (niveau V)
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention

En 2016,(101) la commission réévalue la place de Xarelto® 15 et 20 mg dans la stratégie de traitement et de prévention des TVP et EP et évalue l'efficacité d'un traitement au long cours de plus de 12 mois. La commission est favorable au traitement prolongé et conclue que :

- Le SMR est important pour le traitement initial et dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois
- L'ASMR est inexistante (niveau V) dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention

En novembre 2015, Praxbind® *idarucizumab*, un anticorps monoclonal, agent de réversion spécifique du *dabigatran* obtient son AMM. Il fut mis à disposition des établissements de soins dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Il s'agit du premier antidote spécifique disponible en cas d'hémorragies causée par un surdosage ou d'urgences chirurgicales pour la classe des AOD. (28)

Malgré cette avancée, la réévaluation du Pradaxa® en 2016 ne conclue pas à une modification de la place des AOD dans la stratégie thérapeutique de la FA (2^{ème} intention). Cette évaluation est considérée comme provisoire en attendant la réévaluation de toutes les spécialités de la classe des AOD. Néanmoins le SMR est considéré à nouveau important et le taux de remboursement revient à son taux initial de 65%. (102)

En 2017, une nouvelle présentation de Xarelto® obtient l'AMM. Il s'agit d'un kit d'initiation de traitement dans le cadre des TVP et EP composé de 42 comprimés de 15 mg et 7 comprimés de 20 mg. (103)

En 2018, Xarelto® obtient une extension d'indication dans le traitement préventif des TVP et EP au-delà de 12 mois. Le SMR est considéré comme important mais aucun ASMR ne lui est attribué. Cette extension concernera le dosage à 10 mg dès 2018, à l'issue d'un traitement anticoagulant initial de 6 mois. Le dosage à 20 mg au long cours sera réservé en cas de comorbidités ou de récurrences de TVP ou EP malgré la continuité d'un traitement par *rivaroxaban* à 10 mg/j au long cours. (104)

En 2018, une réévaluation de tous les AOD bouleverse l'ordre établi. Xarelto® et Eliquis® sont désormais recommandés en 1^{ère} intention dans toutes les indications avec un SMR considéré important. (105)

Le Pradaxa®, pourtant le seul avec un antidote spécifique disponible pour l'instant, retrouve un SMR modéré. La commission propose à nouveau un taux de remboursement à 30%.

De nouveaux représentants des AOD vont voir le jour, ils sont en cours de développement comme le Bevyxxa® *betrixaban* qui est en étude de phase III pour la prévention des événements thromboemboliques veineux en milieu médical chez les patients alités pour une affection aiguë. Il a été approuvé par la Food And Drugs Administration (FDA). Il sera le premier AOD ayant l'AMM dans cette indication. (106)

D'autres ont vu leur développement s'arrêter comme le *darexaban* en 2011 et l'*otamixaban* en 2013. (107)

c) Les héparines non fractionnées

Tous les dosages de Calciparine® ont obtenus leurs AMM en 1986, ils sont tous disponibles à l'officine. Elle est considérée comme un traitement de 1^{ère} intention, particulièrement pour les patients souffrant d'insuffisance rénale. (108,109)

L'Héparine Choay® a 2 dosages disponibles : celle à 5000 UI/ml est réservée à l'usage hospitalier, seule la spécialité à 25000 UI/5 ml est disponible en ville. (110–112)

Cette dernière a obtenu son AMM en 1986. Elle est considérée comme un traitement de 1^{ère} intention, et du fait de sa voie d'administration IV et de son état d'HNF, comme un médicament idéal pour les insuffisants rénaux sévère et/ou patients de plus de 75 ans, en cas d'embolies

artérielles extra cérébrales et dans la prévention de la coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale.

La commission de transparence accorde à la Calciparine[®] et l'Héparine Choay[®] un SMR et un rapport efficacité/effets indésirables important et fixe le taux de remboursement à 65%.

En 2015, le conditionnement de l'Héparine Choay[®] 25000 UI/5 ml passe de 10 à 5 flacons par boîtes seulement pour des raisons industrielles. (112)

L'antidote des héparines, le sulfate de protamine commercialisé sous le nom Protamine Choay[®] 1000 U.A.H/ml solution injectable, obtient son AMM en 1998.(113)

D'autres spécialités d'HNF sont commercialisées en France, avec des AMM antérieures, mais elles sont réservées à l'usage hospitalier.

d) Les héparines à bas poids moléculaire

Tableau XXIV Evolution des indications des HBPM à visée prophylactique

Temps Indications	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	...	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
	Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie																											
Traitement prophylactique de la MTEV chez les patients allités pour une affection médicale aiguë																												
Prévention de la coagulation du circuit de CEC en hémodialyse																												
Prévention des récidives de maladie thromboembolique veineuse symptomatique chez les patients cancéreux																												

Tableau XXV Evolution des indications des HBPM à visée curative

Temps Indications	1985	1986	1987	1988	1989	...	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	...	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	...	2014	2015	2016	2017		
	Traitement des TVP constituées																													
TTT curatif des TVP constituées, avec ou sans EP sans signe de gravité clinique à l'exclusion des EP susceptibles de relever d'un TTT thrombolytique ou chirurgical																														
Traitement curatif des EP sans signes de gravité chez l'adulte en absence de pathologie cardiopulmonaire pré-existante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical																														
Traitement de l'angor instable et de l'IdM sans onde Q, à la phase aiguë en association à l'aspirine																														
Traitement de l'IdM aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un TTT thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire																														
Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique chez les patients cancéreux																														

La première HBPM mise sur le marché français est la Fraxiparine[®], en 1985.(114) Aujourd'hui, 5 spécialités sont disponibles, chacune dans plusieurs dosages et elles se partagent de façon hétérogène 4 indications préventives et 6 curatives.

La Clivarine[®] *réviparine sodique*, disponible dans 3 dosages, voit sa commercialisation arrêtée en 2003. (115,116)

Chaque spécialité, lors de son évaluation à la commission de transparence a obtenu un SMR important et est considérée comme traitement de 1^{ère} intention.

Certains conditionnements de 10 seringues ainsi que certains dosages d'HBPM (par exemple Lovenox[®] 30000 UI/3 ml) sont réservés uniquement à l'usage des collectivités.

En 2010, les spécialités Fragmine[®] 7500 UI/0,3 ml ; 10000 UI/0,4 ml ; 12500 UI/0,5 ml ; 15000 UI/0,6 ml et 18000 UI/0,72 ml et en 2014 les spécialités Innohep[®] 10000 UI/0,5 ml ; 14000 UI/0,7 ml et 18000 UI/0,9 ml obtiennent l'extension d'indication dans « *le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention des récurrences, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie* ». Elles sont ainsi les 2 seules spécialités ayant l'AMM dans cette indication. Cette indication n'est plus remboursée aux assurés sociaux pour la spécialité Innohep[®] depuis 2016. (117–119)

Depuis octobre 2018, l'Enoxaparine Crusia est disponible en pharmacie dans 5 dosages : 2000 UI (20 mg) /2 ml ; 4000 UI (40 mg) /0,4 ml ; 6000 UI (60 mg) / 0,6 ml ; 8000 UI (80 mg) /0,8 ml ;10 000 UI (100 mg) /1 ml. Il s'agit du premier biosimilaire d'HBPM (Lovenox[®]) disponible sur le marché. Il partage les mêmes indications que la spécialité Lovenox[®], lors du développement 2 études ont prouvé leur bioéquivalence sur le plan pharmacodynamique. Un plan de gestion des risques assorti sa mise sur le marché. La substitution n'est pas obligatoire, elle peut être initiée par le pharmacien lors d'une primo-prescription de Lovenox[®] en prenant garde d'en informer le prescripteur. (120–122)

e) Arixtra[®] fondaparinux sodique

Arixtra[®] 2,5 mg/0,5 ml obtient son AMM en chirurgie orthopédique en 2002. Il est alors uniquement inscrit à la liste des produits remboursés aux collectivités. (123)

Cette AMM est modifiée en 2004 : la thromboprophylaxie dans le cadre d'une chirurgie pour fracture de la hanche peut être étendue jusqu'à 23 jours après la 1^{ère} semaine post-opératoire. Cette indication est alors prise en charge pour la sécurité sociale et les collectivités. La thromboprophylaxie suivant une chirurgie orthopédique autre que dans le cadre d'une fracture de hanche, ou d'une durée inférieure à 9 jours n'est pris en charge que pour les collectivités. La contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère est aussi modifiée : la limite est dorénavant fixée à une Clcr inférieure à 20 ml/min. (124)

En 2005, l'Arixtra[®] 2,5 mg/0,5 ml obtient l'AMM pour la « *prévention des ETEV chez les patients à haut risque alités pour affection médicale* » et pour la « *prévention des ETEV en chirurgie abdominale chez les patients à haut risque de complications thromboembolique* » (125)

Les premières indications curatives lui sont attribuées en 2008 avec le traitement de l'IDM avec ou sans sus décalage du segment ST, qui ne sont pris en charge qu'au niveau des collectivités. Ces indications n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres spécialités déjà disponibles dans cette indication. (126)

Pour toutes ces indications, le SMR ainsi que le rapport efficacité/EI de l'Arixtra[®] sont considérés comme importants. La spécialité peut être utilisée en 1^{ère} intention et bénéficie d'un taux de remboursement de 65%.

En 2010, Arixtra[®] 2,5 mg/0,5 ml obtient l'AMM pour le « *traitement de la TVS spontanée aiguë symptomatique des MI sans TVP associée* ». Il est ainsi le premier médicament à avoir une AMM dans cette indication. Néanmoins, le SMR est considéré comme modéré et l'ASMR inexistant du fait d'une incertitude du bénéfice d'un traitement prolongé. L'avis est favorable à son inscription avec une demande de suivi de cohorte en médecine libérale. Le taux de remboursement est fixé à 35% dans cette indication. (127)

Pour les patients dont la clairance de la créatine est comprise entre 20 et 30 ml/min, il est recommandé d'utiliser une dose de 1,5 mg de *fondaparinux sodique*. Ainsi, en 2004, en 2007 puis en 2010, Arixtra[®] 1.5 mg/0,3 ml obtient l'AMM pour les indications déjà attribuées au dosage à 2,5mg/0,5 ml. Cependant le SMR est considéré comme insuffisant et l'avis de la

commission est toujours défavorable à l'inscription aux listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités du fait du manque de données d'efficacité chez les insuffisants rénaux. (128,129)

Arixtra[®] 5 mg/0,4 ml ; 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml obtiennent l'AMM en 2004 pour le « traitement des TVP et EP aiguës ». L'ASMR est d'abord considérée mineure par rapport à la prise en charge habituelle par les héparines puis réévaluée comme inexistante en 2013. Le SMR est lui évalué comme important et le taux de remboursement fixé à 65 %. (130)

En 2011, l'AFSSAPS alerte l'HAS sur les risques hémorragiques graves de l'Arixtra[®] dans les populations à risques. L'agence soutient que le dosage à 1,5 mg pourrait être bénéfique à ces patients et demande la réévaluation du SMR de tous les dosages dans toute les indications. Ces réévaluations n'engendrent aucune modification concernant les différentes spécialités, que ce soit au niveau de leur SMR ou de leur place dans les stratégies thérapeutiques. (131–133)

2. Evolution des ventes

Les données les plus récentes, disponibles dans le rapport de l'ANSM sur les anticoagulants en France en 2014, recouvrent la période 2000-2013. (11)

Les données de ventes nationales disponibles ont été récoltées par l'ANSM via les déclarations des laboratoires pharmaceutiques pour la période 2000-2012. Pour l'année 2013, les données ont été obtenues via le Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques et elles ne prennent pas en compte les ventes dans les départements d'outre-mer.

Les données d'utilisations ont été obtenues par l'analyse des remboursements de médicaments anticoagulants pour un échantillon de bénéficiaires de la CPAM de 2007 à 2013 (seulement ceux au régime général jusqu'en 2010 puis ajout des bénéficiaires du régime agricole et du régime des salariés indépendants à partir de 2011) afin d'obtenir la prévalence d'utilisateur pour chaque produit ainsi qu'un profil moyen d'utilisateur.

Les ventes sont exprimées en doses définies journalières (DDJ), correspondant à « *la posologie de référence pour un adulte de 70 kilogrammes dans l'indication de chaque molécule* » afin de se libérer des contraintes de conditionnements, de dosages et de posologies variables.

a) Les anticoagulants par voie orale : AVK vs AOD

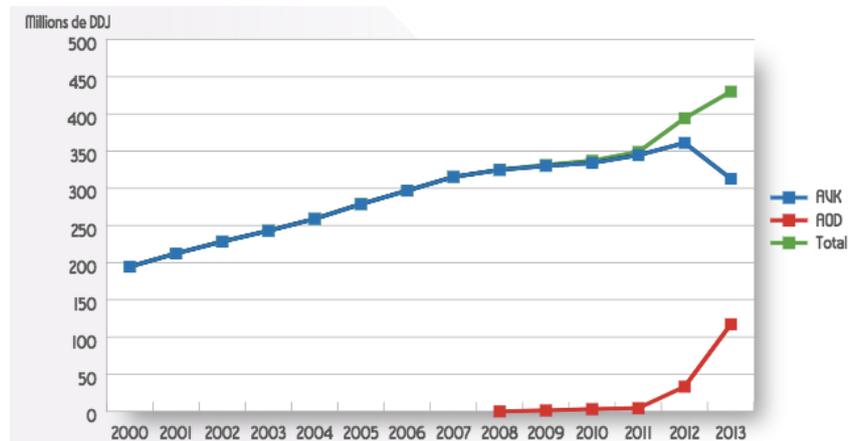


Figure 6 Ventes d'anticoagulants oraux (en millions de DDJ) pour la période 2001-2013 (source ANSM)

On estime à 1,49 millions le nombre de patients ayant reçu un anticoagulant oral en France en 2013. (11)

- Profil type des patients

Les patients sous AVK sont en moyenne plus âgés que ceux sous AOD (73,7 ans contre 71,3 ans pour les AOD). (11)

Cette différence peut être expliquée par l'indication des AOD en chirurgie orthopédique qui peut inclure des sujets plus jeunes.

Cette différence est néanmoins minime en considérant l'indication dans la FA, une arythmie dont la prévalence augmente avec l'âge, (60% des patients atteints ont entre 65 et 85 ans) (134) pour laquelle les AOD ne sont à prescrire qu'en 2^{ème} intention.

- Evolution des ventes en DDJ

De façon générale, les ventes d'anticoagulants oraux ont doublé entre 2000 et 2013 passant de 195 millions de DDJ en 2000 à 394 millions en 2012. (11)

Les AVK voient sur cette période leurs ventes presque doubler passant de 195 millions de DDJ en 2000 à 361 millions en 2012.

Les ventes passent à environ 300 millions de DDJ en 2013, ce qui coïncident avec le retrait de trois indications de l'AMM suite à la publication du nouveau schéma commun des AVK. Cette année est aussi marquée par une forte croissance des ventes d'AOD. Par ailleurs, 7,3% des bénéficiaires de l'assurance maladie ayant perçu un remboursement pour un anticoagulant oral, ont vu leur traitement modifié. La transition la plus fréquemment retrouvée était un switch AVK vers AOD.

Les AOD, présents sur le marché depuis 2008, ont connu une croissance très rapide de leurs ventes passant de 1 million de DDJ en 2009 à 117 millions en 2013.(11) Cette croissance est nettement marquée à partir de 2011 ce qui correspond à l'extension d'indication dans la FANV pour les 3 spécialités.

Malgré cette croissance spectaculaire à leur entrée sur la marché, les ventes d'AOD se stabilisent à partir de 2013, ce qui coïncide avec les actions menées par l'ANSM, l'HAS et la CNAMTS auprès des professionnels de santé. (135)

- Données d'utilisation

La prévalence d'utilisation des anticoagulants oraux est proportionnelle aux ventes. En France, l'AVK le plus largement utilisé est la *fluindione* (80% des bénéficiaires de la CNAMTS ayant reçu un AVK en 2013), suivi par la *warfarine* (0,24 % des bénéficiaires de la CNAMTS ayant reçu un anticoagulant oral en 2013) puis l'*acénocoumarol* (0,14%).(11)

Le *dabigatran* est l'AOD le plus utilisé jusqu'en avril 2013 son utilisation se stabilise ensuite alors que celle du *rivaroxaban* continue d'augmenter (jusqu'à 0,17% des bénéficiaires de l'échantillon).

b) Les anticoagulants par voie injectable : HNF, HBPM, Arixtra®

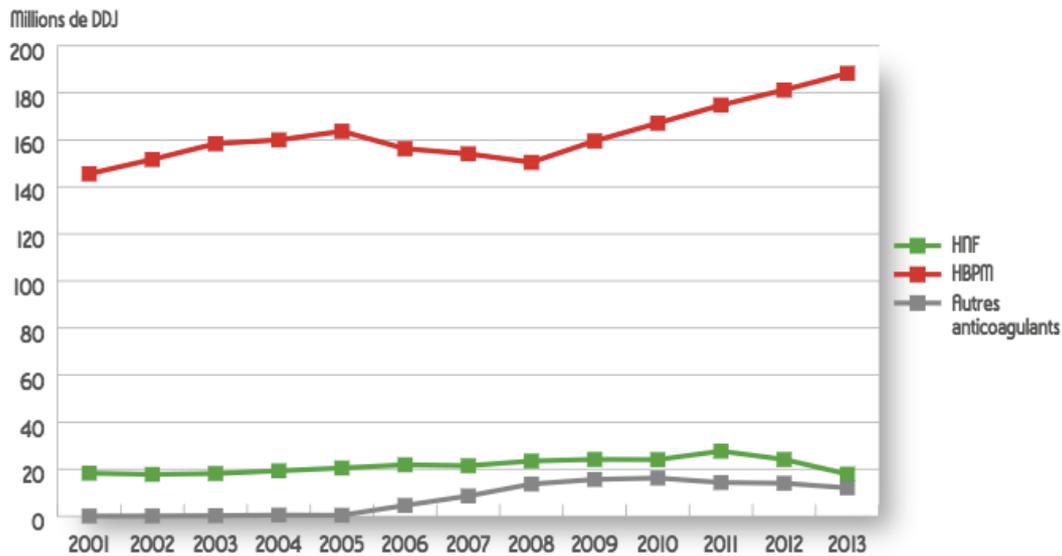


Figure 7 Ventes d'anticoagulants injectables (en millions de DDJ) pour la période 2001-2013 (source ANSM)

- Profil type des patients

L'âge moyen des utilisateurs d'HNF est nettement plus élevé que pour les 2 autres classes ceci dû à l'indication particulière aux patients insuffisants rénaux. (73,1 ans contre 54,8 ans pour les HBPM et 55,5 ans pour le *fondaparinux*).⁽¹¹⁾

- Evolution des ventes en DDJ

On estime à 1,95 millions le nombre de patients ayant reçu un anticoagulant injectable en France en 2013.

Les HBPM sont les plus vendues avec 181 millions de DDJ vendues en 2012 contre seulement 24 millions pour les HNF. Cette différence marquée est due à l'indication particulière des HNF à la population insuffisante rénale

Les ventes d'HBPM ont augmenté entre 2001 et 2013 (146 millions de DDJ contre 188 millions) alors que celles des HNF sont restés stables. ⁽¹¹⁾ Il faut dire que durant cette période les HBPM ont vu leurs indications s'étendre alors qu'il n'y a pas eu d'extension d'AMM pour les HNF.

Les ventes de *fondaparinux* ont atteint jusqu'à 16 millions de DDJ en 2010. Elles diminuent ensuite passant à environ 13,7 millions en 2013.(11)

- Données d'utilisation

La prévalence d'utilisation des HBPM n'est pas proportionnelle aux chiffres de ventes : les ventes en DDJ ont augmenté durant la période 2007-2013 (d'environ 20 millions de DDJ) alors que le pourcentage d'utilisateur parmi l'échantillon de bénéficiaires de l'assurance maladie reste stable à environ 2,5%. (11) Ceci s'explique par la mise sur le marché en 2011 de spécialités d'HBPM fortement dosées (par exemple Fraxiparine® 18000UI/0,72ml)

Parmi les HBPM, la plus utilisée est l'*énoxaparine* (65,3% des 14797 bénéficiaires de l'Assurance Maladie ayant reçu un anticoagulant injectable en 2013) suivie de la *tinzaparine* (29,7%), de la *daltéparine* (3,5%) et de la *nadroparine* (1,5%). (11)

II. Sécurité et iatrogénie des anticoagulants

1. Effets indésirables principaux

a) Le risque hémorragique

Les complications hémorragiques induites par les anticoagulants peuvent être secondaires à un surdosage, à un traumatisme, à un acte invasif mais peuvent aussi survenir de manière spontanée.

La surveillance biologique doit impérativement s'accompagner d'une surveillance clinique. Les saignements peuvent se manifester de façon extériorisée (gingivorragie, hématurie, épistaxis) ou non (hémorragie intracérébrale, digestive ...)

Il faut tenir compte des associations thérapeutiques pouvant augmenter le risque (association anticoagulant + antiagrégant). Par exemple dans le cadre d'un IDM ST-, l'association de l'acide acétylsalicylique à une HBPM lors de la phase aiguë diminue la mortalité et les récives pendant la 1^{ère} semaine alors que le relai par AVK augmente les saignements majeurs. (136)

La fréquence et la gravité des accidents hémorragiques diffère selon l'anticoagulant considéré et les caractéristiques du traitement.

Pour les héparines les accidents hémorragiques sévères sont plus fréquents lors de traitements curatifs. La fréquence des accidents est plus élevée lors de l'administration intermittente d'HNF en IV (par rapport à une administration continue).(42)

La fréquence des accidents hémorragiques sous AVK atteint son maximum lors du 1^{er} trimestre de traitement. Il faut noter que l'évènement hémorragique sous AVK est la première cause d'hospitalisation pour iatrogénie en France. (42)

Concernant les AOD, le risque hémorragique est similaire à celui des AVK dans le cadre de l'initiation d'un traitement (étude NACORA-Switch, juin 2014). La fréquence d'hémorragies sévères est similaire avec un profil différent : on constate une réduction des hémorragies intracrâniennes et une augmentation des hémorragies digestives (comparaison dabigatran et rivaroxaban à la warfarine). (137)

Dans tous les cas, le risque est proportionnellement augmenté par rapport au degré d'anticoagulation recherché. L'âge élevé, les comorbidités du patient augmentent aussi le risque. (42) Il faudra donc prendre en compte tous ces éléments pour initier et surveiller le traitement.

b) Les thrombopénies induites par les héparines (TIH)

Les TIH sont des événements rares mais potentiellement graves (mortalité dans 5 à 10% des cas d'origine thrombotique). (138) Apparaissant majoritairement en contexte post opératoire, où les causes de thrombopénies et de thromboses sont nombreuses, elles sont donc difficiles à diagnostiquer. Elles entraînent un risque thrombotique et compliquent la prise en charge anticoagulante car l'arrêt du traitement héparinique est nécessaire.

2 types de thrombopénies sont à distinguer :

- La thrombopénie de type I d'apparition précoce, sans origine immune sans manifestation clinique avec une thrombopénie modérée (numération plaquettaire supérieure à 100 giga/L) et une régression spontanée sans retrait des héparines
- La thrombopénie de type II d'apparition tardive, d'origine immune, source de phénomènes thrombotiques avec une thrombopénie profonde nécessitant l'arrêt des héparines. (139)

Des auto-anticorps de type IgG se fixent sur le facteur plaquettaire 4 lors qu'il est lié à l'héparine. Ces complexes immuns activent les plaquettes circulantes, entraînant la génération de thrombine, induit la synthèse de facteur tissulaire à l'origine de la coagulation plasmatique d'où l'apparition d'événements thrombotiques veineux et artériels. Les plaquettes activées sont plus rapidement éliminées entraînant ainsi une thrombopénie. (140)

Elles sont plus fréquentes lors d'un traitement par HNF mais restent possibles avec un traitement par HBPM, d'où la différence de critères de surveillance biologique. (141)

Le contexte post opératoire, la durée du traitement, le mode d'administration (sous-cutanée) augmentent aussi le risque.

Le délai d'apparition s'étend de 5 à 8 jours après la primo-administration d'une HNF. Elle peut apparaître dès la première injection si le patient a été exposé aux héparines dans les 3 mois précédents ou jusqu'à 3 semaines après pour un traitement par HBPM.

Le diagnostic doit être évoqué devant une numération plaquettaire inférieure à 100 giga/L ou une chute de 40% sous traitement par héparine associé à l'apparition d'évènements thrombotiques (thrombose veineuse ou artérielle, extension du phénomène thrombotique initial ayant indiqué la mise sous héparine ou coagulopathie de consommation). (139)

L'arrêt et le remplacement du traitement héparinique doit se faire dès la suspicion de TIH sans attendre les résultats des tests immunologiques confirmant la présence d'anticorps héparine-dépendants anti-PF4 (technique d'ELISA) et les tests fonctionnels d'activation plaquettaire.

Le traitement anticoagulant de remplacement sera soit un anti-Xa (*danaparoïde sodique* Orgaran[®], *fondaparinux sodique* Arixtra[®]) ou un anti-IIa (*argatroban*, *bivalirudine*). Si un relai par AVK est envisagé, il faudra attendre la fin de la phase aiguë de la thrombopénie pour débiter l'initiation. (138) (141)

L'évènement doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. Un certificat attestant l'évènement sera remis au patient et conditionnera le mode de prise en charge anticoagulante futur.

c) Cas particulier du Préviscan[®], « l'exception française »

Parmi les AVK, le Préviscan[®] *fluindione* se distingue par une fréquence supérieure d'effets indésirables non hémorragiques.

Il représente plus de 80 % des prescriptions d'AVK en France alors que la warfarine domine le marché mondial. Il est d'ailleurs seulement disponible en France et au Luxembourg.(142)

La Pindione[®] *phénindione*, autre représentant de la famille des dérivés indane-dione a été retiré du marché en 2004 du fait sa néphrotoxicité et hépatotoxicité. Le Préviscan[®] très proche chimiquement est pourtant resté l'AVK de premier choix en France.

Une enquête de pharmacovigilance effectuée entre 2010 et 2013 par le CRPV de Lyon recense les évènements indésirables graves non hémorragiques imputés aux AVK. 243 cas furent retenus, 213 d'entre eux étaient associés à la prise de *fluindione*. (142)

Ces effets d'origines immunoallergiques entraînent des atteintes :

- **Cutanées** : érythèmes pigmentés fixes, vascularites, toxidermies sévères et DRESS syndrome associant éruption cutanée, fièvre et hyper éosinophilie
- **Hématologiques** : neutropénies
- **Hépatiques** : hépatites immuno-allergiques
- **Rénales** : néphropathie tubulo-interstitielles aiguë

Ces effets, rares en considérant leur incidence par rapport au nombre de patients sous traitement, mais graves, apparaissent au cours des 6 premiers mois de traitement. L'évolution est favorable si le diagnostic et l'arrêt de la *fluindione* est précoce. La mise en place d'une corticothérapie et un changement de molécule est nécessaire.(81)

Des séquelles sont possibles, notamment l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante, en cas de prise en charge tardive.

Il faudra néanmoins attendre juin 2017 pour que l'ANSM recommande d'utiliser en priorité les dérivés coumariniques en initiation de traitement et sensibilise les professionnels de santé aux risques immuno-allergiques du Préviscan®. (81)

Il s'en suivra le 1^{er} décembre 2018 un communiqué de l'ANSM auprès des professionnels de santé contre-indiquant son utilisation en initiation de traitement. (82)

Ainsi les patients traités depuis moins de 6 mois devront être surveillés cliniquement et biologiquement (fonctions rénale, hépatique et numération sanguine) afin de repérer toutes manifestations évocatrices.

Les patients traités depuis plus de 6 mois n'ayant aucune manifestation peuvent poursuivre le traitement. (82)

2. Suivi de pharmacovigilance

a. Les AVK : 1^{ère} cause d'accidents iatrogènes

En 1998, une première enquête des CRPV a mis en évidence le fort potentiel iatrogène des AVK. En effet, les hospitalisations pour hémorragies sous anticoagulants oraux représentent alors 13% des hospitalisations pour iatrogénie (17000 hospitalisations par an). La moitié de celles-ci aurait pu être évitée. (143)

L'étude ENEIS (étude nationale sur les évènements graves liés aux soins) (144) menée en 2004 et 2009, ne fait que confirmer ces résultats en montrant qu'un tiers des accidents iatrogènes graves sont dus à un AVK.

L'enquête EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux) en 2007, avec des critères similaires, montre le même taux d'incidence d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse mais une diminution des effets indésirables évitables (25%). (143)

Avec 5000 accidents iatrogènes fatals par an, la gestion des risques inhérents aux traitements par AVK est devenu un véritable enjeu de santé publique.

Les erreurs de prise en charge des patients sous anticoagulants oraux figurent au sommet de la liste des « évènements qui n'auraient jamais dû arriver » ou « never-events », établie par l'ANSM. Ainsi, pour améliorer les pratiques et diminuer le risque, plusieurs protocoles et recommandations ont été émis par l'Agence à l'intention des professionnels de santé et des patients.

b. Mélélagatran/Ximélagatran

Mélélagatran 3 mg/0,3 ml injectable et Exanta[®] ximélagatran furent les premiers représentants de la famille des AOD disponibles sur le marché français dès juillet 2005. (85) (86)

Tableau Schéma de prise Mélélagatran/Ximélagatran en chirurgie orthopédique

MELAGATRAN 3 mg/0.3 ml solution injectable	EXANTA [®] ximélagatran 24mg comprimé
<u>Initiation</u> : 4 heures après l'intervention injection de 3mg en SC Puis 2 injections par jour	<u>Initiation</u> : relais de la forme injectable dès que possible avec 1 comprimé 2 fois par jour
<u>Durée de traitement</u> : jusqu'à relai par voie orale	<u>Durée de traitement</u> : 8 à 11 jours

Ils étaient indiqués dans la prévention des événements thromboemboliques en chirurgie orthopédique programmée. La durée maximale de traitement prévue dans le RCP était de 11 jours en post-opératoire.

Or, de nouvelles recommandations concernant la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique émises en 2004 par l'American College of Chest Physicians préconisent une prophylaxie prolongée jusqu'à 6 semaines en post-opératoire après une PTH ou une fracture du col du fémur. En effet, le risque d'évènement thromboembolique reste élevé dans le cadre d'une prophylaxie courte (14 jours). Il n'en est pas de même pour la PTG où une prophylaxie plus courte est admise. (145)

Un essai clinique visant à évaluer les effets d'un traitement prolongé à 35 jours par *ximélagatran* a montré des cas d'hépatites graves d'installation rapide survenant 3 semaines après l'arrêt du traitement. Cet effet indésirable figurait déjà sur l'avis de la commission de transparence de l'HAS le 16 juin 2004 (85) et sur le RCP du *ximélagatran*. Il fut pris en compte en 2006 avec le changement de durée de prise en charge.

Par mesure de précaution le laboratoire décida d'anticiper les conséquences d'une utilisation prolongée, conforme aux recommandations cliniques mais incompatible avec le profil du produit, et retira les 2 produits du marché en 2006 laissant la classe des anticoagulants oraux directs par voie orale vide jusqu'à l'arrivée de Pradaxa[®] en 2008.(88,88)

c. Les héparines

Mise à part le risque hémorragique relatif à leur état d'anticoagulant, les héparines sont sujettes à un risque en terme de sécurité étant donné leur origine biologique et la complexité de leur mode de fabrication.

Elles sont produites à partir d'extraits de glycosaminoglycanes issus d'intestins de porc (50% de provenance chinoise). Cette origine animale expose à des risques de contaminations biologiques, chimiques, de présence d'impuretés ou de mélange de matières premières provenant d'espèces différentes. (146)

Le risque est d'autant plus présent que la chaîne de fabrication d'un seul lot d'héparine purifiée met en jeu plusieurs acteurs sur différents sites avec plusieurs étapes intermédiaires d'extraction et de purification et souvent plusieurs lots d'héparine brute.

Pour sécuriser le circuit allant de l'extraction du mucus à l'obtention de l'héparine pure, des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) régissent les différents procédés de fabrication et de contrôle et ceci dès le passage à l'abattoir.

Les mesures de contrôles ont été renforcé par l'AFSSAPS en 2008 après la découverte de lots d'héparine frauduleusement contaminés aux USA et en Allemagne ayant entraîné le décès de plusieurs patients. (146)

Ces lots, fabriqués à partir de matières premières d'origine chinoise, étaient contaminés par de la chondroïtine persulfate en forte quantité, faisant envisager un ajout volontaire et frauduleux. D'ailleurs la période de fabrication des dits lots coïncide avec une épidémie virale ravageant les cheptels porcins chinois et menaçant leurs capacités d'approvisionnement en matières premières. (147)

Par prévention, même en l'absence de cas déclaré en France, l'AFSSAPS demanda le retrait de plusieurs lots d'héparines et de limiter l'utilisation à la voie sous cutanée (les effets indésirables étant jusqu'alors associés à une administration IV).

Les analyses de plusieurs lots français d'*enoxaparine* et de *daltéparine* ont mis en évidence la présence de chondroïtine persulfatée. Bien que la contamination reste dans des concentrations moindres que celles observées aux USA, cet évènement remet en cause toute la chaîne de distribution et l'utilisation des héparines.

L'*énoxaparine*, très largement utilisée, doit être substituée par d'autres HBPM dans le respect des AMM, des posologies et équivalence jusqu'à retour à la normale. (147)

Cette crise donna lieu à la révision des monographies des héparines par la Pharmacopée Européenne et remet en question les méthodes de surveillance à mettre en place pour ces médicaments sensibles.

3. Les mesures entreprises pour contrôler/ diminuer le risque

Devant les complications engendrées par les différentes classes d'anticoagulants, les autorités de santé et des groupes d'experts ont pris différentes mesures, préventives ou correctrices, auprès des professionnels de santé ainsi que des patients afin d'optimiser le bénéfice des traitements et minimiser les risques.

a) AVK

- Au niveau de la prescription

Aux vues de l'incidence élevée des accidents iatrogènes imputés à l'utilisation d'AVK et du nombre croissant de patients, l'AFSSAPS débuta dès 1999 un programme de prévention incluant plusieurs campagnes d'informations auprès des professionnels de santé. Ces campagnes ont été menées en 2001 et 2004, et sensibilisent les professionnels au respect des indications, des posologies, à l'importance de la surveillance biologique et surtout l'importance de l'éducation du patient. (143)

Le risque hémorragique étant augmenté chez le sujet âgé, des recommandations spécifiques à cette population furent publiées en 2005 par l'AFSSAPS (148) dans sa mise au point sur la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse. Les règles sont similaires à celles énoncées pour la population standard, néanmoins la vigilance devra être accrue devant différents facteurs pouvant compromettre la pérennité du traitement (dénutrition, comorbidités, poly médication, prédisposition aux chutes, insuffisance rénale, perte des fonctions cognitives, ...). Ainsi l'évaluation de la balance bénéfice/risque devra se faire en considérant le patient dans son intégralité : sur le plan médical comme sur le plan psychologique et social (possibilité de suivre le traitement et d'exercer une surveillance ou présence d'aidants).

Dans le cadre de la fibrillation atriale non valvulaire, arythmie la plus fréquente surtout rencontrée chez le sujet âgé, des scores ont été mis en place traduisant, par le remplissage de plusieurs critères, le rapport bénéfice/risque de la prescription d'AVK. Plusieurs sont disponibles : (149,150)

- CHA2DS2- VASc quantifiant le risque thromboembolique artériel
- HEMORR2HAGES et HAS-BLED évaluant le risque hémorragique

Le CHA2DS2-VASc est composé de différents items représentant des facteurs de risque thromboemboliques. L'âge supérieur à 75 ans, et les antécédents thromboemboliques comptent doublement au niveau des points attribués car considérés comme plus à risque d'apparition ou de récurrence d'ETE. Un biais peut être observé : le score est fixe, quel que soit l'âge, ou la gravité de l'HTA un même nombre de point sera attribué.

Tableau XXVI CHA2DS2-VASc

Facteurs de risque thromboembolique	Score
IC congestive/dysfonction ventriculaire gauche	1
HTA	1
Age > 75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT	2
Atteinte vasculaire (IdM, Artériopathie périphérique)	1
Age entre 65 et 74 ans	1
Sexe féminin	1

La prescription d'un anticoagulant par voie orale ou d'aspirine à dose antiagrégant est envisagée dès l'obtention d'1 point. La prescription d'un anticoagulant orale est recommandée pour un score supérieur ou égal à 2 pour les hommes et 3 pour les femmes.

L'évaluation du risque hémorragique doit aussi être effectuée avant la prescription, plusieurs scores sont disponibles. Un score supérieur à 3 pour le HASBLED correspond à un risque hémorragique élevé rendant nécessaire une surveillance accrue et l'utilisation de dose modérée sans pour autant contre-indiquer l'utilisation des anticoagulants. (149)

Ces outils restent des aides à la prescription, le prescripteur reste libre de son choix, prenant compte des critères non inclus dans les abaques des différents scores. Aucun moyen à l'heure actuelle ne sera infaillible dans la détermination du rapport bénéfice/risque qui dépend d'une multitude de critères pas tous mesurables. (150)

L'élaboration de schéma commun, actualisé en 2011, permet une harmonisation des monographies entre les 3 représentants de la classe et uniformise les conditions de prescription et de suivi. (1)

Le rythme d'administration des spécialités Sintrom[®] 4 mg comprimé et Minisintrom[®] 1 mg comprimé est passé de 1 ou 2 prises par jour à 12 heures d'intervalle à 1 prise par jour le soir comme les autres molécules de la classe.

L'INR cible diminue de 3,7 à 2,5 dans les valvulopathies mitrales et certaines prothèses valvulaires. La fourchette d'INR est aussi réduite, passant ainsi de 3-4,5 à 2-3.

La durée de traitement dans le cadre de la prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde passe de 1 à 3 mois à une durée minimum de 3 mois.

- Au niveau de la surveillance

Les Cliniques d'Anticoagulants

L'initiation d'un traitement par AVK est le plus souvent initié par un spécialiste, le suivi étant ensuite pris en charge par le médecin généraliste.

Dans de nombreux pays européens, des cliniques spécialisées dans la gestion des anticoagulants ont fait leurs preuves avec une diminution des événements hémorragiques et thrombotiques. Communément appelées Cliniques d'Anticoagulants (CAC) ou Centre de Surveillance des Traitements Anti thrombotiques (CESTA), elles sont démocratisées aux Pays-Bas avec plus de 80 structures qui prennent en charge 90 % des patients sous AVK. (151)

Ces structures allient gestion stricte du traitement avec des logiciels d'aide à la prescription qui assistent le médecin pour l'adaptation de la posologie et la planification des contrôles d'INR et programmes d'éducation thérapeutique.

En France, on recense une dizaine de structures, elles ont un rôle complémentaire aux médecins généralistes et biologistes suivant les patients sous AVK (contrairement aux autres pays où toutes les étapes se font au sein même de la clinique sans acteurs extérieurs). L'accueil du patient se fait après accord du médecin généraliste.

L'évaluation des résultats en terme de prise en charge de ces cliniques montre une meilleure gestion des traitements avec une augmentation du temps passé dans la zone d'INR cible, une diminution des accidents iatrogènes et ainsi une économie en terme de coût de santé avec une diminution des hospitalisations pour iatrogénie.

Le concept reste sous-développé en France, malgré les ambitions d'un réseau ville-hôpital en collaboration, avec seulement une dizaine de cliniques.

Lecteurs d'INR

Le suivi de l'INR fait partie intégrante de l'observance d'un traitement par AVK.

Un parallèle peut être fait entre ce suivi et celui de la glycémie chez un patient diabétique. Or, malgré l'existence sur le marché de dispositifs d'automesure de l'INR, leur utilisation n'est pas courante.

3 modèles sont pris en charge au remboursement, d'abord uniquement pour les enfants de moins de 18 ans sous AVK au long cours puis l'AMM s'est étendue aux adultes porteurs de valves mécaniques. (152) (153,154) Il s'agit des lecteurs Coagucheck XS, Coagucheck INRANGE et INRatio.

Figure 9 Coagucheck XS (source : Roche)



Figure 8 Coagucheck INRANGE (source : Roche)



La mesure de l'anticoagulation se fait par la mesure du taux de prothrombine (exprimée sous forme de TP, TQ ou INR) selon un principe électrochimique à partir de sang capillaire. Les bandelettes réactives contiennent du facteur tissulaire humain recombiné permettant l'activation du phénomène de coagulation.

Les méthodes d'auto pique et d'automesure sont comparables à celles pratiquées en diabétologie. Il faudra néanmoins respecter strictement un délai inférieur à 15 secondes entre la pique et le dépôt sur la bandelette pour éviter le déclenchement de la coagulation. (155)

La prescription initiale d'un kit d'automesure est réservée aux chirurgiens cardiaques ou cardiologues en milieu hospitalier. Elle est normalement accompagnée d'un courrier adressé aux professionnels de santé intervenant dans la gestion du traitement anticoagulant du patient (notamment le pharmacien d'officine) (155)

La prescription d'un dispositif doit être précédée de séances d'éducation thérapeutique sur l'utilisation et la gestion des AVK ainsi qu'une formation pratique pour l'auto pique et l'utilisation du dispositif.

Tableau XXVII Fréquence des mesures d'INR lors de la mise en place d'une automesure

	Initiation	INR dans la zone cible	Au long cours
Enfants	Labo : Avant initiation Automesure : 1 jour sur 2 la 1 ^{ère} semaine	Jusqu'à 3 mois de traitement Labo : si besoin Automesure : 1 fois par semaine puis 1 semaine sur 2 (avis du cardiologue)	A partir de 3 mois de traitement Labo : 1 tous les 6 mois Automesure : 1 semaine sur 2
Adultes	Labo + Automesure à moins de 3 heures d'intervalle (concordance ?) + 1 Automesure par semaine jusque stabilisation	Automesure : toutes les 2 semaines	Labo + Automesure à moins de 3 heures d'intervalle

Dans tous les cas, une automesure peut être pratiquée dans les 48 heures suivant un changement de posologie ou un élément pouvant perturber l'INR ainsi qu'en cas de signes évoquant un déséquilibre. (153)

L'impact économique par rapport à une prise en charge classique n'a pas encore évalué.

Leur utilisation apporte une amélioration sur la qualité de vie des patients. Aucune donnée clinique mesurant leur efficacité sur le temps passé dans la zone d'INR cible ou la survenue de complication hémorragique ou thromboembolique n'est disponible pour l'instant. (13)

Il faut noter que la population cible est pour l'instant très limitée et que toute amélioration apportée au point de vue thérapeutique peut être mis sur le compte de l'éducation thérapeutique initiale qui n'est pas automatiquement mis en place dans le cadre d'un suivi de traitement conventionnel.

- Au niveau du patient

Une enquête menée en 2000 et 2003 par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance auprès de patients sous AVK a montré le grand impact de la mésinformation des patients sur la survenue d'évènement iatrogène au cours de leur traitement. (156)

Le pharmacien lors de la délivrance veillera à ce que le patient ait un carnet d'information et de suivi (157) édité par l'ANSM, disponible via le CESPHEM. Les médecins pourront se le procurer par le biais de la Fédération Française de Cardiologie. Il réunit toutes les informations nécessaires au patient pour la gestion au quotidien de son traitement (en complément de l'éducation thérapeutique). Le patient devra être sensibilisé à la retranscription de ses résultats d'INR dans la grille prévue à cette effet qui comporte une case « remarque » où peut être transcrit tout évènement particulier ayant pu engendrer une perturbation des résultats. Le carnet comporte également une carte signalant la prise d'AVK, les modalités de traitement ainsi qu'un contact d'urgence. Le patient doit dans l'idéal toujours l'avoir sur lui.

Une application gratuite a été développée par l'UFR santé d'Angers : « Mon Carnet AVK ». Elle permet la retranscription et la sauvegarde sous forme de tableaux et graphiques des résultats d'INR, des posologies en vigueur ainsi que la création d'alerte pour les moments de prises et la réalisation des examens biologiques. (158)

En 2015, l'ANSM enregistra plusieurs déclarations de pharmacovigilance concernant le Préviscan®. Il s'agissait d'erreurs d'administration (confusion avec des comprimés de même forme) qui auraient pu avoir de graves conséquences vu le profil du médicament. L'agence demanda au laboratoire de colorer les comprimés en rose afin de diminuer le risque. (159)

Déjà en 2013, du fait du même type de confusion, le laboratoire avait changé les blisters passant d'1 seul de 30 comprimés à 2 de 15 comprimés par boîte. (160)

Depuis 2013, une nouvelle mission de conseil et d'accompagnement est confiée aux pharmaciens d'officine : l'entretien AVK. Tout patient dont le traitement AVK est prévu pour une durée de 6 mois ou plus peut y adhérer. Il permet d'aborder en profondeur les notions relatives au traitement, à sa gestion, à son suivi et à l'adaptation de son mode de vie pour éviter les effets indésirables. La notion d'observance et son suivi seront prédominants, des entretiens successifs viseront à l'évaluer. Ce dispositif ne dispense pas d'informations et de conseils à chaque délivrance. (161)

b) AOD

- Programme de surveillance renforcée

Du fait de la nouveauté des molécules et du changement radical de prescription et de surveillance par rapport aux autres anticoagulants connus, l'ANSM a développé un plan d'action NACO comprenant des analyses des données de pharmacovigilance périodiques au niveau européen et français ainsi qu'un Plan de Gestion des Risques (le tout en partenariat avec l'EMA). (162)

Ce plan comprend pour chaque spécialité :

- Une pharmacovigilance renforcée pour les effets indésirables attendus avec un recueil exhaustif des cas de saignements et de toxicité hépatique (Pradaxa[®] et Xarelto[®]).
- Des études observationnelles sur l'utilisation en vie réelle des AOD
- L'analyse des données de vente et de remboursement pour identifier la population cible

Les risques potentiels principaux des spécialités mis en évidence lors des études cliniques de phase III seront particulièrement surveillés. Il s'agit des risques :

- Hémorragiques pour les 3 spécialités
- Rénaux pour Xarelto[®]
- Hépatiques pour les 3 spécialités
- Pancréatique pour Xarelto[®]

Le risque hémorragique est d'autant plus surveillé qu'à la sortie des AOD aucune stratégie de réversion spécifique et rapide de l'anticoagulation ni de test biologique spécifique n'est disponible.

Le suivi national de pharmacovigilance comprend une analyse semestrielle par le comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM des cas recueillis par les laboratoires ou les filières classiques de pharmacovigilance. Ces analyses régulières ont permis la détection d'effets indésirables non perçus lors des études cliniques et leurs inscriptions dans les RCP, la quantification des effets indésirables et l'évolution dans le temps.

Le contexte de prescription est aussi pris en compte avec l'analyse de la base d'Erreurs et risques d'Erreurs Médicamenteuses ayant motivé la mise en place de documentation et d'informations auprès des professionnels de santé (majorité d'erreur de prescription). Les modalités du suivi sont allégées au fur et à mesure des cessions.

- Au niveau de la prescription

Pour prévenir des erreurs de prescription, des campagnes d'informations auprès des prescripteurs sont prévues surtout dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de FANV.

Le caractère totalement nouveau de mise en place d'une anticoagulation à posologie fixe et sans ajustements selon un critère de mesure biologique est à l'origine d'erreurs de type sous ou surdosage.

En effet selon l'enquête de la CNAM portant sur les bases de données du SNIIRAM et du PMSI, plus de la moitié des initiations de traitement anticoagulant dans la FANV étaient faite par un AOD (alors qu'ils sont encore réservés en traitement de 2^{nde} intention) dès leur première année de commercialisation. Il y est noté aussi des prescriptions inadéquates : absence de surveillance de la fonction rénale, traitement concomitant avec des médicaments majorant le risque hémorragique, prescription pour des indications hors celles décrites dans l'AMM ou chez des patients dont les pathologies associées contre- indiquent l'emploi des AOD. (135)

Forts de ce constat, l'ANSM et l'HAS publient régulièrement des communiqués auprès des professionnels de santé afin d'actualiser leurs connaissances et les sensibiliser au bon usage de ces nouvelles molécules. Des guides recensant les bonnes pratiques de prise en charge pour des pathologies particulières sont également publiés par l'HAS et régulièrement mis à jour.

On notera que depuis la sortie des premiers AOD jusqu'à 2018, les recommandations de l'HAS sont les plus sévères concernant les AOD (uniquement en 2^{ème} intention) (105,163)

Dans le même but, des visites organisées par la CNAM sont prévues chez les médecins généralistes à partir de 2013. S'en suivront des visites chez l'ensemble des cardiologues libéraux (principaux initiateurs de traitements anticoagulants) ainsi que des actions visant les médecins hospitaliers. (135)

Les campagnes publicitaires auprès des professionnels de santé sont aussi strictement encadrées par l'ANSM pour veiller à la mise en perspective du risque de complications hémorragique toujours présent malgré une simplicité apparente de la mise en place et de l'entretien du traitement par rapport aux AVK et aux héparines. (135)

On a pu noter après ces campagnes de sensibilisation une baisse de prescription des AOD. (11)

En 2016, l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris met à la disposition des professionnels de santé ainsi que du grand public une application gratuite « Reco Thromboses ». Elle réunit tous les recommandations de bonnes pratiques pour la prescription d'anticoagulants (AVK, Héparines et AOD) prenant en compte dans le choix les caractéristiques du patient, la gestion des traitements en péri-opératoire selon la gravité du geste ainsi que des rappels de physiopathologie cardio-vasculaire. Le développement de cet outil s'est fait dans un but de réduction des accidents iatrogènes liés à une mauvaise prescription en aidant le praticien à choisir l'anticoagulant le plus adapté au patient et à sa pathologie. (164)

- Le développement d'antidotes

L'absence d'antidote spécifique aux AOD a longtemps été décriée. En effet, toutes les sources officielles de recommandations de bonnes pratiques justifient le placement des AOD en seconde intention dans les stratégies thérapeutiques du fait de l'absence d'antidote.

Or, des protocoles étaient déjà disponibles, certes non spécifiques à un évènement hémorragique se déroulant dans le contexte d'une prise d'AOD.

3 agents hémostatiques étaient utilisés, (et peuvent toujours l'être en cas d'indisponibilité de l'antidote ou de contre-indication à son utilisation il s'agit des : (137)

- Concentrés de complexe prothrombinique non activé (CCP ou PPSB)
- Concentrés de complexe prothrombinique activé (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity FEIBA®)
- Facteur VII activé recombinant (rFVIIa)

La neutralisation de l'anticoagulation est aussi permise par la prise de charbon actif (si prise de l'AOD de moins de 6 heures) qui limite l'absorption du principe actif. Le Pradaxa® est particulièrement sensible à l'hémodialyse, contrairement aux autres AOD, du fait de sa faible liaison aux protéines plasmatique, celle-ci permet donc une diminution de sa concentration sanguine.

En 2015, Praxbind® *idarucizumab*, antidote spécifique de Pradaxa® devient disponible dans un premier temps sous ATU, réservé à l'usage hospitalier pour des situations d'urgence liées dans le RCP. Fragment d'anticorps monoclonal humanisé, son action résulte de sa conformation similaire à celle de la thrombine lui conférant une affinité spécifique et puissante pour le *dabigatran*. (300 fois supérieure à celle du *dabigatran* pour la thrombine). (28)

Un plan de gestion de risque est prévu avec un suivi exhaustif des cas d'immunogénicité, d'hypersensibilité et d'évènements thrombotiques. Malgré ce progrès, il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu selon la HAS par rapport aux protocoles utilisés jusqu'alors.

Son arrivée permet néanmoins aux AOD de passer en 2018 à la première place dans les stratégies thérapeutiques quant au choix d'une anticoagulation dans la FANV. (105) (165)

D'autres antidotes spécifiques sont en cours de développement comme l'Andexanet alpha® et le *Ciraparantag*®. (137)

L'Andexanet alpha®, dont approuvé par l'EMA en mars 2019, est un facteur Xa recombinant modifié inhibant par compétition les inhibiteurs directs du facteurs Xa. Il s'agira du premier antidote spécifique pour les anti-Xa. Son étude de phase III a démontré son efficacité avec une baisse de 92 % de l'activité anti-Xa après un bolus chez des patients sous *apixaban* ou *rivaroxaban* présentant une hémorragie aigüe.

Le *Ciraparantag*® *aripazine*, actuellement en essai clinique de phase III, est la plus polyvalente des molécules. Cette molécule synthétique est capable de lier de façon non covalente et d'inhiber les HBPM, le *fondaparinux*, les inhibiteurs directs de la thrombine et du FXa (*edoxaban* y compris). Son mode d'action reste à déterminer, il reste aussi à lever le doute quant à d'éventuelles interactions avec d'autres molécules ainsi qu'avec les facteurs de coagulations.

Les antidotes spécifiques, malgré un mode d'action n'agissant pas directement sur la coagulation, exposent à un risque thromboembolique environ similaire à celui des agents de réversion non spécifique. L'enquête en vie réelle REVERSE-AD (166) menée sur différents groupes de patients sous *dabigatran* pour une FANV montre une neutralisation pour la presque totalité des patients en 4 h avec une normalisation du TT après une double administration d'*idarucizumab*. Malgré une reprise rapide du traitement par *dabigatran*, on comptabilise un taux d'évènement thrombotique de 4,5% à 30 jours. Il faut donc bien réserver l'antidote aux situations d'urgence absolue avec des chirurgies d'urgences à effectuer ou des saignements mettant en jeu le pronostic vital. (105) (167)

- Auprès du patient

En 2014, dans la continuité du plan de minimisation des risques instauré en même temps que le PGR, des cartes de surveillance jusqu'alors remise par le médecin prescripteur, sont insérées dans les conditionnements des 3 spécialités d'AOD pour tous les dosages commercialisés. (168)

Cette carte résume l'essentiel des points à respecter par le patient pour mener au mieux son traitement : modalités d'utilisation, importance de l'observance, signes de surdosage et conduite à tenir, nécessité d'information avant un geste invasif. Le patient devra garder cette carte sur lui en toutes circonstances.

Afin d'éviter les erreurs d'administration (par le patient lui-même ou les personnes chargées de la préparation des doses à administrer), la couleur des gélules de Pradaxa[®] a changé en 2017 passant d'une unique couleur jaune et bleue pour tous les dosages à une couleur spécifique pour chaque dosage limitant le risque de confusion. (169)

Depuis le 29 juin 2016, les entretiens AOD menés par le pharmacien d'officine chez tout patient volontaire suivant un traitement par AOD pour une durée avérée de 6 mois ou plus sont un outil supplémentaire pour l'éducation du patient et la lutte contre l'iatrogénie. (170)

Malgré tous les moyens mis en œuvre, une étude de la CNAM en 2018 auprès de 35000 patients sous AOD avec une FANV montre une mauvaise observance avec un 1 patient sur 5 en moyenne qui arrête son traitement pendant au moins 60 jours au cours de la première année de traitement. Un communiqué de la société française de cardiologie et de la CNAM rappelle aux prescripteurs l'importance de détecter une mauvaise observance et d'engager des mesures auprès du patients pour améliorer son adhésion. (171)

c) Héparines

- Au niveau de la prescription

Devant la diversité des spécialités d'HBPM, chacune disponibles en plusieurs dosages dont les doses sont adaptées selon le poids du patient à un rythme différent selon l'usage curatif ou préventif, les autorités de santé font souvent le point auprès des professionnels de santé afin d'harmoniser les pratiques.

En 2000, une enquête nationale de pharmacovigilance met en évidence de nombreux accidents hémorragiques sous HBPM liés à une mauvaise utilisation de celles-ci. L'AFSSAPS rappelle donc au professionnels de santé l'importance du respect des schémas posologiques de chaque spécialité, et l'attention particulière à porter aux patients âgés et à ceux souffrant d'insuffisance rénale dont le traitement peut être contre-indiqué. (172)

En 2002, l'AFSSAPS publie un « schéma commun des HBPM » référençant les bonnes pratiques pour chaque spécialité. (63)

En 2016, l'ANSM diffuse auprès des professionnels de santé des nouvelles recommandations concernant les prescriptions de Lovenox® dans le traitement de la TVP et de l'EP : (173)

- Les prescriptions doivent dorénavant se faire en unité internationales (UI) **et** en milligramme (mg)
- 2 schémas posologiques sont proposés pour la TVP et l'EP en fonction du risque thromboembolique du patient (cf tableau posologie traitement curatif)

On peut aussi constater la suppression de la contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère ($15 \text{ ml/min} < \text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$).

Ces recommandations ont permis d'harmoniser la prescription et l'utilisation du Lovenox® à l'échelle européenne et de limiter les risques d'erreurs de prescription et de délivrance.

En 2017, une étude menée à partir du SNIIRAM met en évidence l'augmentation importante du risque hémorragique lors d'une double anticoagulation HBPM/AVK souvent rencontrée lors de l'introduction d'un traitement par AVK en ambulatoire dans la fibrillation auriculaire. Cette augmentation du risque n'est pas contre-balançée par une diminution du risque de survenue d'AVC ou autres évènements thromboemboliques. L'ANSM recommande donc aux professionnels de santé de ne pas recourir à cette association sauf cas exceptionnel où l'anticoagulation doit être efficace sans délai. (174)

- Au niveau de la surveillance

En 2011, les recommandations de surveillance plaquettaire sont allégées par l'AFSSAPS, le suivi devient systématique seulement dans les situations à risque élevé de TIH. (41)

- Au niveau de la délivrance et de l'administration

Dans l'optique de réduire le risque d'erreur de délivrance ou d'administration, les conditionnements externes des différents dosages d'une spécialité se différencient par leurs couleurs. Les dosages exprimés en UI/ml apparaissent plusieurs fois sur chaque conditionnement (1 mention par face) parfois accompagné de la mention « réservé au traitement curatif » ou « préventif » comme pour la gamme Innohep®. Le même code couleur est reporté sur les seringues.



Figure 10 Conditionnements externes et seringues d'Innohep (source : Léo pharma)

III. Quel est l'anticoagulant idéal selon le profil du patient et sa pathologie ?

Depuis leur sortie, les AOD peinent à trouver leur place dans les stratégies thérapeutiques. Bien qu'ayant connu un essor de prescription dès leur mise sur le marché du fait de l'attrait pour leur facilité d'utilisation, les avis divergent selon les sources consultées.

La société Européenne de cardiologie leur fait la part belle, les plaçant dès 2012 en première intention de prescription dans la FANV au même titre que les AVK.(175) Les instances françaises sont plus précautionneuses, il faudra attendre plusieurs réévaluations de la sécurité et de leur utilisation en vie réelle ainsi que les preuves d'efficacité de l'antidote du Pradaxa® pour que la HAS les hissent en 2018 en première intention. (165)

Les études post-AMM comparant l'efficacité et la sécurité des AOD le plus souvent à un AVK ou une HBPM montrent dans la plupart des cas une efficacité égale voir supérieur des AOD et un risque hémorragique équivalent ou diminué (souvent avec une localisation différente du risque hémorragique).

Cependant, ces études pratiquées sur un nombre limité et peu diversifié de patient ne permettent pas de juger des choix thérapeutiques idéaux pour des catégories particulières de patients. Ces choix doivent se faire selon les propriétés propres à la molécule (pharmacocinétique, posologie, schéma d'administration ...) et les caractéristiques propres au patient (paramètres biologiques, biométriques ...) pouvant compromettre la pérennité du traitement.

1. Insuffisance rénale

L'anticoagulation du patient insuffisant rénal est délicate du fait de nombreuses anomalies au niveau de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse.

Pour l'insuffisance rénale chronique, le risque hémorragique est augmenté avec une altération des interactions entre les plaquettes et les cellules endothéliales. La coexistence d'une anémie par défaut de production d'EPO aggrave ces phénomènes. Tous ces éléments ralentissent la formation du clou plaquettaire et augmentent le temps de saignement. (176)

La pratique de la dialyse corrige ces anomalies, mais le patient, alors dans un stade plus avancé de l'insuffisance rénale, a développé d'autres facteurs l'entraînant alors dans un état prothrombotique : augmentation des taux de complexes thrombine/antithrombine, de facteur tissulaire (dont le potentiel pro coagulant est multiplié avec l'accumulation de toxines urémiques), des marqueurs de synthèse de la thrombine ainsi qu'une diminution des taux d'antithrombine et de protéine C. Un état inflammatoire prolongé est souvent observé avec une augmentation de la CRP et des cytokines pro inflammatoires aggravant les dysfonctionnements au niveau de l'endothélium vasculaire. (177)

L'activité fibrinolytique est aussi bouleversée avec une diminution de l'activateur tissulaire du plasminogène, sécrété normalement par l'endothélium vasculaire.

Enfin, chez une partie des patients hémodialysés, la présence d'anticorps anti phospholipides constitue un autre facteur de risque thrombotique.

Les patients insuffisants rénaux sont donc tout particulièrement enclins à une mise en place d'un traitement anticoagulant pour prévenir/corriger les complications thrombotiques liées çà leur état, prévenir les thromboses de la voie d'abord si une hémodialyse est en place. De plus, la prévalence des maladies cardiovasculaires est élevée en néphrologie, d'où l'importance d'un choix raisonné en terme d'anticoagulant.

La pharmacocinétique des molécules administrées est à considérer, en particulier le mode d'élimination, au risque d'une accumulation. La surveillance de la fonction rénale est d'ailleurs un des points de surveillance commun à tous les anticoagulants, sa modification pouvant entraîner une adaptation posologique même en cas d'un épisode d'insuffisance rénale aigue.

a) Héparines et dérivés

Les HNF semblent être un choix sans danger pour les insuffisants rénaux car elles ne sont pas éliminées par le rein aux doses normales d'utilisation. Elles seront idéales pour la prévention des ETEV lors de l'hémodialyse, et pour leur panel d'indication chez les patients dont la fonction rénale contre indique tout autre anticoagulant injectable d'action immédiate (pour une ClCr <30 ml/min). (178)

Néanmoins, les schémas posologiques des HNF comportant des doses bolus en IV et des injections pluriquotidiennes et le risque plus important de TIH orientent, dans les cas où le degré d'insuffisance rénale le permet, vers une HBPM dont le maniement est plus aisé et l'activité anticoagulant plus prévisible.

Les HBPM ne sont pas égales entre elles, leurs caractéristiques pharmacologiques les distingueront afin de mener un traitement avec un profil de sécurité optimal. Pour rappel, elles sont contre indiquées de manière absolue en curatif pour les patients dont la ClCr est inférieure à 30 ml/min et de manière relative en curatif pour une ClCr comprise entre 30 et 60 ml/min et en préventif pour une ClCr inférieure à 30 ml/min. (179)

Tableau XXVIII Pharmacocinétique et nécessité d'ajustement des doses d'HBPM en cas d'IR

	<i>Daltéparine</i>	<i>Enoxaparine</i>	<i>Tinzaparine</i>
Poids Moléculaire moyen (Da)	6000	4400	6500
Surveillance	Activité anti Xa si IR grave ou obésité		
Pic d'action	4 heures	3 heures	4 à 6 heures
Demi vie	1,5 heure	3,5 à 4,2 heures	1,4 heure
Élimination	Rénale/Hépatique	Rénale	Hépatique/Rénale
Ajustement dose pour IR	OUI (DFG < 10-30 mL/min)*	OUI	NON

*en pratique française contre-indication à la mise en place d'un traitement par HBPM

La *tinzaparine* est l'HBPM avec le plus haut poids moléculaire, se rapprochant le plus du profil des HNF. Elle est la mieux tolérée par l'insuffisant rénal. Son élimination comporte une plus forte composante hépatique, empêchant ainsi l'accumulation de l'activité anti-Xa lors d'un traitement prolongé. Aucune adaptation posologique n'est à prévoir. (179–182)

La *daltéparine*, avec des caractéristiques pharmacocinétiques proches de la *tinzaparine* à l'exception de l'élimination ici majoritairement rénale, possède malgré tout un bon profil de tolérance chez l'insuffisant rénal. Aucune accumulation n'est à signaler aux doses prophylactiques, mais en curatif une accumulation est à prévoir après 6 jours de traitement pour une ClCr <30 ml (hors recommandations françaises). (179–182)

L'*enoxaparine* avec sa plus longue demi vie et son élimination rénale exclusive est la moins bien tolérée par l'insuffisant rénal. On note une accumulation en curatif et en prophylactique pour des clairances inférieures à 50 ml/min. Une augmentation des événements hémorragiques est rapportée lors de l'utilisation chez des patients avec un DFG < 30ml/min. Pourtant, elle devient la seule HBPM en 2017 dont la contre-indication d'utilisation chez l'insuffisant rénal sévère est levée, avec comme seule préconisation une adaptation des doses.(179–182)

Le *fondaparinux sodique*, dernière alternative par voie injectable disponible en officine, est théoriquement utilisable pour les patients avec une ClCr > 20 ml/min en prophylaxie et > 30 ml/min en curatif. Ses caractéristiques pharmacocinétiques ne sont toutefois pas propices à une utilisation chez l'insuffisant rénal, avec une excrétion majoritairement rénale sous forme inchangée (jusqu' à 77% de la dose), une demi vie longue (17 heures chez un sujet sain jeune et jusqu'à 72 h chez l'insuffisant rénal sévère). (178)

En prophylaxie, la posologie sera abaissée à 1,5 mg par jour chez les sujets avec une ClCr comprise entre 20 et 50 ml/min. En curatif, la posologie sera diminuée à 7,5 mg par jour après une posologie initiale à 10 mg.

Dans tous les cas pour les anticoagulants injectables, lorsque le choix se porte sur une molécule présentant des risques d'accumulations, le traitement devra être de la plus courte durée possible, avec un renforcement des contrôles biologiques (dosage de l'activité anti-Xa) et adaptation scrupuleuse des doses si nécessaire.

Pour certaines pathologies ne nécessitant pas la mise en place d'une anticoagulation immédiate, ou en relai des anticoagulants injectables, le choix d'un anticoagulant per os devra être fait avec les mêmes précautions.

b) AVK

Pour les AVK, le risque d'accumulation et donc d'hémorragie chez l'insuffisant rénal n'est pas lié à la voie d'élimination (urinaire, certes, mais sous forme de métabolites inactifs) mais plutôt à la forte liaison à l'albumine. En effet, seules les fractions libres d'AVK sont actives, or, dans le cadre d'une insuffisance rénale une hypoalbuminémie expose à une augmentation de la fraction libre et donc à un risque d'accumulation.

Les AVK sont contre-indiqués pour une ClCr < 20 ml/min, au-delà aucune adaptation posologique n'est recommandée spécifiquement. La gestion des doses se fera comme pour tout autre patient, avec un suivi plus régulier de l'INR que dans le reste de la population. (Hebdomadaire jusqu'à équilibre puis minimum bi-mensuel). (1) L'insuffisance rénale chronique constitue un facteur de risque supplémentaire de saignement lors d'un traitement par AVK, mais ce risque est contrebalancé par la possibilité de mettre en place un suivi biologique de l'anticoagulation (contrairement aux AOD).

Parmi les 3 AVK disponibles, la *fluindione* ne devra pas être choisi en initiation (comme pour la population générale) du fait des risques immuno-allergiques (néphropathies tubulo-interstitielles).(82)

Les AVK disposaient jusqu'en 2011 d'une indication dans la prévention des thromboses sur cathéter. Cette indication est toujours en cours dans d'autres pays (Belgique, Suisse ...), mais a été supplanté par les HNF et HBPM en France. Dans le cas d'un patient sous AVK chronique pour une pathologie cardiovasculaire en insuffisance rénale terminale, l'anticoagulation par héparine lors de la dialyse se fera à doses réduites.(178)

Au-delà du risque thrombo-hémorragique, l'IRC apporte une aggravation du risque de calcifications vasculaires que ce soit au niveau d'éventuelles plaques d'athéromes mais aussi au niveau de la média des vaisseaux.(183) Ce phénomène entraîne une sur morbi-mortalité cardiovasculaire dans la population insuffisante rénale surtout pour les dialysés. Le processus de calcification est normalement inhibé par la Matrix Gla Protein (MGP). Or celle-ci nécessite pour être fonctionnelle une gamma-carboxylation vitamine K dépendante. Un traitement par AVK empêchant ce processus, rend inactive la MGP et peut entraîner à terme une aggravation

des phénomènes de calcification. Ce risque devra être pris en compte en respectant les adaptations posologiques, le suivi, la durée de traitement adéquats. Une surveillance annuelle par imagerie est indiquée. (184)

c) AOD

Parmi les AOD, seul le *dabigatran* a une contre-indication formelle pour une ClCr inférieure à 30 ml/min. Il est celui avec le plus fort taux d'élimination rénale sous forme inchangée donc avec le plus haut risque d'accumulation et de surdosage. (178,185)

Tableau XXIX Pharmacocinétique et nécessité d'ajustement des doses d'AOD en cas d'IR

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Edoxaban
Demi-vie	12 heures	11-14 heures	5-13 heures	10-14 heures
Elimination	Rénale 25%	Rénale >80%	Rénale 33-36%	Rénale 50 %
Adaptation posologique en cas d'IR	OUI dès ClCr < 30 ml/min	OUI dès ClCr < 50 ml/min	OUI dès ClCr <50 ml/min	OUI dès ClCr <50 ml/min

Pour cette classe, les molécules sont d'autant plus à considérer séparément car les posologies sont totalement dépendantes de l'indication traitée.

L'adaptation des posologies a été déterminé au cours des études de développement des différents AOD souvent en les opposant sur des critères d'efficacité et de tolérance aux AVK.

Pour l'*apixaban*, l'étude ARISTOTLE (186) l'opposant à la *warfarine* pour la prévention des AVC et ETEV dans la FANV démontre une meilleure tolérance et efficacité avec l'*apixaban* pour tous les stades d'insuffisance rénale. La dose d'*apixaban* était diminuée de moitié si au moins 2 de ces critères étaient présents : âge supérieur ou égal à 80 ans, taux de créatine plasmatique supérieur ou égal à 133micromoles/L, poids inférieur ou égal à 60 kg ou pour une seule ClCr entre 15 et 29 ml/min.

Ces critères sont restés dans le RCP de l'Eliquis[®], ils ne sont pour autant pas toujours fiables en pratique et peuvent sur ou sous-estimer la posologie adéquate. Par exemple un patient âgé de plus de 80 ans pesant moins de 60 kg, mais avec une créatinine sérique en dessous de la valeur seuil se verra prescrire une demi dose alors que sa fonction rénale calculée est normale. Idem dans l'autre sens, un patient de moins de 80 ans pesant plus de 60 kg avec une créatinine sérique supérieure à la valeur seuil recevra une pleine dose alors que sa fonction rénale exigerait une demi dose. (185)

Pour ses autres indications, aucune adaptation posologique n'est à prévoir.

Pour le *dabigatran*, ses caractéristiques pharmacocinétiques le pénalise d'emblée par rapport aux autres molécules dans le cadre d'une insuffisance rénale. Il est d'ailleurs le seul AOD contre indiqué formellement pour une ClCr inférieure à 30 ml/min. Pourtant, lors de l'étude RELY(187) l'opposant à la *warfarine* pour la prévention des AVC et ETEV dans la FANV, il s'impose avec une meilleure tolérance et une meilleure efficacité aux 2 doses de 110 mg et 150 mg 2 fois par jour. Au final, la seule adaptation posologique retenue pour l'insuffisance rénale concerne la prévention des ETEV post chirurgie orthopédique avec une initiation abaissée à 75 mg par jour suivi d'une dose quotidienne de 150 mg (au lieu de 220mg) à partir d'une ClCr inférieure à 50 ml.(185)

Le *rivaroxaban*, quant à lui, a fait ses preuves lors des études RECORD (188) & EINSTEIN concernant respectivement la thrombo-prophylaxie post-chirurgie orthopédique et le traitement des TVP et l'étude ROCKET AF (189) concernant la FANV. Aucune adaptation n'est à prévoir dans le cadre de la chirurgie orthopédique, la pharmacocinétique du *rivaroxaban* n'étant pas influencée à la posologie de 10 mg par jour par l'insuffisance rénale.

En revanche pour la TVP et la FANV une diminution à 15 mg des doses est préconisée (augmentation du risque hémorragique pour une dose de 20 mg de *rivaroxaban* en comparaison à la *warfarine*).

Aucune contre- indication formelle n'est retenue, il est seulement recommandé d'éviter son utilisation pour des patients avec une ClCr < 15 ml/min. Pour ceux ayant une ClCr comprise entre 30 et 15 ml/min, seule une précaution d'emploi est évoquée. Or, dans la plupart des études cliniques, les patients avec une ClCr inférieure à 30 étaient exclus d'emblée. (185)

Prochainement l'*edoxaban* complètera la famille des AOD et pourra potentiellement être prescrit à la population insuffisante rénale dans le cadre de la FANV ou des MTEV. Lors de l'étude HOKUSAI(190) le comparant à la *warfarine* dans la MTEV, il a démontré une meilleure

tolérance et une meilleure efficacité dans le panel de patient IRC. Les doses étaient de 60 mg/j (posologie classique) pour ceux ayant une ClCr > 50 ml/min et 30 mg/j pour ceux avec une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min. Le RCP de l'*edoxaban* retient cette adaptation posologique pour ses 2 indications : la dose sera abaissée à 30 mg par jour pour une ClCr comprise entre 15 et 50 ml/min. (185)

Dans tous les cas il faudra être vigilant pour les insuffisances rénales sévères car lors des études cliniques les patients avec une ClCr inférieure à 30 ml/min (cockcroft gault) étaient exclus d'emblée et l'on ne dispose donc pas de données suffisantes d'efficacité et de tolérance. Dans les RCP des différentes spécialités, on mentionne seulement une précaution d'emploi pour les clairances comprises entre 30 et 15 ml/min (contre-indication formelle uniquement pour le Pradaxa®) et un usage non recommandé pour les clairances inférieures à 15 ml/min. Si une autre alternative est permise, elle devra être préférée chez ces populations.

2. Insuffisance hépatique

Un patient présentant une insuffisance hépatique (IH) voit son équilibre hémostatique bouleversée avec une baisse simultanée des facteurs pro et anticoagulants synthétisés par le foie. Cet équilibre est de plus en plus précaire en fonction de la sévérité de l'insuffisance et peut basculer à tout moment en situation thrombotique ou hémorragique.(191)

Le foie a de nombreuses implication dans le déroulement de l'hémostase.

Dans la phase primaire de l'hémostase, le foie synthétise la thrombopoïétine, hormone stimulant la production des plaquettes. Dans le cadre d'une IH, cette synthèse est diminuée et contrebalancée par une augmentation de la production endothéliale de FVIII et de facteur Von Willebrandt. L'activité plaquettaire est donc maintenue et les interactions plaquettes-facteur Von Willebrandt sont augmentées majorant le risque de thromboses.

Lors de la phase de coagulation, les facteurs de coagulation synthétisés par le foie voient leur synthèse diminuée en cas d'IH, ceux à demi-vie courte sont les premiers touchés. Il s'agit des facteurs II, V, VII, IX, X et XI. En contrepartie l'antithrombine, les protéines C et S ainsi que l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, d'origine hépatique sont aussi diminués.

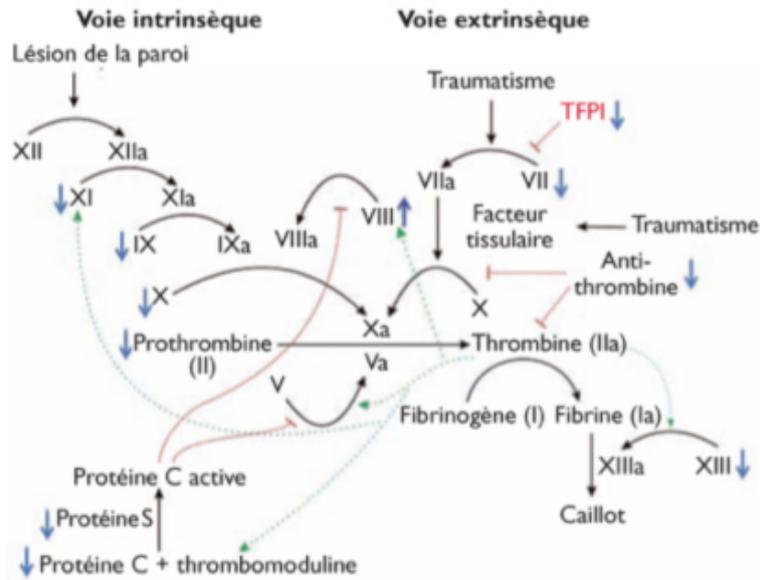


Figure 11 Impact de l'insuffisance hépatique sur les facteurs de la coagulation (d'après la Revue Médicale Suisse)

Malgré ces modifications, la génération de thrombine résultante est équivalente à celle d'un patient sain tant que le taux de plaquette reste au-dessus de $150\ 000 \times 10^9/L$. Les thrombopénies sont fréquentes en cas d'IH du fait d'un déséquilibre entre production et survie, de la diminution de synthèse de la thrombopoïétine, d'une séquestration splénique et d'une hyperconsommation.

La phase de fibrinolyse se voit aussi perturbée par l'IH. L'équilibre entre activateurs et inhibiteurs de la fibrinolyse est fragilisé avec une diminution de la synthèse hépatique de plasminogène contrebalancé par une diminution de l'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI) et de l'inhibiteur de la plasmine et du plasminogène ainsi qu'une augmentation de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). (191)

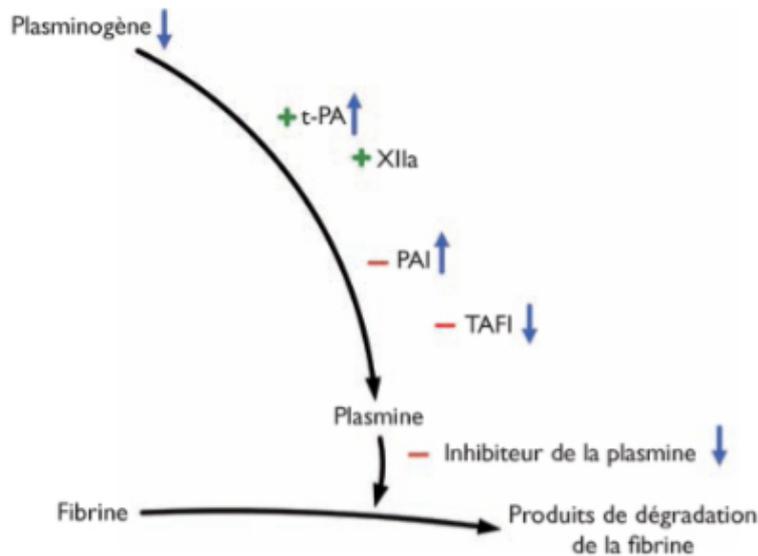


Figure 12 Impact de l'insuffisance hépatique sur la fibrinolyse (d'après la Revue Médicale Suisse)

Au total, l'activité plasmatique de la plasmine est augmentée mais ne conduit pas directement à un risque hémorragique. Cependant tout évènement intercurrent, telle qu'une infection, peut amener à une situation hémorragique.

Le risque hémorragique ne peut pas être prédit pour la population insuffisante hépatique via les tests d'hémostases habituels car ceux-ci seront sensibles à la baisse des facteurs de la coagulation mais ne tiendront pas compte de la diminution des inhibiteurs.

Au niveau biologique, on retrouvera chez l'insuffisant hépatique une thrombopénie plus ou moins profonde, une augmentation de l'INR et une baisse du TP.

Toutes ces perturbations devront être prises en compte lors de la prescription d'anticoagulants en rapport avec la pathologie hépatique ou dans d'autres pathologies.

De plus, le foie entre en jeu dans le métabolisme et l'élimination de certaines molécules, celles-ci devront être discriminées selon leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

a) Héparines et dérivés

Parmi les anticoagulants injectables, les HBPM et les HNF devront être préférées au *fondaparinux* par manque de données sur celui-ci en cas d'IH.

Ils seront utilisés comme pour la population standard, la difficulté résidant dans l'interprétation des tests de surveillance biologique. En effet, l'activité anti-Xa est diminuée chez l'IH du fait d'une diminution de l'anti-thrombine. Aucune étude n'a prouvé la nécessité d'augmenter les doses d'héparine dans la population insuffisante hépatique pour atteindre les mêmes valeurs que dans le reste de la population.

L'interprétation du taux de plaquette est aussi faussée par une thrombopénie plus ou moins profonde, ce qui peut compliquer le diagnostic d'une TIH. (192,193)

b) AVK

En ce qui concerne les AVK, leurs caractéristiques pharmacocinétiques induisent des interférences avec l'état de la fonction hépatique. Les AVK sont fortement liés à l'albumine, seule la fraction libre est active et sera métabolisée par le foie. Or, le taux d'albumine est réduit en cas d'IH modifiant ainsi l'équilibre fraction liée inactive/fraction libre active. Leur métabolisation peut aussi être compromise selon le degré d'insuffisance. (191)

Leur mécanisme d'action, directement au niveau des hépatocytes et sur des facteurs de coagulation synthétisés par le foie demande des précautions d'utilisation chez les patients insuffisants hépatiques.

Ainsi les doses d'initiation seront plus faibles en cas d'IH modérée et la surveillance sera accrue. Leur utilisation est contre-indiquée dans le cadre d'une insuffisance hépatique sévère. (1)

La surveillance du traitement par la mesure de l'INR sera soumise à plus d'interprétation chez l'insuffisant hépatique du fait des modifications des valeurs des tests de l'hémostase (augmentation de l'INR et baisse du TP).

Leur prescription doit se faire en tenant compte de la balance bénéfice/risque et en adaptant la posologie et la surveillance au cas par cas selon le degré d'insuffisance.

c) AOD

La pharmacocinétique des AOD impacte elle aussi la sécurité du traitement en cas d'insuffisance ou dysfonction hépatique. En effet, ils sont tous métabolisés par voie hépatique, et une partie de leur élimination est pris en charge par le foie.

Tableau XXX Taux d'élimination hépatique des AOD

	<i>Apixaban</i>	<i>Dabigatran</i>	<i>Edoxaban</i>	<i>Rivaroxaban</i>
Élimination hépatique	75 %	20 %	65 %	66 %

Leur action s'effectue de façon directe sur les facteurs IIa et Xa qui sont diminués chez l'insuffisant hépatique.

Par ailleurs les sujets porteurs de pathologies hépatiques évolutives ont été exclus de la plupart des essais cliniques (taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la normale), d'où une prudence nécessaire lors du recours à un AOD chez l'insuffisant hépatique. (193)

Les RCP des différents AOD utilisent le score de Child Pugh pour discriminer les différents stades d'insuffisance hépatique. Il prend en compte 5 variables : l'ascite, le taux de bilirubine et d'albumine, les valeurs de l'INR et du TP ainsi que l'encéphalopathie. Le score obtenu variant de 5 à 15 permet de discriminer 3 niveaux de survie à 1 an pour les patients atteints de cirrhose.(194)

Dans son RCP, le *dabigatran* est contre indiqué en cas « d'insuffisance hépatique ou maladie du foie » sans distinction de gravité. Son cas est particulier car il administré sous forme de prodrogue et nécessite une hydrolyse catalysée par des estérases hépatiques pour devenir actif. Cependant du point de vue pharmacocinétique, aucune différence n'a été noté concernant l'exposition des sujets IH modérés par rapport aux sujets sains. (14–16)

En ce qui concerne le *rivaroxaban*, une augmentation de sa concentration a été démontrée de façon mineure chez des sujets atteints d'IH légère (Child Pugh A) et de façon plus significative chez ceux atteints d'IH modérée (Child Pugh B). Ces derniers subissent aussi une diminution de l'élimination rénale. De ce fait le *rivaroxaban* est contre indiqué en cas d'atteinte hépatique associé à une coagulopathie avec risque de saignement. (18,19)

Pour l'*apixaban*, la situation est plus nuancée malgré une importante élimination hépatique. Il est contre indiqué en casHNF d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie avec un risque de saignement. Il peut être utilisé avec précaution en cas d'IH légère ou modéré (stade de Child-Pugh A et B). Une étude a démontré des résultats comparables chez les sujets insuffisants hépatiques et les sujets sains (seulement 8 sujets dans les 3 groupes de volontaires). Il n'est cependant pas recommandé pour les patients atteints d'IH sévère (Child-Pugh C) (20,21)

L'*edoxaban* comporte les mêmes critères de discrimination que l'*apixaban*.(23–25)

Ainsi, il se pourrait être plus aisé d'utiliser les AVK si la mise en place d'une anticoagulation orale est nécessaire chez l'insuffisant hépatique. On bénéficiera alors de plus de recul et de plus de données et de moins de critères de discrimination. On pourra aussi exercer une surveillance via l'INR bien qu'il soit soumis à plus d'interprétation par rapport à la population générale.

3. Contexte pédiatrique

L'usage des anticoagulants en pédiatrie est délicat car assez rare en pratique et souvent basé sur des connaissances empiriques. En effet aucune AMM n'a été attribuée, seul les AVK ont vu leurs RCP étoffés par des recommandations sur un éventuel usage en pédiatrie.

La prescription d'anticoagulant chez l'enfant survient le plus souvent dans un contexte de complications de pathologies sévères : oncologie, maladies auto-immunes, malformations cardiaques. Des contextes trop rares pour mener des études permettant d'établir des schémas thérapeutiques fixes selon l'âge (incidence des MTEV 100 fois inférieure par rapport à l'adulte) mais causant de vrais problèmes en pratique lorsque les praticiens doivent décider de la thérapeutique adéquate. (195)

Les données disponibles sont pour la plupart issues d'extrapolation des effets connus chez l'adulte. Il est pourtant reconnu que l'hémostase de l'enfant est différente de celle de l'adulte et est en constante évolution jusqu'à l'adolescence.

La galénique des traitements est aussi source de frein, les anticoagulants injectables n'existent pas sur le marché en dosage adaptés au poids d'un enfant, les anticoagulants oraux n'existent pas en forme buvable ni en dosage adapté ...

Il n'existe pas de contre-indication formelle visant l'enfant, seulement des mentions légales pour les héparines contenant de l'alcool benzylique (Héparine Choay®).(34)

Seuls les héparines et les AVK seront à considérer pour la population pédiatrique, produits assez anciens pour avoir du recul en pratique et quelques études consacrées à leur utilisation.

a) Voie injectable

Les héparines ont été largement utilisées en pédiatrie. Les stratégies ont été élaborées en se basant sur les normes de la population adulte, les doses ont été adapté selon l'âge et le poids de l'enfant permettant ainsi la confection de nomogrammes d'adaptation de doses pour les HNF ainsi que pour 4 HBPM (*enoxaparine, daltéparine, tinzaparine* et anciennement *réviparine*). Celui des HNF permettrait une adaptation convenable des doses dans 90 % des cas, contre 67 % pour celui des HBPM avec une faible proportion des enfants de moins de 2 mois dans l'intervalle thérapeutique laissant envisager la nécessité d'une surveillance et d'une adaptation plus sévère pour cette catégorie d'âge. (196,196,197)

Malheureusement, peu d'études ont été menées pour tester ces nomogrammes, aucune étude n'a été réalisé pour comparer l'efficacité et la sécurité des HBPM par rapport aux HNF.

La différence par rapport à l'adulte n'est pas dû qu'à une morphologie différente et donc un volume de distribution différent. L'antithrombine, protéine sur laquelle les héparines agissent, a une concentration très basse chez le nouveau-né (0,51 U/ml) et encore plus chez le prématuré (0,14 U/ml) elle augmentera ensuite avec l'âge.

Chez le nouveau-né, on observera à la fois une résistance et une sensibilité à l'héparine. Le TCA sera considérablement augmenté par rapport à l'adulte du fait d'une plus faible proportion de facteur vitamine K dépendants alors que le faible taux d'antithrombine rendra plus difficile l'action de l'héparine. Il peut être parfois envisagé d'associer une perfusion d'antithrombine à la dose d'héparine si une résistance a été décelée. (196)

Pour les HNF, les perfusions en continu sont préférées pour faciliter d'éventuelles adaptations. Les doses de charge sont comprises habituellement entre 75 et 100 UI/kg, les doses d'entretien sont généralement de 28 UI/kg/h chez les enfants de moins de 1 an (volume de distribution plus important) et de 20 UI/kg/h chez les plus âgés tendant progressivement vers une dose se rapprochant de celle prévue pour les adultes. En prophylaxie, on utilisera une perfusion continue dosée à 10 UI/kg/h. (197)

L'ajustement des doses se fera pour tendre à un TCA compris entre 60 et 85 secondes soit une activité anti-Xa comprise entre 0,3 et 0,7 U/ml. Le TCA devra être mesuré 4 heures après la dose de charge et après tout changement de vitesse de perfusion puis deviendra quotidien dès son entrée dans l'intervalle thérapeutique.

1. Dose de charge : héparine 75 U/kg en 10 min				
2. Dose d'entretien initiale : 28 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ pour les nourrissons de moins de 1 an				
3. Dose d'entretien initiale : 20 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ pour les enfants de plus de 1 an				
4. Ajuster l'héparine pour maintenir le TCA à 60–85 s (en admettant qu'il reflète un taux d'anti-Xa de 0,30–0,70 U/mL)				
TCA(s)	Bolus (U/kg)	Arrêt (min)	Changement de dose (%)	Répétition du TCA
< 50	50	0	+ 10	4 h
50–59	0	0	+ 10	4 h
60–85	0	0	0	jour suivant
86–95	0	0	- 10	4 h
96–120	0	30	- 10	4 h
> 120	0	60	- 15	4 h
5. Faire un TCA 4 h après la dose de charge d'héparine et 4 h après chaque changement de la vitesse de perfusion				
6. Quand le TCA est à des valeurs thérapeutiques, un TCA quotidien suffit				
TCA : temps de céphaline activée ; Xa : facteur X activé.				

Figure 13 Adaptation des doses d'HNF en pédiatrie (d'après Réanimation 2001, volume 10)

L'incidence des effets indésirables est mal documentée du fait d'une moindre utilisation par rapport à la population adulte. Des cas d'évènements hémorragiques, de TIH (dont l'incidence semble être plus élevé que chez l'adulte) et d'ostéoporose ont été néanmoins été rapportés.

Les HBPM sont de plus en plus utilisées en pédiatrie. Leur meilleure biodisponibilité, la prévisibilité de leur action anticoagulante, le risque amoindri de TIH, l'injection en SC qui permet de préserver le réseau veineux les rendent plus maniables comme pour la population adulte. Une seule étude, arrêtée prématurément en raison du nombre de sujets insuffisants, a comparé un traitement par HBPM aux HNF en pédiatrie, et a conclu à une efficacité comparable.

Parmi elles, seules la *daltéparine*, l'*enoxaparine* et la *tinzaparine* ont été testées en pédiatrie et possèdent des abaques d'adaptation de doses. Comme pour les HNF, les doses sont plus élevées chez le jeune enfant. (196–198)

Tableau XXXI Adaptation des doses d'énoxaparine en pédiatrie (d'après Paediatrica erschienen, 2002 volume 15)

	Enfants < 2 mois	Enfants > 2 mois
Traitement	1,5 mg/kg/12 h	1 mg/kg/12 h
Prophylaxie	0,75 mg/kg/12 h	0,5 mg/kg/12 h

La surveillance de l'activité anticoagulante se fera uniquement par le dosage de l'activité anti-Xa, l'objectif se situant entre 0,5 et 1,0 UI/ml. Les modalités de surveillance sont les mêmes que pour l'adulte.

b) Voie orale

Seul les AVK sont à considérés car ils disposent contrairement aux AOD d'assez de recul. Des recommandations d'usage sont disponibles pour leur utilisation en pédiatrie.

Leur utilisation chez l'enfant intervient souvent en relai d'une héparine, pour des pathologies cardiaques nécessitant un traitement chronique (prothèse valvulaire mécanique, hypertension artérielle pulmonaire, maladie de Kawasaki ...) (195)

Les dosages requis ainsi que l'INR cible à atteindre ont été extrapolé des données connues chez l'adultes. Il faut néanmoins redoubler de vigilance chez l'enfant car des facteurs de variabilité inter et intra-individuelles s'ajoutent à celles déjà répertoriées chez l'adulte sous traitement par AVK.

De base, l'enfant est plus sensible aux AVK du fait d'un taux inférieur de facteurs vitamine K dépendants, ce taux évolue en fonction de l'âge. Jusqu'à l'âge de 3 ans on tiendra compte d'une plus grande variabilité de l'INR. On évitera si possible l'utilisation des AVK chez le nouveau-né du fait d'un taux très bas de facteur et d'une carence en vitamine K. (196)

S'ajoute à cela la croissance de l'enfant et donc un bouleversement permanent du volume de distribution, des taux de protéines plasmatiques en évolution, des modifications au niveau de l'alimentation (lors de la diversification alimentaire), d'éventuelles régurgitations, des infections virales et bactériennes fréquentes nécessitant un traitement concomitant à source potentielle d'interaction qui compliquent la pérennité d'un traitement par AVK.

La seule forme galénique disponible étant le comprimé sécable, le recours à des préparations magistrales sera nécessaire pour certains patients (difficulté voire impossibilité d'avaler les comprimés ou posologie trop réduite pour être obtenue avec les dosages disponibles sur le marché).

<i>1. Jour 1 : si l'INR de départ est entre 1 et 1,3 : dose initiale de warfarine (Coumadine®) = 0,2 mg/kg per os</i>	
<i>2. Jours 1 à 4 : si l'INR est :</i>	
INR	Action
1,1-1,4	Répéter la dose initiale
1,5-1,9	50 % de la dose initiale
2,0-3,0	50 % de la dose initiale
3,1-3,5	25 % de la dose initiale
> 3,5	Arrêt jusqu'à un INR < 4,5 et ensuite repartir à 50 % de moins que la dose précédente
<i>3. Après 4 jours. Doses d'entretien recommandées</i>	
INR	Action
1,1-1,4	Augmentation de 20 % de la dose précédente
1,5-1,9	Augmentation de 10 % de la dose précédente
2,0-3,0	Pas de modification
3,1-3,5	Diminution de 20 % de la dose
> 3,5	Arrêt, faire un INR chaque jour jusqu'à un INR < 3,5 et repartir ensuite à 20 % de moins que la dose précédente

Tableau XXXII Initiation des AVK en pédiatrie (d'après *Antithrombotic therapy in neonates and children*, Chest 2012)

La dose initiale est probatoire et doit, comme chez l'adulte, se rapprocher le plus possible de la dose d'entretien. Elle sera plus élevée chez les plus jeunes. L'initiation et la surveillance du traitement sont réservés à des structures spécialisées ayant l'expérience du maniement des anticoagulants en pédiatrie. (198)

Tableau XXXIII Initiation d'un traitement par AVK en pédiatrie

Age		1 à 12 mois	12 mois à 3 ans	>3 ans
Dose initiale en mg/kg/j	Warfarine	0,32	0,1 à 0,2	0,09
	Fluindione	1,4	0,65 à 0,7	0,37
	Acénocoumarol	0,14	0,08	0,05

L'initiation du contrôle de l'INR se fait selon la même chronologie que pour l'adulte. Les contrôles après stabilisation de l'INR seront bimensuels chez l'enfant.

Des protocoles nord-américains déterminant les ajustements de dose à effectuer en fonction du résultat de l'INR ont été établis et permettent une harmonisation des pratiques vu qu'aucune recommandation officielle n'est disponible.

Le monitoring du traitement peut se faire pour la population pédiatrique à domicile via un lecteur d'automesure d'INR. Le lecteur ainsi que les accessoires sont remboursés pour les enfants de moins de 18 ans sous AVK au long cours. Une formation sur l'utilisation du dispositif et l'interprétation des données est obligatoire pour l'enfant et son entourage. Les résultats doivent être confrontés à une analyse par laboratoire tous les 6 mois. (155)

4. Contexte gériatrique

L'anticoagulation chez le patient âgé est à mener avec précaution. Plusieurs aspects sont à prendre en compte pour définir le « sujet âgé » selon l'OMS il s'agit d'une personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans présentant plusieurs pathologies. Le concept de « frail elderly » est plus complet, il désigne une personne de plus de 75 ans poly pathologique et polymédiquée présentant des critères de fragilité. Le choix et le maniement des anticoagulants devra prendre en compte les critères de fragilité de la personne. (199)

L'incidence des événements thromboemboliques veineux et artériels augmente avec l'âge, c'est d'ailleurs un des critères de notation pour les scores de risques hémorragiques et thrombotique. Par ailleurs, la FA touche 10% des personnes de plus de 80 ans.(134) Cette dernière est d'ailleurs la cause de 25 % des AVC ischémiques dans cette population. (200)

Avec l'allongement de la durée de vie, la prescription de traitements anticoagulants chez le sujet âgé est de plus en plus courante. Mais, en plus d'un risque thrombotique supérieur, un plus grand risque hémorragique a été détecté chez cette population d'où leur exclusion de certains essais cliniques. Les données disponibles sont souvent des extrapolations de résultats obtenus chez des sujets plus jeunes. Le choix du traitement, son adaptation et sa surveillance doivent être méticuleux avec des réévaluations régulières tout en prenant en compte la balance bénéfice/risque.

L'évaluation de la fonction rénale est déterminante dans le choix de l'anticoagulant chez le sujet âgé. La formule de Cockcroft & Gault recommandée avant l'initiation de l'anticoagulation a tendance à sous-évaluer la fonction rénale chez le sujet âgé. La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) quant à elle permet l'obtention de résultats plus justes jusqu'à 75 ans. Au-delà de 80 ans, elle a tendance à surévaluer la fonction rénale. La formule de Cockcroft,

ayant été utilisée dans la majorité des essais cliniques, les recommandations et les RCP reste donc malgré tout la référence. (185)

La diminution physiologique des fonctions rénales et hépatiques ainsi que des taux de protéines plasmatiques, la modification des volumes de distribution (diminution de l'eau intracellulaire et de la masse musculaire /augmentation de la masse grasse) ajoutés aux comorbidités et la poly-médication souvent associées concourent à sur-risque hémorragique lors de l'administration d'anticoagulants lié à un risque de bioaccumulation. (201)

Devant ces obstacles, on observe une sous-utilisation des anticoagulants chez la personne âgée. Plusieurs études et registres (ATRIA (202), Garfield(203), Gloria(204)) ont montré qu'une grande partie des personnes âgées recensées souffrant de FA ne recevait pas d'anticoagulant malgré un risque avéré d'AVC et une absence de contre-indication. (205)

Il faut ajouter à toutes les considérations pharmacologiques des critères plus « pratiques » dans le choix du traitement : risque de chute augmenté, d'éventuels problèmes de déglutition, de dénutrition (fluctuations de poids importantes entraînant des variations de doses), présence ou non d'un entourage ou d'un suivi quotidien pour veiller aux bonnes conditions de prise du traitement, présence de troubles cognitifs.

a) Héparines et dérivés

En ce qui concerne les héparines, le raisonnement sera le même que celui effectué pour la population insuffisante rénale. En pratique, quand la fonction rénale le permet (ClCr > 30 ml/min) les HBPM sont le plus souvent choisies du fait d'une activité anticoagulante plus prévisible et d'un moindre risque de TIH.

Si un traitement par HNF est prescrit, la surveillance de l'activité anticoagulante se fera préférentiellement par la mesure de l'activité anti-Xa, le TCA étant difficile à stabiliser chez la personne âgée et souvent augmenté avant l'initiation du traitement (fluctuations physiologiques des protéines pro-inflammatoires). Les doses utilisées sont réduites chez la personne âgée du fait d'une sensibilité accrue. (206)

Tableau XXXIV Adaptations des doses d'HNF chez le patient âgé (207)

HNF	Posologie et voie d'administration	Activité anti Xa
Héparine sodique	Bolus de 50 UI/kg conseillé 300 à 400 UI/kg/24h en IV continue	0,3 à 0,7 U/ml
Héparine calcique	500 UI/kg/24h 2 ou 3 injections SC/24 h	0,3 à 0,7 U/ml

Les HBPM seront plus faciles à manier. Parmi elles, le choix se fera en fonction de l'indication et du degré d'insuffisance rénal.

En curatif, une surveillance de l'activité anti-Xa est préconisée, contrairement aux patients « standards », afin de dépister un éventuel surdosage. En prophylactique, une surveillance sera démarrée seulement en cas d'évènement hémorragique. (206)

Les autorités de santé insistent sur le respect strict des recommandations pour la population gériatrique afin de limiter les risques : respect de l'AMM, adaptation stricte des posologies au poids effectif, respect des schémas d'administration et de surveillance, respect des durées maximales de traitement (10 jours maximum en curatif), éviction sauf cas particulier des associations médicamenteuse entraînant un sur-risque hémorragique (AINS, antiagrégants plaquettaires). Les posologies sont fixes et ne doivent pas être adaptées en fonction du résultat de l'activité anti-Xa. (201)

Peu de données sont disponibles quant à l'utilisation du *fondaparinux* chez la personne âgée. L'évaluation de la fonction rénale est primordiale du fait d'un grand risque d'accumulation (élimination rénale exclusive). Aucune adaptation posologique ni surveillance particulière ne sont préconisées. Par mesure de précaution, devant le peu d'informations disponibles et ses caractéristiques pharmacocinétiques, le *fondaparinux* ne figurera pas parmi les traitements de première intention dans cette catégorie de population. (201)

Pour les HNF et les HBPM, la surveillance des plaquettes doit être mise en place dès le début du traitement de façon bihebdomadaire pendant le premier mois puis mensuellement pour dépister rapidement une éventuelle TIH. Pour limiter le risque, un relai par voie orale doit être fait le plus rapidement possible laissant le choix entre les AVK et les AOD. (206)

b) AVK

Parmi les AVK, on privilégiera ceux avec une longue demi vie permettant une anticoagulation plus stable et des schémas de prise en alternance. La *fluindione* ne devant désormais plus être utilisé en initiation du fait des risques immuno-allergiques démontrés. Le choix se portera vers la *warfarine*, molécule ancienne la plus couramment utilisée dans le monde et dans la plupart des essais cliniques. Les dosages de *warfarine* (2 et 5 mg en comprimés bisécables) disponibles sur le marché permettent une adaptation fine de la posologie. (200,201,205,208)

Les schémas d'initiation posologique diffèrent selon les tranches d'âges. Pour la personne âgée, la dose utilisée pour atteindre l'équilibre sera plus faible en moyenne que pour les patients « standards ». L'atteinte de l'équilibre devra être conclue le plus rapidement possible s'il s'agit d'un relai aux héparines, pour éviter une trop longue exposition à une double anticoagulation. L'initiation débutera le plus tôt possible avec une dose de 4 mg de *warfarine* le soir durant 3 jours. Le contrôle de l'INR se fera le lendemain de la 3^{ème} prise (tous les 2 jours jusqu'à l'équilibre) et permettra l'adaptation de la dose selon des schémas préétablis. L'équilibre est atteint lors de l'obtention de 2 mesures d'INR consécutives dans la zone cible. Cet équilibre est généralement atteint en 7 à 10 jours, il est déconseillé de modifier trop fréquemment les doses au risque d'obtenir une anticoagulation trop fluctuante. (208)

Tableau XXXV Adaptations des doses d'AVK chez le patient âgé (201)

Jour	INR Matin	Posologie quotidienne de la Coumadine® 2 mg (cp) (dose de warfarine en milligrammes) Soir
Première prise = J0	ND	2 cp (4 mg)
Deuxième prise = J1	ND	2 cp (4 mg)
Troisième prise = J2	ND	2 cp (4 mg)
J3 (= lendemain de la troisième prise)	< 1,3	Augmenter à 2 cp et demi (5 mg)
	1,3 ≤ INR < 1,5	Maintenir à 2 cp (4 mg)
	1,5 ≤ INR < 1,7	Diminuer à 1 cp et demi (3 mg)
	1,7 ≤ INR < 1,9	Diminuer à 1 cp (2 mg)
	1,9 ≤ INR < 2,5	Diminuer à un demi-cp (1 mg)
	INR ≥ 2,5	Arrêter jusqu'à l'obtention d'un INR < 2,5 (INR tous les jours) puis reprendre à 1/2 cp (1 mg)

Un contrôle régulier de l'INR se poursuivra après équilibre (au minimum une fois par mois) et les mesures se feront de façon plus rapprochée en cas de modification posologique, d'introduction ou d'exclusion d'un autre médicament, de pathologie aigue ou tout autre évènement susceptible de bousculer l'équilibre.

En ce qui concerne l'insuffisance rénale potentiellement présente, les AVK sont contre-indiqués qu'à partir d'une ClCr inférieure à 20 ml/min. Au-delà, le suivi régulier de l'INR suffit sans adaptation posologique particulière autre que celle déjà prévue chez la personne âgée. (206)

Les fonctions cognitives et l'environnement déterminent en grande partie la compliance au traitement dans la population gériatrique. L'éducation thérapeutique est aussi importante que dans la population standard, elle peut être étendue à l'entourage et/ou aux aidants à domicile.

L'utilisation du carnet de surveillance est primordiale pour permettre le suivi du traitement à la fois par le médecin référent et par les services d'urgence et autres professionnels de santé rencontrés par le patient.

L'observance, la possibilité pour le patient de couper les comprimés, l'absence de problème de déglutition, le suivi d'un régime alimentaire équilibré, la capacité à repérer des signes de surdosage, la prévention des risques de chute sont des points à surveiller pour la population gériatrique. Des adaptations ou des aides extérieures peuvent être apportées pour mener le traitement à bien.

Il est à préciser que le risque de chute est à prendre en compte mais ne contre indique pas la mise en route d'un traitement anticoagulant, le risque d'hémorragie intracrânienne restant faible par rapport au risque thrombotique sans traitement. Il faudra mener des actions correctrices pour réduire le risque de chute et insister sur ce point lors de l'éducation thérapeutique du patient. (209)

c) AOD

Le choix des AOD peut paraître plus adapté vu l'absence d'adaptation posologique et de surveillance biologique, les moindres interactions médicamenteuses et alimentaires, la faible variabilité intra/interindividuelle ...

Il faut néanmoins rester vigilants au niveau des caractéristiques pharmacocinétiques des différentes molécules : une élimination principalement rénale nécessitant un contrôle régulier de la fonction rénale et d'éventuelles adaptation posologiques, des interactions avec les molécules interagissant avec le CYP3A4 et les PgP dont la probabilité de prescription est élevée en aigue (macrolides, antifongiques azolés) ou en chronique (*amiodarone, vérapamil*) dans la population gériatrique souvent poly-médiquée. Ces interactions peuvent être contre-indiquée en concomitance aux AOD ou nécessiter une adaptation posologique de ceux-ci.

L'adaptation des doses doit se faire en se conformant aux RCP des différentes spécialités. Une diminution de dose automatique, sur le simple critère de l'âge du patient et de ses fragilités potentielles n'entraîne qu'une non efficacité du traitement et un risque thrombotique.

Bien que toute administration d'AOD chez le sujet âgé est corrélée à une augmentation de la concentration plasmatique et donc de l'exposition par rapport à la population standard, l'adaptation posologique en fonction de l'âge n'est pas nécessaire pour chaque spécialité.

L'évaluation de la fonction rénale doit se faire avant l'initiation du traitement et régulièrement ensuite pour une éventuelle adaptation. (199)

En ce qui concerne le *dabigatran*, lors de l'utilisation en chirurgie orthopédique et en FA, des adaptations sont nécessaires et sont basées directement sur des critères d'âges. En chirurgie orthopédique la posologie sera abaissée à 75 mg en initiation puis 110 mg en 1 prise par jour pour un patient âgé de plus de 75 ans, ou en cas de ClCr <50 ml/min ou de traitement par anti arythmique (*amiodarone, vérapamil, quinidine*). Pour l'utilisation en FA, la posologie sera réduite à 220 mg par jour en 2 prises pour les plus de 80 ans ou en cas de prise concomitante de *vérapamil*. Cette dose réduite peut être envisagé après 75 ans en cas de risque hémorragique élevé, de poids inférieur à 50kg ou d'insuffisance rénale modérée.

L'essai RE-LY (187) comparant le *dabigatran* à la *warfarine* dans la FA montre pour la posologie à 110 mg chez les plus de 75 ans des résultats comparables en terme de récurrence d'AVC et d'hémorragies majeures mais une diminution des hémorragies intracrâniennes par rapport à la *warfarine*. Toutefois les concentrations résiduelles en *dabigatran* sont supérieures chez les sujets de plus de 65 ans par rapport au reste de la population d'où la nécessité d'adapter la posologie selon l'âge. (210)

Le *rivaroxaban* nécessite des adaptations posologiques seulement en cas de dégradation de la fonction rénale, (à partir d'une IR modérée), il n'existe pas de discrimination en fonction d'un âge limite. L'essai ROCKET (189) le comparant à la *warfarine* dans la FA montre chez les plus de 75 ans une diminution des AVC ischémiques et des résultats comparables en termes d'hémorragies. (199)

La posologie d'*apixaban* doit être diminuée de moitié dans le cadre de la FA pour les patients de plus de 80 ans présentant soit un poids inférieur à 60 kg soit un taux de créatinine sérique supérieur à 1,5 mg/dL. L'essai ARISTOTLE (186) comparant l'*apixaban* à la *warfarine* dans la

FA montre chez les plus de 75 ans montre une diminution des AVC ischémiques ainsi que des hémorragies notamment intracrâniennes. (199)

Pour l'*edoxaban*, prochainement sur le marché, pas de critères d'âges mais une réduction de dose à 30 mg par jour en cas de poids inférieur à 60 kg, d'une ClCr inférieure à 50 ml/min ou de médication concomitante par un inhibiteur des PgP.

Ainsi, peu d'adaptations sont directement liées à l'âge du patient mais la population gériatrique est directement concernée par les adaptations inhérentes à la dégradation de la fonction rénale d'où la nécessité d'une surveillance régulière.

Une efficacité et sécurité égale voir supérieure aux AVK dans la population globale et des résultats similaires dans les sous-groupes de patients âgés dans la plupart des études les comparant aux AVK laissent le choix de la prescription.

Pour certains patients, le recours aux AVK permet d'assurer une surveillance du traitement en cas de doute d'observance. Le patient lui-même peut être rassuré par la possibilité de surveillance.

L'observance est aussi importante que pour les AVK, un oubli de prise pouvant remettre en cause l'équilibre du traitement (courte demi vie) sans possibilité de surveillance. Les patients devront être éduqués ainsi que leur entourage. Pour limiter le risque d'oubli, pour les traitements au long cours (FA), le *rivaroxaban*, ne nécessitant qu'une prise par jour pourra être privilégié.

Si l'usage d'un pilulier est nécessaire, il faudra s'assurer que le *dabigatran* n'est pas déconditionné du blister (risque de diminution de l'effet anticoagulant). Il en va de même pour les troubles de déglutition qui concernent jusqu'à 15 % des patients âgés à domicile et 50 % institutionnalisés : les gélules de *dabigatran* ne doivent pas être ouvertes au risque d'une augmentation de l'effet anticoagulant. L'utilisation d'une autre spécialité peut être préconisée pour limiter le risque et les désagréments d'utilisation. (14–16)

La nomination d'un AOD idéal pour la population gériatrique est difficile car aucune étude ne les compare entre eux. Leur prescription en gériatrie pourra relever de la 1^{ère} intention après une évaluation au cas par cas de la balance bénéfique/risque (score de risque hémorragique et thrombotique pour la FA, évaluation de la fonction rénale) et des critères de fragilité du patient.

5. Grossesse et allaitement

Au cours de la grossesse, des modifications physiologiques de l'hémostase entraînent un risque accru d'évènements thrombotiques veineux et artériels.

On observe un état d'hypercoagulabilité due à une augmentation des taux plasmatiques des facteurs VII, X, VIII, du fibrinogène et du facteur von Willebrand corrélée à une diminution des inhibiteurs de la coagulation l'antithrombine et la protéine S.

On peut également observer une augmentation des D-dimères témoignant d'une activation excessive de la coagulation, et une diminution de la fibrinolyse. Ces phénomènes continuent jusqu'à 6 semaine post partum. (10)

A cela s'ajoute un facteur de risque supplémentaire : la stase veineuse. En effet le flux sanguin veineux est réduit de 50 % de la 25^{ème} semaine d'aménorrhée jusqu'à 6 semaines après l'accouchement. (211) La contention élastique est recommandée pour réduire les risques notamment en cas d'antécédents thromboemboliques, leur prescription s'est démocratisée durant la grossesse et le post-partum. (211)

La prévention de la MTEV par le recours aux anticoagulants est justifiée chez les patientes ayant des antécédents de MTEV. Cette prophylaxie peut être poursuivie en post partum.

La prescription d'anticoagulants pendant la grossesse peut aussi être liée à des thrombophilies sans épisode de MTEV (risque de perte fœtale) ou un risque de pré-éclampsie. Ils peuvent aussi être prescrits dans la continuité d'un traitement chronique nécessitant alors un relai de la voie orale à la voie injectable (prothèse valvulaire mécanique). (212,213)

Les héparines sont à considérer en premier choix lors de la grossesse. Les HBPM sont privilégiées du fait de leur facilité d'utilisation, de leur prédictibilité d'action et de leur risque amoindri d'effet indésirable par rapport aux HNF (TIH, ostéoporose, hémorragies).

En cas de MTEV au cours de la grossesse, le traitement se poursuivra jusqu'à 6 semaines post-partum (traitement de 3 mois au minimum). (212,213)

Pour les HBPM, on privilégiera durant la grossesse les schémas comprenant 2 injections par jours. En effet, la fonction rénale est modifiée au cours du 2^{ème} trimestre avec une augmentation de la filtration glomérulaire et donc une augmentation de l'élimination rénale des médicaments. (10,214) Les HBPM étant principalement excrétées par les reins, leur demi-vie est écourtée lors de leur administration chez la femme enceinte.

Tableau XXXVI Adaptation des doses d'héparines curatives durant la grossesse (214)

Type d'héparine	DCI	Schéma d'administration
HNF	<i>Héparine calcique</i> <i>Héparine sodique</i>	Bolus + injection continue en IV pendant 5 jours Puis dose ajustée* durant reste grossesse (passage HBPM possible)
HBPM	<i>Daltéparine</i>	200 UI/kg/J ou 100 UI/kg 2x/J en SC
	<i>Enoxaparine</i>	1 mg/kg 2x/J en SC
	<i>Tinzaparine</i>	175 UI/kg/J en SC

*administration en SC 2 fois par jour selon le poids, avec comme objectif un TCA dans la zone thérapeutique entre 2 injections

Dans les situations d'antécédent de TVP accompagné plus ou moins d'un risque de récurrence ou d'une thrombophilie, une prophylaxie anticoagulante peut être mise en place durant la grossesse et continuée durant le post-partum. Les HBPM seront choisies en priorité en dose prophylactique (schéma en 1 injection par jour en SC) ou en dose intermédiaire (même dose qu'en prophylactique mais 2 injections par jour).

Tableau XXXVII Doses d'HBPM en prophylaxie durant la grossesse (214)

	Daltéparine	Enoxaparine
HBPM en prophylaxie	5000 UI/24 h en SC	40 mg/24h en SC
HBPM dose intermédiaire	5000 UI/12 h en SC	40 mg/12 h en SC

Le contrôle de l'activité anti-Xa est préconisé en cas de traitement curatif, quotidiennement pendant 5 jours puis 1 fois par mois. En prophylactique, une surveillance sera envisagée qu'en cas de poids inférieur à 40 kg ou supérieur à 100 kg. Du fait d'une augmentation du volume plasmatique au cours de la grossesse, l'activité anti-Xa est diminuée par rapport à la normale. En prophylactique, on obtiendra des valeurs comprises entre 0,2 et 0,4 U/ml. En curatif, elles seront comprises entre 0,4 et 1 U/ml jusqu' 1,3 U/ml pour les patientes porteuses de valve mécanique. (212)

La surveillance des plaquettes sera plus soutenue avec un contrôle bihebdomadaire pendant un mois puis mensuel jusqu'à l'accouchement. (212)

Si une femme est initialement sous AVK, le passage à une héparine se fera dès connaissance de la grossesse. L'exposition aux AVK entre la 6^{ème} et la 9^{ème} SA entraîne des risques malformatifs au niveau de la face, du squelette réunis sous le nom « d'embryopathie aux AVK ». Lorsque l'exposition se poursuit au second trimestre de grossesse, les anomalies toucheront le développement du système nerveux centrale. Un risque hémorragique fœtal est encouru en cas de traitement poursuivi en fin de grossesse du fait du passage transplacentaire. (10)

La contre-indication formelle de l'utilisation des AVK lors de la grossesse (sauf dans le cadre des prothèses valvulaires) n'a été énoncé par l'ANSM qu'en décembre 2018. (215)

Malgré ces risques, la poursuite des AVK au cours de la grossesse est obligatoire dans une seule situation : le port de prothèse valvulaire mécanique. Il s'agit de la seule pathologie où l'efficacité des héparines est inférieur à celle des AVK. (212,213)

La mesure de l'INR se fera de façon hebdomadaire du fait des nombreux changements physiologiques au cours de la grossesse pouvant influencer sur l'équilibre du traitement.

Un relai AVK/héparine peut être effectué entre la 6^{ème} et 12^{ème} SA pour éviter la période à plus haut risque pour le fœtus si la posologie d'équilibre est haute (*warfarine* > 5mg). Le choix se portera sur une HBPM à raison de 2 doses curatives par jour et un objectif d'activité anti-Xa entre 0,8 et 1,2 U/ml ou une HNF pour un objectif de TCA supérieur à 2x le témoin. (212–214)

Les AVK pourront être repris jusqu'au déclenchement de l'accouchement. L'anticoagulation devra être reprise dans les 4 à 6 heures suivant la naissance.

Pour toutes les patientes anti coagulées durant la grossesse, l'accouchement devra être déclenché à 39 semaines d'aménorrhées dans les 12 h suivant l'arrêt des héparines en situation prophylactique et dans les 24 h avec un relai par HNF en IV en situation curative. (216,216)

En curatif, si une péridurale est envisagée, on poursuivra l'anticoagulation par HNF jusqu'à l'arrivée des premières contractions (pas de déclenchement). L'accès à une péridurale devra prendre en compte le risque hémorragique. Elle n'est pas contre-indiquée de manière absolue si un certain délai est respecté entre la dernière injection et la pose du cathéter.

Tableau XXXVIII Délais d'arrêt et de reprise des héparines en péri-partum (216)

	Délai entre dernière injection et pose de la péridurale	Délai entre retrait cathéter de péridurale et reprise de l'héparine
HNF en SC	12 h	6 à 12 h
HNF IV	4 h	6 à 8 h
HBPM prophylactique	12 h	4 à 6h
HBPM curative	24 h	24 h

Pour les patientes porteuses de valve mécanique, le déclenchement aura lieu à la 38^{ème} SA avec une poursuite de l'anticoagulation par HNF en IV continue jusqu'à 3 cm de dilation du col.

La reprise de l'anticoagulation devra être mis en place plus ou moins rapidement après l'accouchement en mettant en balance le risque thrombotique (surtout pour les porteuses de valves mécaniques) et le risque hémorragique (4 à 6 h en moyenne, maximum 24 h). La durée de traitement sera de 6 semaines à 3 mois selon l'indication, avec un relai par voie oral possible. (216,213,212)

L'utilisation du *fondaparinux* et des AOD n'est pas indiqué durant la grossesse du fait d'un manque de données. Si la patiente ne peut pas recevoir d'héparine du fait d'un antécédent de TIH, l'utilisation de *danaparotide de sodium* (Orgaran[®]) est possible car il ne traverse pas la barrière placentaire. (212)

Le relai par voie orale se fera par un AVK ou un AOD. En cas de volonté d'allaitement, seuls les AVK et les héparines sont autorisés. Parmi les AVK, la *fluindione* est proscrite du fait d'un passage important dans le lait (et de la contre-indication d'utilisation en initiation de traitement). L'*acénocoumarol* et la *warfarine* ne passent que faiblement dans le lait, sans impacté l'hémostase des nourrissons allaités. (10)

6. Prothèses valvulaires

La pose d'une prothèse valvulaire, qu'elle soit biologique ou mécanique, entraîne invariablement un risque thrombotique à plus ou moins long terme. Ce risque est maximal durant les 3 mois suivant l'implantation, jusqu'à endothélisation de la prothèse. (217)

Pour les prothèses d'origine biologique, si le risque thrombotique est faible, seul un traitement antiagrégant par aspirine est nécessaire jusqu'à 3 mois suivant la pose. Le recours à un traitement anticoagulant n'est à envisager qu'en cas de risque important, par exemple en cas de pose de prothèse mitrale. (218)

La pose d'une prothèse mécanique est synonyme d'anticoagulation au long cours pour tous les patients. Le risque thrombotique est majoré là aussi en cas de prothèse mitrale ou en cas de FA, de troubles de la coagulation, de dysfonction atriale ou d'antécédents d'embolies. (217)

En pratique dans la plupart des centres hospitaliers, une héparinothérapie est débutée dans les 48 heures suivant la mise en place de la prothèse jusqu'à l'obtention d'une anticoagulation orale efficace. Aucune étude n'a prouvé l'utilité d'une double anticoagulation, certains centres se contentent d'une initiation directe des AVK. (219)

Les recommandations des sociétés savantes diffèrent quant au choix de l'héparine. L'American College of Chest Physician (ACCP) suggère une administration d'HNF IV dans les 48 heures suivant la chirurgie jusqu'au débranchement des autres perfusions puis un relai par HBPM jusqu'à l'obtention d'un INR thérapeutique. L'utilisation des HBPM directement en post opératoire a été évalué et s'est révélée efficace mais des facteurs inhérents à la situation post opératoire peuvent contre indiquer leur utilisation : insuffisance rénale transitoire, co administration de substances vasopressives modifiant leur biodisponibilité, difficulté de neutralisation en cas d'hémorragie. (219)

Les autres situations nécessitant un recours à l'héparine sont l'arrêt des AVK dans le cadre d'une chirurgie ou au cours de la grossesse (cf chapitre grossesse et allaitement).

L'interruption transitoire des AVK dans le cadre d'une chirurgie doit être gérée selon le risque thrombotique individuel du patient. Celui-ci est décuplé en cas de fibrillation atriale, d'antécédents emboliques, de dysfonction ventriculaire gauche, d'hypercoagulabilité par déficit en protéine C, S ou facteur V de Leiden, de valve mécanique tricuspide, d'ancienne génération ou multiple. Les différentes recommandations ne tranchent pas radicalement en la faveur d'un type d'héparine. Les HBPM disposent d'une meilleure biodisponibilité que l'héparine en SC et ont été mieux évaluées que l'héparine calcique en SC et l'HNF en IV. Elles ne disposent toutefois pas d'AMM dans cette indication.(219)

En ce qui concerne l'anticoagulation orale au long cours, seul les AVK peuvent être choisis. Les AOD n'ont pas été étudiés chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques et ne sont donc pas recommandés, aucune AMM n'a d'ailleurs été accordée. L'étude Re-Align (220) opposant le *dabigatran* à des doses supérieures à celles préconisées dans la FA à la *warfarine* dans le cadre de prothèses mécaniques mitrales ou aortiques a été interrompue prématurément suite à une augmentation des événements thromboemboliques et hémorragiques. (218)

En 2014, l'ANSM stipule clairement la contre-indication d'utilisation des AOD dans la prévention thrombo-embolique des prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un recours à l'anticoagulation.(221)

De façon générale, tous les patients souffrant de fibrillation atriale considérée comme « valvulaire » ont été exclus des grandes études évaluant les différents AOD. Il a pourtant été démontré que certaines valvulopathies (insuffisance mitrale ou aortique, sténose aortique) même dans les cas les plus sévères ne présentent pas de sur-risque embolique en cas de FA par rapport aux patients présentant une FANV. Il faudra discriminer selon chaque cas, la possibilité du recours aux AOD. (218)

L'utilisation des AOD est limitée chez les patients souffrant de fibrillation atriale VALVULAIRE aux cas de prothèse valvulaire biologique, plastie mitrale ou aortique, mitra clip ou TAVI (après 3 mois post-opératoire), d'insuffisance mitrale ou aortique, de sténose aortique et de valvulopathies droites natives. La sténose mitrale constitue elle une contre-indication à l'utilisation des AOD car elle entraîne un sur risque thrombotique. (218)

Quant à l'utilisation des AVK dans le cadre d'une prothèse mécanique, la cible d'INR varie de 2 à 4 selon la génération de prothèse utilisée (entre 2,5 et 3 pour les dernières générations). Ils seront combinés à de l'aspirine à faible dose (75 à 100 mg/j) en cas de facteurs de risque thrombotiques (FA, antécédents emboliques, altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ; thrombophilie). (217)

L'anticoagulation ne doit jamais être interrompue, un relai par héparine sera mis en place si nécessaire. En cas d'hémorragie due à un surdosage aux AVK, une interruption plus ou moins longue du traitement peut être nécessaire, la situation sera alors gérée au cas par cas en tenant compte de la balance bénéfice/risque.

Afin de limiter l'inconfort engendré par les contrôles répétés de mesure d'INR en laboratoire (qui seront nécessaires tout au long de la vie du patient en cas de prothèse mécanique), et d'optimiser le temps passer dans la fourchette d'INR cible, les dispositifs d'automesure sont remboursés depuis 2017 chez les patients adultes porteurs de valves mécaniques. Une éducation thérapeutique du patient au traitement AVK et à l'utilisation du lecteur est pré-requise. (155)

IV. Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient anti coagulé

1. Entretiens pharmaceutiques AVK et AOD

Nés respectivement de l'avenant n°1 et n° 8 à la convention nationale, les entretiens AVK et AOD menés par la pharmacien d'officine apportent un nouveau moyen de lutte contre l'iatrogénie et renforce le rôle du pharmacien dans sa mission de conseil et d'accompagnement du patient. (161,222)

En vigueur depuis le 28 juin 2013, l'entretien AVK rencontre un grand succès avec 63% des officines du territoire impliqué et 161110 entretiens réalisés au bout d'1 an et demi.

Les pharmaciens et les patients adhérents au dispositif se révèlent satisfaits de son contenu et de sa mise en œuvre. Les résultats en terme d'observance se font sentir dès la première année avec une proportion supérieure de patient réalisant au minimum un contrôle d'INR par mois chez ceux ayant réalisé l'entretien. (223)

S'y ajoute depuis le 29 juin 2016 l'entretien AOD poursuivant les mêmes objectifs.

Pour mener à bien les entretiens, des documents officiels sont mis à la disposition du pharmacien : guide d'accompagnement, support pédagogique et une fiche de suivi constituant le fil conducteur entre les entretiens successifs.

Le choix des patients relevant au dispositif est codifié, seul ceux sous traitement au long cours pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois peuvent prétendre y adhérer. (224)

Pour les autres patients dont la prise d'anticoagulant se fera de manière plus ponctuelle, le conseil du pharmacien sera tout aussi important mais se fera de façon plus traditionnelle lors de la délivrance au comptoir. Les grandes lignes abordées lors des entretiens devront aussi être abordées, la compréhension et l'observance du patient étant tout aussi importantes que lors d'un traitement au long cours.

Tableau XXXIX Conditions de rémunération des entretiens AVK et AOD (d'après Ameli.fr)

	Adhésion au 1 ^{er} semestre	Adhésion au 2 nd semestre	Rémunération
1ere année (n)	1 entretien d'évaluation 2 entretiens thématiques	1 entretien d'évaluation 1 entretien thématique	40 €
Année (n+1)	2 entretiens thématiques	1 entretien thématique	30 €

Le nombre et le rythme des entretiens sont aussi prédéfinis et conditionnent la rémunération.

Après un grand succès lors de la première année pour les entretiens AVK, les chiffres diminuent avec seulement 9268 inscrits en 2016 et 5918 patients pour les entretiens AOD la même année. (225)

Il se trouve qu'environ 70% des entretiens (asthme y compris) n'ont pas été payés par la CNAM du fait de rejets soit par manquement aux règles de prise en charge du dispositif (patient non chronique, manque d'un entretien) ou par pures raisons administratives (mauvais régime d'affiliation). (225)

Le caractère chronophage des entretiens pour une rémunération tardive et peu élevée ainsi que les rigidités administratives ont pu décourager les professionnels de santé à développer cette ligne d'activité. Un mode de facturation et de rémunération s'approchant de celles des autres prestations officinales ainsi qu'une plus grande souplesse dans le rythme imposé des entretiens pourrait permettre de re-dynamiser l'adhésion des pharmaciens d'officine.

Quoi qu'il en soit, avec ou sans entretien, il faudra s'assurer que chaque patient anticoagulé reçoive les informations nécessaires au bon déroulement de son traitement. Le patient devra trouver en son pharmacien d'officine un interlocuteur pour toutes questions concernant son traitement.

2. Les réflexes au comptoir lors de la dispensation

La dispensation d'anticoagulant doit s'accompagner de certains réflexes afin de sécuriser au maximum la prise en charge du patient. Les axes à développer avec le patient ou son entourage sont différents selon les 3 grandes familles d'anticoagulants.

a) Antagonistes de la vitamine K

Pour les AVK, les points à aborder seront plus nombreux lors de l'initiation du traitement.

- Pour quelle indication le traitement est-il prescrit ?
- Un autre traitement anticoagulant a-t-il précédé cette prescription ? Si oui le relai a-t-il été expliqué au patient ?
- La dose initiale semble-t-elle adaptée ?
- Le patient connaît-il son INR cible ? Est-il sensibilisé à l'importance des contrôles biologiques réguliers ?
- Un bilan d'hémostase a-t-il été réalisé en amont de la prescription ?
- Le patient prend-il des médicaments pouvant majorer le risque hémorragique (sur prescription ou en automédication) ?
- Le patient a-t-il été informé de la possibilité d'entreprendre une série d'entretiens thérapeutiques pouvant l'aider dans la gestion de son traitement ?

Le pharmacien donne au moment de la première délivrance un carnet AVK où sont résumées les règles à suivre pour le bon déroulement du traitement. La documentation ne dispense pas d'un relai oral de l'information. Seront abordés :

- L'importance du respect de la posologie, et de la prise le soir
- L'importance du suivi biologique et du report du résultat d'INR dans le carnet AVK
- La gestion des oublis (qui devront être transcrits dans le carnet AVK pour permettre l'interprétation de l'INR)
- L'importance d'avertir tout professionnel de santé du traitement en cours en cas de prescription nouvelle, geste invasif prévu. (Carte AVK à toujours avoir sur soi)
- La gestion de l'alimentation (aliments riches en vitamine K) et l'éventuel impact sur la vie quotidienne (jardinage, bricolage, sport ...)
- La surveillance et l'information à un professionnel de santé de toutes manifestations hémorragiques (épistaxis, gingivorragie, sang dans les selles ou les urines, fatigue, essoufflements ...)

Lorsque le traitement est équilibré et entre dans la chronicité, l'observance sera évaluée à chaque renouvellement ainsi que la dose effective d'AVK selon le résultat du dernier INR effectué.

L'entrée du patient dans un programme d'éducation thérapeutique que ce soit en milieu hospitalier ou officinal permettra d'approfondir certains points.

b) Anticoagulants oraux directs

Pour les AOD, une attention particulière doit être apportée au dosage prescrit ainsi qu'au rythme de prise selon la pathologie et les caractéristiques particulières du patient.

Plusieurs points seront à vérifier lors de la délivrance :

- L'indication est-elle conforme à celles mentionnées dans l'AMM de la spécialité prescrite ?
- La posologie prescrite est-elle conforme à l'indication, au RCP de la spécialité prescrite et nécessite-t-elle une adaptation selon la situation du patient ?
- Un bilan d'hémostase a-t-il été réalisé en amont de la prescription ?
- Un bilan de la fonction rénale et de la fonction hépatique ont-ils été réalisés avant la prescription ?
- Une surveillance de la fonction rénale est-elle prévue au cours du traitement ?
- Le patient a-t-il déjà eu par le passé un traitement anticoagulant ? Si oui était-ce un AOD ou une autre classe ?
- Un autre traitement anticoagulant a-t-il précédé cette prescription ? Si oui le relai a-t-il été expliqué au patient ?
- Le patient prend-il des médicaments pouvant majorer le risque hémorragique (sur prescription ou en automédication) ?
- Le patient a-t-il été informé de la possibilité d'entreprendre une série d'entretiens thérapeutiques pouvant l'aider dans la gestion de son traitement ?

Le pharmacien profitera de la délivrance pour aborder certains points :

- L'importance de l'observance du traitement pour une efficacité maximale en limitant le risque hémorragique.
- La gestion des oublis de prise
- Les caractéristiques pratiques de prise : ne pas sortir les gélules de Pradaxa® en avance de leurs blisters en cas de mise en pilulier, ne pas les ouvrir sous peine de modifier l'activité de la molécule
- L'importance d'avertir tout professionnel de santé du traitement en cours en cas de prescription nouvelle, geste invasif prévu. (Carte AOD à toujours avoir sur soi)
- La surveillance et l'information à un professionnel de santé de toutes manifestations hémorragiques (épistaxis, gingivorragie, sang dans les selles ou les urines, fatigue, essoufflements ...)

c) Anticoagulants injectables

Pour les anticoagulants injectables, la multiplicité des spécialités et dosages peut être source d'erreur. La prescription doit mentionner clairement le nom de la spécialité en nom de marque et DCI, le dosage en UI (et en mg pour le Lovenox®), le nombre d'injection par jour ainsi que la durée de traitement.

La délivrance s'accompagnera d'une vérification de points clés :

- Est-ce que l'indication est conforme à celles mentionnées dans l'AMM de la spécialité prescrite ?
- S'agit-il d'une situation d'usage curatif ou préventif et selon le cas le schéma posologique est-il adapté ?
- La dose prescrite est-elle adaptée au poids du patient ?
- Y a-t-il eu une précédente utilisation d'un anticoagulant injectable ? Si oui y a-t-il eu un évènement particulier ? (Antécédent de TIH qui n'aurait pas été signalé au prescripteur ?)
- Le patient prend-il des médicaments pouvant majorer le risque hémorragique (sur prescription ou en automédication) ?
- Un bilan de coagulation et un bilan de la fonction rénale a-t-il été réalisé avant la prescription ?
- Une surveillance est-elle prévue au cours du traitement ? Le patient en a-t-il été bien averti et sensibilisé ?
- Le traitement sera-t-il suivi par un relai par voie orale ? Si oui le traitement suivant a-t-il déjà été prescrit ou évoqué ?

- Les injections seront-elles pratiquées par un(e) infirmier(ère) libéral(e) ? Si non, le geste et la gestion des DASTRI sont - ils bien maîtrisés par le patient ou son entourage ?

Devant une recrudescence des difficultés d'approvisionnements de certains dosages (par exemple Lovenox® 4000 AXA/0,4ml), le pharmacien peut être amené à délivrer des dosages inférieurs ou supérieurs à celui prescrits de la même spécialité. L'infirmier(e) ou tout autre personne effectuant l'injection sera prévenu de l'adaptation de dose à administrer à prévoir. Des équivalences peuvent être faites entre différentes spécialités afin de pallier à toute rupture de stock. Le pharmacien appellera alors le médecin prescripteur pour proposer un changement de spécialité.

3. Accompagnement du patient en cas de chirurgies/actes invasifs programmés

Les patients sous anticoagulants doivent être conscients de l'importance d'informer tout professionnel de santé consulté de leur traitement en cours. Le pharmacien d'officine peut être l'intermédiaire et conseiller le patient sur une éventuelle pause ou adaptation de leur traitement.

Les consignes seront données en amont par le médecin en charge de l'acte. Le pharmacien s'assurera que le patient a bien compris et saura respecter les modalités. La décision du médecin prendra compte de la balance risque hémorragique/thrombotique en cas de poursuite ou d'arrêt du traitement selon la pathologie traitée par anticoagulant et du risque hémorragique de l'intervention prévue.

a) Actes à risque hémorragique faible

Sont considérés à faible risque hémorragique les actes de chirurgies cutanée et de la cataracte ainsi que certains actes de rhumatologies, de chirurgie dentaire et d'endoscopie digestive.

Pour ces actes, l'arrêt de l'anticoagulation n'est pas nécessaire.

On s'assurera seulement pour un traitement par AVK que l'INR est bien compris entre 2 et 3. La mise en place d'un relai n'est pas à envisager. La reprise de l'anticoagulation peut être faite 6 heures après l'intervention. (226)

Pour les AOD, un délai de 12 h pour les prises biquotidiennes ou de 24 h pour les posologies en mono-prise doit être instauré afin d'éviter la phase de pic plasmatique lors de l'intervention. Aucun dosage plasmatique des différents AOD n'est à envisager. (227)

b) Actes risque hémorragique élevé

Pour les actes à risque hémorragique élevé ainsi que pour les anesthésies péri-médullaires, une fenêtre thérapeutique devra être prévue avant la chirurgie. L'évaluation du risque thrombotique décidera de la nécessité d'un relai vers un autre anticoagulant.

Le délai d'arrêt des différentes molécules dépend de leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

- Héparines et dérivés

Pour les HNF, en cas d'administration IV, elles devront être stoppées 4 à 6 heures avant l'intervention, ce délai passe à 12 heures en cas d'administration par voie SC. Un dosage du TCA ou de l'activité anti-Xa pourra être réalisé avant l'intervention afin d'évaluer l'anticoagulation effective du patient. (226)

Pour les HBPM, le délai varie selon le schéma d'injection et des doses utilisées. Il passe de 12 heures pour une injection prophylactique quotidienne à 24 heures pour 2 injections curatives quotidiennes jusqu'à 36 heures pour 1 injection curative quotidienne. (226)

Le *fondaparinux* devra être arrêté 36 heures avant l'intervention en cas de posologie prophylactique et 72 h avant en cas de dose curative. (226)

En ce qui concerne l'anticoagulation orale, le traitement doit être interrompu selon des délais dépendant de la pharmacocinétique des molécules et parfois des caractéristiques du patient.

- AVK

Pour les AVK, dans le cas général, l'objectif d'INR à atteindre pour le jour de l'intervention est inférieur à 1,5. Pour cela l'interruption débutera 4 à 5 jours avant l'intervention. Ils seront réintroduits dans les 24 à 48 heures suivant l'intervention ou remplacés si le risque thrombotique est trop important par une héparine à posologie curative dans les 6 heures post-opératoire. (226)

Dans certains cas, un relai par les héparines est nécessaire, le risque thrombotique étant trop élevé : ETEV datant de moins de 3 mois, FA avec AIT ou AVC datant de moins de 6 mois ainsi que pour tout patient porteur de valve mécanique. Le relai a donc lieu avec une HNF ou une HBPM (schéma en 2 injections quotidiennes) à dose curative.

- AOD

Dans la gestion pré-opératoire d'un traitement par AOD, une constante supplémentaire entre en ligne de compte : la fonction rénale du patient. En effet, le délai d'arrêt avant l'intervention varie en fonction de la valeur de la CICr.

Le *dabigatran*, ayant une élimination rénale majeure, doit être arrêté 4 jours avant l'intervention si la CICr est supérieure à 50 ml/min. Ce délai est allongé à 5 jours si la CICr est comprise entre 30 et 50 ml/min.

Pour les autres AOD, le délai commun est de 3 jours avant l'intervention si la CICr est supérieure à 30 ml/min. Il est allongé à 5 jours (ainsi que pour le *dabigatran* en dehors de l'IR) en cas de chirurgie intracrânienne ou d'anesthésie péri-médullaire.(227) (228)

Le recours à un relais est rare et est à réserver en cas de situation à très haut risque thrombotique.

La mesure de la concentration plasmatique des différents AOD avant intervention n'est pas recommandée en pratique.

La reprise de l'AOD se fera à l'heure habituelle de prise au moins 6 heures après l'acte en cas de situation prophylactique et de 24 à 72 heures selon la situation hémostatique en cas de posologie curative.

4. Accompagnement du patient lors d'un relais entre 2 anticoagulants

Lors d'un recours chronique à un anticoagulant, certaines situations peuvent amener la nécessité de changer de thérapeutique pour une durée plus ou moins longue.

Il peut s'agir d'un relais de la voie orale vers la voie injectable souvent retrouvé dans un contexte péri-opératoire ou un relais entre les 2 classes par voie orale.

Les modalités de relais sont définies selon les caractéristiques pharmacocinétiques des différentes molécules impliquées. Plus la demi vie de la molécule sera longue, plus l'arrêt de celle-ci devra se faire de façon anticipée. Le délai d'action est aussi déterminant, s'il est court il ne sera pas utile de pratiquer un chevauchement.

Les modalités de relais sont codifiées et doivent être strictement respectées afin de respecter la continuité de l'anticoagulation et éviter tout risque hémorragique ou thrombotique.

a) Relais entre voie orale et voie injectable

- AOD vers héparines

Le relais d'un AOD vers un anticoagulant injectable est aisé du fait du court délai d'action de chaque molécule. Aucun chevauchement ou délai particulier n'est nécessaire. La première injection se fera à l'heure habituelle de prise du comprimé et vice versa.

- AVK vers héparines

Pour les AVK, du fait de leur longue demi-vie et de la demi-vie des facteurs de la coagulation, l'arrêt devra être anticipé.

En effet en cas de chirurgie programmée avec relais héparinique, l'arrêt de l'AVK aura lieu à J-5 (l'INR aura été contrôlé au préalable). La première dose d'héparine à dose curative sera administrée à J-3 préopératoire le soir. Les doses seront ensuite administrées 2 fois par jour en SC avec un arrêt le matin de J-1 si une HBPM a été préférée, le soir s'il s'agit d'une HNF. L'INR sera mesuré la veille de l'intervention, s'il est supérieur à 1,5 de la vitamine K sera administré oralement pour limiter le risque hémorragique. (229)

- Héparines vers AVK

Dans le cas inverse, l'héparine sera maintenue lors de l'initiation de l'AVK pendant au minimum 5 jours jusqu'à ce que l'INR mesuré soit dans la zone thérapeutique lors de 2 mesures correspondant à 2 jours consécutifs. (11)

Cette méthode de double anticoagulation a pourtant montré lors d'une étude menée par l'ANSM sur 90 826 patients souffrant de FA ayant subi une initiation d'AVK combinée à une héparinothérapie par HBPM une augmentation de 60 % du risque hémorragique sans diminution du risque thrombotique par rapport à la monothérapie par AVK. Elle est donc à éviter sauf situation à très fort risque thrombotique. (174)

b) Relais entre AVK et AOD

- AVK vers AOD

En cas de passage d'un AVK vers un AOD, l'arrêt de l'AVK doit être pratiqué en amont de la première prise d'AOD. Celle-ci pourra se faire dès l'obtention d'un INR :

- Inférieur à 3 pour le *rivaroxaban* dans la FA
- Inférieur à 2,5 pour le *rivaroxaban* dans le traitement et la prévention des TVP et EP
- Inférieur à 2 pour l'*apixaban* et le *dabigatran* dans la FA

- AOD vers AVK

Une co-administration de l'AOD et de l'AVK subsiste durant au moins 2 jours. Un INR est mesuré à ce terme, juste avant la prise d'AOD pour ne pas fausser sa valeur. L'AOD pourra être arrêté dès que l'INR sera supérieur à 2. Une nouvelle mesure sera effectuée 24 h après la dernière prise d'AOD afin de vérifier l'efficacité du traitement par AVK en monothérapie.

Pour le *dabigatran*, la durée de co-administration aux AVK dépend de la fonction rénale du patient. Pour une ClCr supérieur à 50 ml/min, l'AVK sera initié 3 jours avant l'arrêt du *dabigatran*. Ce délai est ramené à 2 jours comme pour le reste des AOD pour une ClCr comprise entre 2à et 50 ml/min. (11)

L'*edoxaban*, non commercialisé en France pour l'instant, bénéficiera de modalités particulières. La dose sera diminuée de moitié lors de la phase de co-administration avec l'AVK. Le dosage à 15 mg est d'ailleurs réservé au relais *edoxaban* vers AVK pour les personnes avec une posologie initiale à 30 mg/j. L'arrêt de l'*edoxaban* prend lieu dès que l'INR est supérieur à 2. (230)

Tableau XL Relai entre les différentes classes d'anticoagulants

RELAIS DE		AVK	AOD		HEPARINES	
			PRADAXA® Dabigatran	ELIQUIS® Apixaban	XARELTO® Rivaroxaban	
	AVK		Arrêt des AVK et début des AOD quand INR : - < 2,0 pour ELIQUIS® et PRADAXA® ds la prévention des AVC et des ES - < 2,5 pour XARELTO® dans le traitement et la prévention des TVP et EP - < 3,0 pour XARELTO® dans la prévention des AVC et des ES			
		Adaptier selon la fonction rénale : - si CrCl ≥ 50 ml/min : co-administration pdt 3j - si 30ml/min ≤ CrCl < 50ml/min : co-administration pdt 2j Délai de 2j entre dernière prise de PRADAXA® et mesure de l'INR	Arrêt du précédent AOD et prise du nouveau à l'heure de prise prévue			
A			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
O			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
D			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
H			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
E			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
P			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
A			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
R			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
I			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
N			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
E			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			
S			AOD débutés : l'heure prévue pour l'injection suivante si TTT discontinu au moment de l'arrêt de l'injection si TTT continu			

5. Orientation en cas de surdosage / hémorragie en ambulatoire

a) AVK

La prise en charge d'un surdosage en AVK différera selon l'importance de celui-ci (en fonction valeur de l'INR), la présence ou non d'un saignement, les facteurs de risque hémorragiques associés du patient.

La prise en charge ambulatoire sera strictement réservée aux patients avec un surdosage asymptomatique ou présentant une hémorragie non grave (localisation superficielle, contrôlable, faible abondance) et dont on connaît la capacité à reconnaître et à signaler tout nouveau symptôme nécessitant une consultation immédiate.(231)

Le pharmacien d'officine est dans ce cas-là un interlocuteur privilégié de par sa proximité, il pourra conseiller, expliquer et orienter le patient si besoin.

Les protocoles à suivre en cas de surdosage diffèrent selon l'INR mesuré et l'INR cible initial.

Tableau XLI Mesures correctrices à mettre en œuvre en cas de surdosage en AVK selon l'INR mesuré (source : ANSM)

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

Des mesures correctrices seront entreprises seulement à partir d'un INR supérieur à 4 lorsque la cible est à 2,5 et d'un INR supérieure à 6 lorsque la cible est à 3.

Ces mesures sont variées allant d'une réduction de la posologie, à une interruption momentanée du traitement (saut d'une ou plusieurs prises), jusqu'à l'administration per os de vitamine K pour les cas où l'INR arrive au-delà de 6. L'administration de facteurs de coagulation sera réservée aux cas les plus graves avec une prise en charge hospitalière.(231)

Un INR de contrôle sera effectué dès le lendemain afin d'évaluer l'efficacité des mesures de correction et éventuellement recommencer la procédure. Il faudra obligatoirement identifier la cause du surdosage afin de l'éliminer ou d'en prendre compte pour adapter la posologie lors du retour de l'INR à la normal ou changer de thérapeutique.

Si au détour d'un interrogatoire ou de prise de connaissance d'une analyse biologique, le pharmacien d'officine détecte un surdosage, il devra en référer au médecin traitant du patient afin qu'il décide de la prise en charge. En cas de surdosage grave, de pathologie particulière (valve mécanique) ou d'absence de structure de soin ambulatoire, il pourra directement orienter le patient vers une structure hospitalière.

b) AOD

Du fait de l'absence de surveillance biologique, le surdosage en AOD est plus difficile à détecter.

En cas de détection de saignements extériorisés ou de signes plus discrets laissant penser à une hémorragie active (pâleur, faiblesse, essoufflement, fatigue ...), il sera important de faire préciser au patient la spécialité prise, la dose et posologie utilisée ainsi que l'heure de la dernière prise.

Le pharmacien d'officine en cas de prise en charge d'un patient présentant des signes d'hémorragie devra en avertir le prescripteur ou orienter le patient vers une structure hospitalière si la situation est grave ou si le prescripteur est injoignable.

La chronologie de la dernière prise est importante car les AOD ont une demi-vie courte par rapport aux AVK. Une prise de charbon actif peut limiter l'absorption digestive de l'AOD si la prise est récente.

La normalisation de l'hémostase prend 12 à 24 h pour tous les AOD, elle est plus longue en cas de prise de *dabigatran* dans une situation d'insuffisance rénale (jusqu'à 48 h). (232)

La mesure de l'activité anticoagulante est nécessaire dans les situations hémorragiques. Selon les moyens à disposition, on pourra pratiquer les tests d'hémostase habituels ou des tests plus spécifiques permettant de mesurer le taux plasmatique de la molécule concernée. Les tests plus classiques ne sont pas tous adaptés à la détection d'un surdosage aux AOD.

La prise en charge des hémorragies sous AOD repose sur des mesures non spécifiques (compression mécanique, transfusions de culots globulaires ou plaquettaires ...) décidées au cas par cas selon les moyens à disposition et la situation clinique (gravité, localisation, situation du patient ...).

Depuis peu un agent de neutralisation spécifique est disponible pour la spécialité Pradaxa® : Praxbind®. Son usage ne devra pas être systématique, il est réservé aux situations d'urgences où un geste chirurgical est nécessaire dans les 8 heures ou lorsque les saignements ne sont pas maîtrisés par les mesures traditionnelles et menacent le pronostic vital.

L'andexanet alpha® sera le prochain à être disponible et concernera les inhibiteurs du facteur Xa. Son utilisation sera aussi restreinte aux situations d'urgence. (137)

Ainsi le rôle du pharmacien d'officine s'effectue surtout en amont, dans la prévention du risque hémorragique en détectant toutes interactions médicamenteuses, certes moins nombreuses que pour les AVK, ainsi qu'un mésusage éventuel aux vues du respect strict nécessaire des schémas préétablis. Il sera également l'un des interlocuteurs en cas d'évènement iatrogène, il aura alors un rôle de signalement et de réorientation, la prise en charge étant du domaine strictement médical voir hospitalière selon la gravité.

c) Héparines

Les hémorragies secondaires à un surdosage en héparine ont des caractéristiques communes à toutes hémorragies sous anticoagulants. Un signe avant-coureur peut permettre une détection précoce d'un surdosage : l'apparition d'hématomes s'étendant autour du point d'injection sous cutanée. (233)

Le non-respect des règles de prescription et d'administration peut être à l'origine d'accidents hémorragiques sous héparines. Le pharmacien d'officine veillera au respect des schémas thérapeutiques, à l'absence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses.

Le pharmacien d'officine devra, si le patient évoque des signes d'hémorragies, le réorienter vers le médecin ou une structure hospitalière selon la gravité. Une attention particulière sera recommandée chez les personnes plus fragiles recevant un traitement hépariniques (IR, IH, patient âgé, patient polymédiqué ...) car plus à risque d'hémorragie.

Des analyses biologiques devront être pratiquées pour documenter le surdosage afin de déterminer sa gravité et de décider de la prise en charge. Il faudra pour cela connaître la molécule, le dosage, le schéma thérapeutique ainsi que l'heure de la dernière injection.

Les HNF disposent d'un antidote spécifique : le sulfate de protamine. Il agit de façon partielle sur les HBPM, laissant subsister une partie de leur activité anti-Xa. Il ne dispose d'aucune efficacité contre les saignements associés à un traitement par *danaparoïde* ou *fondaparinux*.(233)

Doté d'une demi-vie plus courte que les molécules qu'il antagonise, des rebonds d'anticoagulation ont été notés après son utilisation. De nombreux effets indésirables ont été détectés de type allergiques pour la plupart allant de la réaction cutanée au choc anaphylactique, ainsi que des risques d'hypotension, de bradycardie ou d'hypertension artérielle pulmonaire.

La dose à injecter en cas d'hémorragie dépend de la quantité d'héparine injectée dans les 4 heures précédentes. On se base alors sur une posologie de 1 mg de sulfate de protamine pour 100 unités d'héparine.(233)

Du fait des nombreux effets indésirables de l'antidote, son usage sera réservé aux situations cliniques les plus critiques. Une surveillance clinique et biologique seront préconisées si le pronostic vital du patient n'est pas engagé.

6. Le pharmacien adaptant les posologies : le modèle québécois

Depuis la parution au JO de la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) en 2009, le pharmacien d'officine s'est vu confier plusieurs missions lui permettant d'être totalement impliqué et reconnu dans le Code de la Santé Publique comme l'un des acteurs principaux dans l'éducation et l'accompagnement thérapeutique des patients à sa charge. (234)

En ce qui concerne l'anticoagulation, les entretiens AVK et AOD ont permis de renforcer le rôle d'éducation du pharmacien en le rémunérant sur son acte de conseil et d'accompagnement.(161)

Le pharmacien d'officine a au-delà des entretiens rémunérés un rôle de conseil et d'accompagnement chez le patient anti coagulé qui n'entrerait pas dans la cible des 2 dispositifs. Il est acteur dans la lutte contre l'iatrogénie en promouvant l'observance auprès du patient, en s'assurant du respect des schémas thérapeutiques ainsi que du suivi biologique et en vérifiant l'absence d'interactions (dans les prescriptions ou en automédication)

En France, le pharmacien d'officine n'a pour l'instant aucun rôle de prescription. La nouvelle Loi Santé, votée à l'assemblée nationale le 22 mars 2019, avance dans ce sens en autorisant la dispensation par le pharmacien de médicaments à prescription médicale obligatoire dans certaines pathologies bénignes. (235)

La mission de « pharmacien correspondant » initialement évoquée dans la loi HPST voit sa mise en œuvre simplifiée dans la Loi Santé 2019. Le pharmacien pourra renouveler des traitements chroniques et adapter les posologies de ces traitements s'il exerce dans une maison de santé pluri-professionnelle ou une « communauté professionnelle de territoire de santé en accord avec le médecin ». (236)

La vaccination antigrippale en officine, ouverte sur tout le territoire à l'hiver 2019, a connu un franc succès dans les régions tests lors de la campagne de vaccination 2018/2019. Elle marque un tournant dans les nouvelles missions et perspectives de l'exercice officinale.

A voir à l'avenir si la « prescription officinale » aura autant de succès. Elle sera encadrée par des protocoles établis par l'HAS et des formations complémentaires seront requises. Malgré cela, elle a suscité dès son évocation des controverses sur la compétence du pharmacien à poser un diagnostic. Cette mission répond aux problèmes d'accès aux soins et de désertification médicale. Le pharmacien en tant qu'acteur de santé de proximité n'exerce pas

seul mais dans le cadre d'un réseau de santé coordonné avec une obligation d'information envers le médecin traitant.

Ces nouvelles missions innovantes en France sont déjà bien ancrées au Québec. Là-bas, les tâches du pharmacien d'officine sont bien plus développées notamment en ce qui concerne l'anticoagulation. Il peut initier et ajuster une prescription d'anticoagulants (sous réserve d'autorisation par le médecin) en prescrivant les analyses biologiques nécessaires. Un guide de lignes directrices a été établi conjointement par le Collège des Médecins et l'Ordre des Pharmaciens du Québec. (237)

En pratique, le médecin informe le patient sur sa pathologie, rédige l'ordonnance en précisant l'indication du traitement, la posologie, initiale, l'INR cible, la durée du traitement et les risques thrombotiques et hémorragiques. Il est libre d'orienter ou non le patient vers un pharmacien d'officine si celui-ci fait partie de la clientèle cible. Il devra lui préciser toutes les informations utiles à la bonne conduite du traitement et sera en charge d'évaluer et renouveler le traitement à l'échéance de l'ordonnance initiale. Il se devra être disponible pour toutes questions du pharmacien afin d'assurer le suivi partagé de l'anticoagulation.

NOM DU PATIENT : _____ DATE DE NAISSANCE : _____

ADRESSE : _____ TÉLÉPHONE : _____

INDICATION : _____

PRESCRIPTION :	warfarine	POUR RNI :	2 À 3 <input type="checkbox"/>	2,5 À 3,5 <input type="checkbox"/>
DURÉE :	3 MOIS <input type="checkbox"/>	6 MOIS <input type="checkbox"/>	1 AN <input type="checkbox"/>	AUTRE : _____
LIEU DU DÉBUT DE L'ANTICOAGULOTHÉRAPIE :			DATE DE DÉBUT :	
POSOLOGIE INITIALE :				

AJUSTEMENT DES DOSES DE WARFARINE EN FONCTION DU RNI PAR LE PHARMACIEN SELON LES LIGNES DIRECTRICES PUBLIÉES CONJOINTEMENT PAR LE COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC (CMQ) ET L'ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC (OPQ) ET, CONFORMÉMENT AU RÉGLEMENT SUR LES NORMES RELATIVES AUX ORDONNANCES FAITES PAR UN MÉDECIN, APPLICABLE AU _____ ET APPROUVÉ PAR LE CMDP DE CET ÉTABLISSEMENT.
(ÉTABLISSEMENT)

HÉPARINE DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE EN COURS : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
AGENT ET POSOLOGIE : _____ DATE DE DÉBUT : _____

RÉSUMÉ DES RNI :
(Joindre si disponible le résumé des RNI et des doses de warfarine reçues)

RNI	DATES	RÉSULTATS	DOSES REÇUES
1-			
2-			
3-			
4-			
5-			
6-			
7-			

PROCHAIN RNI PRÉVU (DATE) :
SITE DE PRÉLÈVEMENT :
DOSES ACTUELLES DE WARFARINE : _____

page 1 de 2 : paraphe du médecin _____

Figure 14 Ordonnance initiale d'anticoagulation au Québec page 1 (d'après Ordre des Pharmaciens et Collège des Médecins du Québec)

NOM DU PATIENT : _____

VALEURS DE BASE :

HÉMOGLOBINE :	DATE :	PLAQUETTES :	DATE :
CRÉATININE :	DATE :	POIDS :	

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX PERTINENTS :

1-	4-
2-	5-
3-	6-

RISQUES :

RISQUE THROMBOTIQUE :	ÉLEVÉ <input type="checkbox"/> NORMAL <input type="checkbox"/>	NOTE :
RISQUE DE SAIGNEMENT :	ÉLEVÉ <input type="checkbox"/> NORMAL <input type="checkbox"/>	NOTE :

LE PHARMACIEN COMMUNIQUERA AVEC MOI OU MON REMPLAÇANT DANS LES CONDITIONS SUIVANTES :

- PRÉSENCE DE SAIGNEMENT MINEUR PERSISTANT OU DE SAIGNEMENT MAJEUR
- RNI < 1,8 (SI VALEUR 2,0-3,0 VISÉE) OU < 2,2 (SI VALEUR 2,5-3,5 VISÉE)
- RNI > 5
- ÉTHYLISME INTERFÉRANT AVEC LE TRAITEMENT
- INSTABILITÉ PERSISTANTE DU RNI
- CHUTES
- AUTRE : _____

MÉDECIN TRAITANT : _____

AU NUMÉRO SUIVANT : TÉLÉPHONE : () _____ OU CELLULAIRE : () _____
TÉLÉAVERTISSEUR : () _____

JE DÉSIRE ÊTRE INFORMÉ DES INTERVENTIONS DU PHARMACIEN
(EN UTILISANT LA FEUILLE DE SUIVI DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT PROPOSÉE DANS LE PROTOCOLE CMQ/OPQ : OUI NON
 UNE FOIS PAR MOIS
 AUTRE : _____

AU NUMÉRO DE TÉLÉCOPIEUR SUIVANT : () _____
PAR COURRIEL : _____
OU PAR LA POSTE À L'ADRESSE SUIVANTE : _____

MÉDECIN

NOM (CARACTÈRE D'IMPRIMERIE) :	PERMIS :
SIGNATURE :	DATE :

page 2 de 2

Figure 15 Ordonnance initiale d'anticoagulation au Québec page 2 (d'après Ordre des Pharmaciens et Collège des Médecins du Québec)

Les patients entrant dans la cible du suivi officinal sont définis dans le protocole de suivi. Ceux avec un fort risque hémorragique, les populations fragiles ou à risque (IR, grossesse, alcoolisme, patient non observant ...) relèvent d'un suivi médical strict. Seule l'anticoagulation par *warfarine* est concernée.

Le pharmacien débute le suivi par un entretien de 30 minutes afin de réunir les informations nécessaires et d'éduquer le patient sur sa nouvelle thérapeutique. Il sera chargé d'ajuster les doses de *warfarine* en fonction de l'INR selon des algorithmes prédéfinis. Toutes ses actions seront documentées dans un formulaire de suivi. Il devra en informer le médecin selon une fréquence précisée sur l'ordonnance initiale.

Une concertation préalable avec le médecin sera nécessaire en cas de nécessité d'une double anticoagulation HBPM/*warfarine* en début de traitement ou de relais/arrêt de l'anticoagulation orale en cas de procédures à risque hémorragique. Il sera aussi en devoir de le contacter en cas d'évènements hémorragiques, d'INR en dehors de la zone thérapeutique, de modification de la situation clinique, de détection d'inobservance.

Ainsi, le pharmacien d'officine Québécois exerce un rôle clé dans le déroulé du traitement en plus de ses actions de conseil et d'accompagnement sans pour autant empiéter sur le rôle du médecin. Ses connaissances pharmacologiques sont pleinement exploitées (une formation complémentaire et une mise à jour régulière des connaissances sont requis) et lui permettent de prendre le relai du médecin prescripteur, tout en restant en contact avec celui-ci, dans le suivi de routine du traitement. (237)

Cette relation médecin/pharmacien n'est pas sans rappeler le statut de « pharmacien correspondant » faisant partie des nouvelles missions facultatives du pharmacien depuis 2011. Le pharmacien pouvait alors, dans le cadre d'un protocole de coopération, renouveler les traitements chroniques et adapter les posologies tout en informant le prescripteur et en traçant ses actes. Cette nouvelle mission n'a pas abouti, aucun protocole de coopération n'ayant été signé.

A voir dans l'avenir si les mentalités changent en France, offrant au pharmacien un rôle plus « complémentaire » à celui du médecin.

Conclusion

Ainsi, l'avènement des AOD a bouleversé l'ordre établi depuis plusieurs générations amenant une option supplémentaire à l'anticoagulation par voie orale. Or, malgré une apparente facilité d'utilisation et des avantages en terme de confort d'utilisation sur les plans du contrôle biologique et des interactions par rapport aux AVK, il ne faut pas sous-estimer leur risque potentiel et déterminer leur compatibilité selon le profil de chaque patient.

Depuis leur sortie, les recommandations de bonnes pratiques évoluent régulièrement. En France ils sont placés longtemps en solution de seconde intention alors que des sociétés savantes américaines les plaçaient en première intention malgré l'absence d'antidote. Depuis 2018, AOD et AVK se retrouvent en première ligne de recommandation, le choix est donc à déterminer.

Le choix lors de la prescription se fait au cas par cas mais des critères divers concernant le patient, sa pathologie, ses particularités sur le plan médical ou même environnemental (suivi possible ? compréhension ? ...) sont à prendre en compte.

Nous avons pu voir que dans des sous-groupes de population, souvent les plus à risques, certains anticoagulants sont nettement préférables par rapport à d'autres. Les études cliniques représentant un plus grand nombre d'individus « standards », les profils à plus haut risque hémorragique bénéficient d'un moindre recul et une réflexion sur des critères physiopathologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques doit être effectuée à posteriori pour trancher.

Le pharmacien d'officine exerce un rôle de conseil, d'éducation, de lutte contre l'iatrogénie en surveillant le respect des bonnes pratiques de prescription des anticoagulants et l'application des dernières recommandations en vigueur, l'absence d'interaction médicamenteuse et de contrôle de l'automédication. Ses connaissances font de lui le parfait interlocuteur de proximité auprès du patient anticoagulé pour toutes les questions pratiques de gestion du traitement au quotidien. Il aura aussi un rôle de réorientation en urgence et de signalement en cas de détection d'effets indésirables.

Son rôle d'éducateur a été officialisé avec l'apparition des entretiens pharmaceutiques AVK et AOD, structurés et rémunérés. Mais ce rôle s'étend bien au-delà de ce cadre et doit s'exercer à chaque délivrance au comptoir.

Le rôle du pharmacien d'officine dans l'anticoagulation pourrait un jour prendre une tournure plus proactive à l'instar du modèle Québécois. Dans un cadre de politique de facilitation à l'accès aux services de santé, les missions du pharmacien se diversifient laissant place à la vaccination antigrippale en officine, à la dispensation sans ordonnances de certains médicaments à prescription obligatoire pour des pathologies bénignes. Or, la compétence du pharmacien est souvent malmenée, souvent par peur de franchir la frontière du « droit de prescription ». L'avenir nous dira si le modèle de santé français est prêt à une collaboration médecin/pharmacien aussi marquée...

Bibliographie

1. AFSSAPS. Schéma commun des antivitamine K. 2011.
2. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK). 2012.
3. Lorient MA, Siguret V. Les antagonistes de la vitamine K ou antivitamine K (AVK). 2012.
4. Batisse A, Helft G. Résistance aux anticoagulants oraux. Lett Cardologue. mai 2003;(365).
5. VIDAL. Coumadine (warfarine sodique) 2 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
6. VIDAL. Coumadine (warfarine sodique) 5 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
7. VIDAL. Minisintrom (acénocoumarol) 1 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
8. VIDAL. Sintrom (acénocoumarol) 4 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
9. VIDAL. Préviscan (fluindione) 20 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
10. Vauzelle C. Anticoagulants oraux antivitamine K, grossesse et allaitement. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/13757.pdf> (page consultée le 18 décembre 2018)
11. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014.
12. Samama CM, Scholtès M. Tests biologiques d'exploration de l'hémostase. [en ligne]. Disponible sur : <https://devsante.org/articles/tests-biologiques-d-exploration-de-l-hemostase> (page consultée le 13 mars 2018)
13. HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K. 2008 oct.
14. VIDAL. Pradaxa (dabigatran etéxilate) 75 mg gélule. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
15. VIDAL. Pradaxa (dabigatran etéxilate) 110 mg gélule. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
16. VIDAL. Pradaxa (dabigatran etéxilate) 150 mg gélule. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
17. Delavenne X, Zufferey P. Nouveaux anticoagulants oraux : mécanisme d'action et données pharmacocinétiques. Lett Pharmacol. juillet 2012;26(3):78-82.
18. VIDAL. Xarelto (rivaroxaban) 10 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
19. VIDAL. Xarelto (rivaroxaban) 15 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
20. VIDAL. Eliquis (apixaban) 2,5 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
21. VIDAL. Eliquis (apixaban) 5 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
22. Xarelto (rivaroxaban) 20 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
23. VIDAL. Lixiana (edoxaban) 15 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
24. VIDAL. Lixiana (edoxaban) 30 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal,

2019. 2019.

25. VIDAL. Lixiana (edoxaban) 60 mg comprimé. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
26. Gendron N, Smadja D. Les anticoagulants oraux directs : quelle est la place de la biologie dans leur suivi et/ou leur utilisation ? *Annales de biologie clinique*. 2016;74:69-77.
27. Sié P. Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). *Presse Médicale*. juillet-août 2015;44(7-8):772-8.
28. HAS. Praxbind, avis de la commission du 25 05 16.
29. ANSM. Calciparine (héparine calcique) 5000 UI/0.2 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
30. ANSM. Calciparine (héparine calcique) 7500 UI/0.3 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
31. ANSM. Calciparine (héparine calcique) 12500 UI/0.5 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
32. ANSM. Calciparine (héparine calcique) 20000 UI/0.8 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
33. ANSM. Calciparine (héparine calcique) 25000 UI/1 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
34. ANSM. Héparine Choay (héparine sodique) 25000 UI/5 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
35. Urofrance. Les héparines. 2011. [en ligne]. Disponible sur : https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/fmc/2011-04-15_gestion-anticoagulants/03-heparines.pdf (page consultée le 12 février 2018)
36. Drouet L, Ripoll L. Cibles des médicaments antithrombotiques. *Médecine/sciences*. 2006;22:887-92.
37. Boneu B, Nguyen F, Cambus JP. Difficultés et pièges de la surveillance des traitements par l'héparine. *Sang Thromb Vaiss*. 15(3):131-4.
38. Boneu B, Fauvel J. Prescription et surveillance des antithrombotiques. 2009.[en ligne]. Disponible sur : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/corpus/175/175%20Traitement%20antithrombotique.pdf> (page consultée le 12 février 2018)
39. Schiele F. Anticoagulants : principes et règles d'utilisation des héparines [Internet]. 2001. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/ANTI-COAGULANTS__PRINCIPES_ET_REGLES_D_UTILISATION_DES_HEPARINES.pdf
40. Despas N, Larock A. Suivi biologique de l'héparinothérapie : intérêt clinique et aspects pratiques. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74(6):637-52.
41. AFSSAPS. Recommandations Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire. 2011.
42. CNEREA. Accidents hémorragiques des anticoagulants, thrombopénie induite par l'héparine. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/sang/complication-anticoagulants.pdf> (page consultée le 12 février 2018)
43. Fragmine (daltéparine sodique) 2500 UI/0.2 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
44. Fragmine (daltéparine sodique) 5000 UI/0.2 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
45. Fragmine (daltéparine sodique) 7500 UI/0.3 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
46. Fragmine (daltéparine sodique) 7500 UI/0.75 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.

47. Fragmine (daltéparine sodique) 10000 UI/0.4 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
48. Fragmine (daltéparine sodique) 10000 UI/1 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
49. Fragmine (daltéparine sodique) 12500 UI/0.5 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
50. Fragmine (daltéparine sodique) 18000 UI/0.72 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
51. Lovenox (enoxaparine sodique) 2000 UI/0.2 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
52. Lovenox (enoxaparine sodique) 4000 UI/0.4 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
53. Lovenox (enoxaparine sodique) 6000 UI/0.6 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
54. Lovenox (enoxaparine sodique) 8000 UI/0.8 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
55. Lovenox (enoxaparine sodique) 10000 UI/1 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
56. Boneu B, Guerrero F. Existe-t-il des différences entre les héparines de bas poids moléculaire ? Sang Thromb Vaiss. mars 2006;18.
57. Innohep (tinzaparine sodique) 2500 UI/0.25 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
58. Innohep (tinzaparine sodique) 3500 UI/0.35 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
59. Innohep (tinzaparine sodique) 4500 UI/0.45 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
60. Innohep (tinzaparine sodique) 10000 UI/0.5 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
61. Innohep (tinzaparine sodique) 14000 UI/0.7 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
62. Innohep (tinzaparine sodique) 18000 UI/0.9 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
63. AFFSAPS. Schéma commun des HBPM. 2002.
64. Arixtra (fondaparinux sodique) 2.5 mg/0,5 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
65. Arixtra (fondaparinux sodique) 5 mg/0,4 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
66. Arixtra (fondaparinux sodique) 7,5 mg/0,6 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
67. Arixtra (fondaparinux sodique) 10 mg/0,8 ml. Monographie du dictionnaire Vidal, 2019. 2019.
68. ANSM. Pindione 50 mg, comprimé sécable. [en ligne]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/65153474](https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/65153474) (page consultée le 10 juin 2018)
69. ANSM. Apegmone 4 mg, comprimé sécable. [en ligne]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/63809766](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/63809766) (page consultée le 10 juin 2018)
70. ANSM. Coumadine 10 mg, comprimé sécable. [en ligne]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/61015636](https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/61015636) (page consultée le 10 juin 2018)
71. AFSSAPS. Schéma commun des antivitamines K. 2008.
72. HAS. Coumadine 5 mg, 2 mg avis de la commission 01 février 2012.

73. HAS. Coumadine 5 mg, avis de la commission 19 juillet 2006.
74. HAS. Coumadine 5 mg, avis de la commission 30 mai 2001.
75. HAS. Minisintrom 1 mg, Sintrom 4mg, avis de la commission 02 novembre 2005.
76. Minisintrom 1mg, Sintrom 4mg, avis de la commission 03 novembre 2010.
77. HAS. Minisintrom 1 mg, Sintrom 4mg, avis de la commission 16 septembre 2015.
78. HAS. Préviscan, avis de la commission 06 septembre 2006.
79. HAS. Préviscan, avis de la commission 12 décembre 2001.
80. HAS. Préviscan, avis de la commission 20 juillet 2011.
81. ANSM. Préviscan (fluindione) et risque immuno-allergique. 2017. [en ligne] Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information> (page consultée le 12 novembre 2017)
82. AVK : PREVISCAN (fluindione) désormais contre-indiqué en initiation de traitement anticoagulant [en ligne] Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22979/avk_previscan_fluindione_desormais_contre_indique_en_initiation_de_traitement_anticoagulant/ (page consultée le 05 janvier 2019)
83. HAS. Préviscan, avis de la commission 20 février 2019.
84. Elebrato Ellipta, Trelegy Ellipta, Previscan : nouveau taux de remboursement à 30 % [en ligne] Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/elebrato-ellipta-trelegy-ellipta-previscan-nouveau-taux-de-remboursement-a-30-percent.html> (page consultée le 20 juin 2019)
85. HAS. Mélagatran, Ximélagatran, avis de la commission du 16 juin 2004.
86. Bressollette L. Ximélagatran : espoir et controverses. Journal des maladies vasculaire. mars 2005; 30(3):142-143.
87. Confrère C. Retrait du marché du Melagatran AstraZeneca® 3 mg/0.3 mL, solution injectable en seringue préremplie/ Exanta® 24mg comprimé pelliculé (ximelagatran). :2.
88. ANSM. Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran. 2006 . [en ligne] Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran> (page consultée le 16 avril 2018)
89. HAS. Pradaxa, avis de la commission 16 juillet 2008.
90. HAS. Pradaxa , avis de la commission 29 février 2012.
91. HAS. Xarelto 10 mg, avis de la commission 21 janvier 2009.
92. HAS. Xarelto 15 et 20 mg, avis de la commission 14 mars 2012.
93. HAS. Xarelto 15, 20 mg, avis de la commission de transparence 12 juin 2013.
94. HAS. Eliquis 2.5 mg, avis de la commission 18 janvier 2012.
95. HAS. Eliquis 2.5 et 5 mg, avis de la commission 12 juin 2013.
96. HAS. Pradaxa 75, 110, 150 mg avis de la commission 17 décembre 2014.
97. HAS. Eliquis 2.5 et 5 mg, avis de la commission 17 décembre 2014.
98. HAS. Xarelto 10, 15, 20 mg, avis de la commission de transparence 17 décembre 2014.
99. CNAM. Nouveaux anticoagulant oraux : une étude de la CNAM. 2013. [en ligne] Disponible sur :<https://www.ansm.sante.fr/content/dowland/.../1/.../DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf> (page consultée le 12 février 2018)
100. HAS. Pradaxa 110 et 150 mg, avis de la commission 04 novembre 2015.
101. HAS. Xarelto 15 et 20 mg, avis de la commission 11 mai 2016.
102. HAS. Pradaxa 75, 110, 150mg avis de la commission 14 décembre 2016.
103. HAS. Xarelto 15 + 20 mg, avis de la commission 17 mai 2017.
104. HAS. Xarelto 10, 20 mg, avis de la commission 17 octobre 2018.
105. HAS. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. 2016.

106. Sanofi. Sanofi met à jour des résultats d'études de phase 3 sur deux molécules en développement. 2013.
107. Astellas Pharma Inc. Astellas Pharma Inc. Discontinue s Development of Darexaban (YM150), an Oral Direct Factor Xa Inhibitor. 2011. [en ligne] Disponible sur : <https://www.fiercebiotech.com/biotech/astellas-pharma-inc-discontinues-development-of-darexaban-ym150-an-oral-direct-factor-xa> (page consultée le 12 février 2018)
108. HAS. Calciparine SC 25000/1 ; 20000/0.8 ; 12500/0.5 ; 7500/0.3 ; 5000/0.2 avis de la commission 09 janvier 2013.
109. HAS. Calciparine SC 25000/1 ; 20000/0.8 ; 12500/0.5 ; 7500/0.3 ; 5000/0.2 avis de la commission 23 janvier 2008.
110. HAS. Héparine Choay 25000 UI/5 ml IV avis de la commission 03 septembre 2008.
111. HAS. Héparine Choay 25000 UI/5 ml IV avis de la commission 03 octobre 2012.
112. HAS. Héparine Choay 25000 UI/5 ml IV avis de la commission 02 décembre 2015.
113. HAS. Protamine choay 1000 U.A.H/ml avis de la commission 10 octobre 2007.
114. HAS. Fraxiparine 9500/1 ; 2850/0.3 ; 5700/0.6 ; 7600 ; 0.8 avis de la commission 24 avril 2002.
115. HAS. Clivarine 5153/0.9 avis de la commission 21 mars 2001.
116. HAS. Clivarine 1432/0.25 ; 3436/0.6 avis de la commission 21 mars 2001.
117. HAS. Fragmine 7500/0.3 ; 12500/0.5 ; 18000/0.72 avis de la commission 30 mai 2010.
118. HAS. Fragmine 7500/0.3 ; 12500/0.5 ; 18000/0.72 synthèse de l'avis de la commission 30 mai 2010.
119. HAS. Innohep 10000/0.5 ; 14000/0.7 ; 18000/0.9 avis de la commission 23 juillet 2014.
120. Vidal. Enoxaparine crusia : premier biosimilaire de Lovenox (énoxaparine sodique) [en ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/22882/enoxaparine_crusia_premier_biosimilaire_de_lovenox_enoxaparine_sodique/ (page consultée le 02 mars 2019)
121. HAS. Enoxaparine crusia avis de la commission 17 octobre 2018.
122. Thelliez B. Substituer ou ne pas substituer... 2018. [en ligne] Disponible sur : <http://www.lepharmaciendeFrance.fr/actualite-web/substituer-ou-ne-pas-substituer>
123. HAS. Arixtra 2.5mg/0.5 ml avis de la commission 16 octobre 2002.
124. HAS. Arixtra 1.5 mg/0.3 ml et 2.5 mg/0.5 ml avis de la commission 16 juin 2004.
125. HAS. Arixtra 2.5 mg/0.2 ml avis de la commission 21 septembre 2005.
126. HAS. Arixtra 2.5mg/0.5 ml avis de la commission 11 juin 2008.
127. HAS. Arixtra 2.5mg/0.5 ml avis de la commission 22 juin 2011.
128. HAS. Arixtra 1.5 mg/0.3 ml avis de la commission 05 décembre 2007.
129. HAS. Arixtra 1.5 mg/0.3 ml avis de la commission 10 mars 2010.
130. HAS. Arixtra 5 mg/0.4 ml ; 7.5mg/0.6 ml ; 10mg/0.8 ml avis de la commission 21 mai 2005.
131. HAS. Arixtra 1.5 mg/0.3 ml avis de la commission 15 mai 2013.
132. HAS. Arixtra 2.5 mg/0.5 ml avis de la commission 15 mai 2013.
133. HAS. Arixtra 5 mg/0.4 ml ; 7.5mg/0.6 ml ; 10mg/0.8 ml avis de la commission 15 mai 2013.
134. Le Heuzey JY. La fibrillation atriale : données démographiques. 2010. [en ligne] Disponible sur : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/03/10.pdf> (page consultée le 03 mars 2018)
135. CNAM. Nouveaux anticoagulant oraux : une étude de la CNAM. 2013. [en ligne] Disponible sur : <https://www.anism.sante.fr/content/dowland/.../1/.../DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf> (page consultée le 12 février 2018)
136. Eusébio Jorge, Reny Jean Luc, Fontana Pierre, Nendaz Mathieu. Maladies cardiovasculaires, antiagrégants, anticoagulants et risque hémorragique. Rev Médicale Suisse.

2010;6:1942-50.

137. Godier A, Martin AC, Rosencher N, Susen S. Anticoagulants oraux directs : nouveaux antagonistes et réversion en urgence [en ligne]. Disponible sur:

<http://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/ncf0rt6b/Anticoagulants%20oraux%20directs%20:%20nouveaux%20antagonistes%20et%20r%C3%A9version%20en%20urgence.pdf> (page consultée le 10 mars 2019)

138. Warkentin T. Thrombopénie induite par l'héparine . 2013 [en ligne] Disponible sur :

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3325 (page consultée le 12 décembre 2018)

139. SFAR. Thrombopénie induite par l'héparine. 2003 p. 150-9. (Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation). Report No.: 22. [en ligne] Disponible sur:

http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_AFAR_Thrombopenie-induite-par-lheparine.pdf (page consultée le 12 décembre 2018)

140. Samama MM, Elalamy I. La thrombopénie induite par l'héparine.2005; Hotel Dieu, Paris. [en ligne] Disponible sur :

<http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/presentation/2005/franco-belges/samamatih.pdf> (page consultée le 12 décembre 2018)

141. De Maistre E, Fohlen Walter A, Lecompte T. Conduite à tenir devant une thrombénie induite par l'héparine. Lett Cardiol. janv 2001;(341):3-4.

142. ANSM. Compte rendu de séance du Comité technique de Pharmacovigilance de l'ANSM. 2014. [en ligne] Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0ac9c7fee10bcdf8e1c8f3ad8f595ccb.pdf (page consulté le 10 juillet 2018)

143. AFSSAPS. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. 2008 sept. [en ligne] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf> (page consultée le 12 juillet 2018)

144. DRESS. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. 2005;398:16.

145. SFAR. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. 2005. [en ligne] Disponible sur: http://granted-crepval.fr/preventionmte_rpcSFAR2005.pdf (page consultée le 10 juillet 2018)

146. ANSM. Etat des lieux sur les heparines. 2014. [en ligne] Disponible sur :

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwjfh7KT773jAhURHxoKHSaADY8QFjABegQIBBAC&url=https%3A%2Fwww.ansm.sante.fr%2Fafssaps%2Fcontent%2Fdownload%2F66229%2F847051%2Fversion%2F1%2Ffile%2FAnsm_Synthese_Heparines_Aout-2014.pdf&usg=AOvVaw2S_gSz9oHE47F0NJaSVexV (page consultée le 10 juillet 2018)

147. Drouet L, Samama CM. L'affaire de la contamination des lots d'héparines n'implique pas que des ruptures de stocks. 2008;20:9.

148. AFSSAPS. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005. [en ligne] Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf (page consultée le 20 juillet 2018)

149. Cardiologie Francophone. Le score CHA2DS2-VASc et les scores du risque hémorragique. [en ligne] Disponible sur :

<http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-CHA2DS2-VASc%20.pdf> (page consultée le 20 juillet 2018)

150. Gentric A, Estivin S, Jestin AC. Rapport bénéfice/risque des AVK dans la FA: que penser des scores. [en ligne] Disponible sur :

<http://www.realites-cardiologiques.com/wp->

- content/uploads/sites/2/2010/11/111.pdf (page consultée le 20 juillet 2018)
151. Leger P, Cambus JP, Boneu B, Boccalon H. Les cliniques d'anticoagulants. *Sang Thromb Vaiss.* 2003;15(6):288-90.
 152. HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K. 2008. [en ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_745452/fr/evaluation-de-l-autosurveillance-de-l-inr-chez-les-patients-adultes-traites-par-antivitamines-k (page consultée le 30 juillet 2018)
 153. HAS. Avis de la CNEDiMTS : COAGUCHEK INRANGE, 20 janvier 2017.
 154. HAS. Avis de la CNEDiMTS : COAGUCHEK XS mars 2016.
 155. Paitraud D. COAGUCHEK INRange : nouveau dispositif pour l'automesure de l'INR. 2017. [en ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/22059/coaguchek_inrange_nouveau_dispositif_pour_l_automesure_de_l_inr/ (page consultée le 30 juillet 2018)
 156. AFFSAPS. Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement. 2004.
 157. ANSM. Vous et votre traitement par AVK. 2016.
 158. Université d'Angers. Communiqué de presse : mon carnet AVk lauréat du prix Galien 2017 [en ligne]. Disponible sur : https://observia-group.com/images/2017.12.01_CP_Prix_Gallien_AVK_Univ_Angers_et_Observia_vf1.pdf (page consultée le 02 août 2018)
 159. ANSM. Lettre aux professionnels de santé changement de couleur comprimé préviscan. 2015. [en ligne] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Previscan-changement-de-couleur-des-comprimés-pour-limiter-le-risque-d-erreurs-medicamenteuses-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (page consultée le 04 août 2018)
 160. Paitraud D. Préviscan : un nouveau conditionnement pour éviter les confusions. 2013. [en ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/13041/previscan_un_nouveau_conditionnement_pour_eviter_les_confusions/ (page consultée le 03 août 2018)
 161. Vidal. Accompagnement des patients sous AVK : le début des entretiens pharmaceutiques est officiel. [en ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/13208/accompagnement_des_patients_sous_avk_le_debut_des_entretiens_pharmaceutiques_est_officiel/ (page consultée le 06 août 2018)
 162. ANSM. Compte rendu de séance du comité technique de pharmacovigilance. novembre 2011. [en ligne] Disponible sur : https://ansm.sante.fr/content/download/39675/.../Commission-CNPV_22112011.pdf (page consultée le 09 août 2018)
 163. HAS. Guide parcours de soins fibrillation atriale. 2014. [en ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741768/fr/guide-parcours-de-soins-fibrillation-atriale (page consultée le 10 août 2018)
 164. AP-HP. AP-HP : Lancement d'une appli sur les recommandations de bon usage des antithrombotiques [en ligne]. Disponible sur : [/contenu/ap-hp-lancement-dune-appli-sur-les-recommandations-de-bon-usage-des-antithrombotiques](https://www.ap-hop-paris.fr/contenu/ap-hp-lancement-dune-appli-sur-les-recommandations-de-bon-usage-des-antithrombotiques) (page consultée le 12 août 2018)
 165. Cochois I. FANV : les AOD en 1re intention, comme les AVK, selon la nouvelle fiche de bon usage de la HAS. [en ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/22732/fanv_les_aod_en_1re_intention_comme_les_avk_selon_la_nouvelle_fiche_de_bon_usage_de_la_has/ (page consultée le 7 juillet 2018)
 166. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 3 août 2017;377(5):431-41.

167. Richeux V. Hémorragies sous AOD: les antidotes associés à un sur-risque thromboembolique. 2018. [en ligne]. Disponible sur : <http://francais.medscape.com/viewarticle/3603874> (page consultée le 03 mars 2018)
168. VIDAL. NACO : insertion progressive de la carte de surveillance du patient dans les conditionnements.[en ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/14622/naco_insertion_progressive_de_la_carte_de_surveillance_du_patient_dans_les_conditionnements/ (page consultée le 10 juin 2018)
169. Le moniteur des pharmacies. Pradaxa : les gélules changent de couleur. 2017. [en ligne] Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/170406-pradaxa-les-gelules-changent-de-couleur.html> (page consultée le 2 août 2018)
170. Ameli. Avenant 8 à la convention nationale. [en ligne] Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale> (page consultée le 10 juin 2018)
171. Ameli. Traitements anticoagulants oraux : une observance insuffisante et préoccupante [en ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/traitements-anticoagulants-oraux-une-observance-insuffisante-et-preoccupante> (page consultée le 12 février 2019)
172. ANSM. Heparines de Bas Poids Moléculaire et Risque Hémorragique.[en ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Heparines-de-Bas-Poids-Moleculaire-et-Risque-Hemorragique> (page consultée le 07 juillet 2019)
173. ANSM. Lovenox (énoxaparine sodique : mise à jour de l'expression du dosage, de sa posologie dans le traitement de la thrombose veineuse profonde, et de l'embolie pulmonaire et de son utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère. 2017. [en ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/LOVENOX-R-enoxaparine-sodique-mise-a-jour-de-l-expression-du-dosage-de-sa-posologie-dans-le-traitement-de-la-thrombose-veineuse-profonde-TVP-et-de-l-embolie-pulmonaire-EP-et-de-son-utilisation-en-cas-d-insuffisance-renale-severe-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (page consultée le 05 juillet 2018)
174. ANSM. Risques hémorragique et thromboembolique associés à la double anticoagulation par AVK et héparinothérapie (HBPM) lors de l'initiation de l'AVK dans la fibrillation auriculaire sans complication : les résultats d'une étude de l'ANSM. 2017. [en ligne] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-hemorragique-et-thromboembolique-associes-a-la-double-anticoagulation-par-AVK-et-heparinotherapie-HBPM-lors-de-l-initiation-de-l-AVK-dans-la-fibrillation-auriculaire-sans-complication-les-resultats-d-une-etude-de-l-ANSM-Point-d-Information> (page consultée le 18 juin 2018)
175. ESC GUIDELINES 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. 2016. [en ligne] Disponible sur : <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2893/2334964> (page consultée le 08 juillet 2018)
176. Pepion C, Jacob L, Samama C-M. Insuffisance rénale chronique et syndrome hémorragique. Sang, Thromboses, Vaisseaux. 2003;15:8. 442-48.
177. Pépion C, Jacob L, Samama C-M. Insuffisance rénale chronique et thrombose. Sang, Thromboses, Vaisseaux.2003;15:4. 193-201.
178. Boehlen F. Anticoagulation et insuffisance rénale. 2010. [en ligne]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/4356402-Anticoagulation-et-insuffisance-renale.html> (page consultée le 03 décembre 2018)
179. Zimmer Rapuch S. Les Héparines de bas poids moléculaires chez les patients

- insuffisants rénaux chroniques : Mise au point.2014. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sfndt.org/sn/PDF/epro/ICAR/2014-01.pdf> (page consultée le 08 décembre 2018)
180. Rey J-B, Launay-Vacher V, Godinot IJ. Utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) chez le patient insuffisant rénal en milieu hospitalier. *Journal de Pharmacie clinique*. 2011;30(2). 61-74.
181. Launay-Vacher V, Karie S, Deray G. Maniement des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique : focus sur les médicaments cardiovasculaires. *Sang, Thromboses, Vaisseaux*.2008;20:15. 253-67.
182. Bell R, Pharm B. HBPM et insuffisance rénale chronique (IRC).2018. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ssvq.org/wp-content/uploads/2018/06/RobertBell_15juin1.pdf (page consultée le 10 décembre 2018)
183. Phan O, Burnier M. Calcifications vasculaires et déficit en vitamine K : un facteur de risque modifiable dans l'insuffisance rénale chronique. *Rev Médicale Suisse*. 2009;9:451-5.
184. Truong TP, Saudan P. Anticoagulants de type antivitamines K : effets délétères potentiels chez les patients avec une IRC. *Rev Médicale Suisse*. 2012;8:462-5.
185. Deray G. AOD et reins. [en ligne]. Disponible sur : <http://sitegpr.com/wp-content/uploads/2016/03/GD-AOD-et-Rein.pdf> (page consultée le 10 décembre 2018)
186. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation [en ligne]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1107039?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov (page consultée le 10 décembre 2018)
187. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation [en ligne] Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0905561?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov (page consultée le 10 décembre 2018)
188. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty [en ligne] Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0800374?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov (page consultée le 10 décembre 2018)
189. Patel M, Mahafey K, Jyotsna G. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation [en ligne]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1009638?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov (page consultée le 10 décembre 2018)
190. Investigators TH-V. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism [en ligne]. Disponible sur : https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1306638?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov (page consultée le 10 décembre 2018).
191. Saskia Ditisheim N, Goossens L. Coagulation et cirrhose : un nouveau regard. *Rev Médicale Suisse*. 2012;8:1252-6.
192. Buyse S, Paugamburtz C, Stocco J, Durand F. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation*. nov 2007;16(7-8):576-86.
193. Valla D-C. Place des anticoagulants au cours de la cirrhose. *Post U*. 2014;1-9.
194. Gex L, Bernard C. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. *Rev Médicale Suisse*. 2010;6:1803-8.

195. Albissiti M. Anticoagulation en pédiatrie. *Paediatr Erschiene*. 2002;15(5):34-7.
196. Righini M, Le Gal G, Laroche JP. Diagnostic et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en pédiatrie. *J Mal Vasc*. juill 2006;31(3):135-42.
197. Camboulives J, Paut O. Traitement des thromboses chez l'enfant : médicaments antithrombotiques et fibrinolytiques. *Réanimation*. août 2001;10(5):487-94.
198. Douchin S. Traitement anticoagulant par AVK chez l'enfant. 2012. [en ligne]. Disponible sur : http://www.despedara.org/cours_des/cgr_20121130_douchin_avk_enfant.pdf (page consultée le 20 décembre 2018)
199. Pautas E. Anticoagulants oraux directs et patients âgés. [en ligne]. Disponible sur : http://www.congres-jpip.com/_docs/2016/06_Pautas.pdf (page consultée le 28 décembre 2018)
200. Rochat S. Anticoagulation orale chez les personnes âgées. *Rev Médicale Suisse*. 2005;1:30742.
201. Siguret V, Gouin I, Pautas É. Traitements anticoagulants chez le sujet âgé: des spécificités à ne pas méconnaître. *Hématologie*. mai 2009;(3):223–234.
202. Deedwania P. New oral Anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013;126:289-96.
203. Stepinska J. Stroke prevention in atrial fibrillation patients in Poland and other European countries: insights from the GARFIELD-AF registry. *Kardio Pol*. 2016;74:362-71.
204. Huisman MV. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med*. 2015;128:1306-13.
205. Lambert C, Hermans C. Utilisation des traitements anticoagulants chez le sujet âgé. *Hématologie*. 2009. 15(3). 223-34.
206. Siguret V. Surveillance biologique des patients âgés sous traitement anticoagulant. *Spectra Biol*. 2007;160:5.
207. Gouin-Thibault I, Pautas E. Maniement des anticoagulants chez le sujet âgé. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/annee1therapeutique/anticoagulant2007.pdf> (page consulté le 28 décembre 2018)
208. Gouin-Thibault I. Traitements anticoagulants : spécificité du sujet âgé. [en ligne]. Disponible sur : <https://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/h01-gouin-anticoagulants.pdf> (page consultée le 28 décembre 2018)
209. Andro M. Chutes et anticoagulation. *Réal Cardiol*. sept 2013;295.
210. Delavenne X. Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. *Rev Médicale Suisse*. 2014;10:319-24.
211. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. sept 2005;34(5):513.
212. De Raucourt E. Anticoagulants et grossesse. 2012 [en ligne]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=940 (page consultée le 29 décembre 2018)
213. Sm B, Ia G. Anticoagulants et grossesse. *J Mal Vasc*. 2018;7.
214. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Traitement antithrombotique durant la grossesse. *Chest*. 2004;126:627-44.
215. Paitraud D. Anticoagulants AVK : nouvelle contre-indication pendant la grossesse, sauf cas particulier. 2018. [en ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/22981/anticoagulants_avk_nouvelle_contre_indication_pendant_la_grossesse_sauf_cas_particulier/ (page consultée le 10 juin 2019)
216. Chassard D. Gestion des anticoagulants en péripartum. 2012. [en ligne]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/12108398-Gestion-des-anticoagulants-en-peripartum.html> (page consultée le 29 décembre 2018)

217. Vaislic C. Indication des anticoagulants chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/10/11.pdf> (page consultée le 4 janvier 2019)
218. Tourneau TL. Le traitement anticoagulant des porteurs de prothèse valvulaire (et autres valvulopathies). 2015. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.e-cordiam.fr/wp-content/uploads/2015/11/Le-Tourneau-Cordiam-n°8.pdf> (page consultée le 04 janvier 2018)
219. Meurin P, Esmieu-Fournel PJ. Héparines de bas poids moléculaire et prothèses valvulaires mécaniques. *Sang Thromb Vaiss.* 2007;19(5):7.
220. Eikelboom J, Connolly S, Brueckmann M, Granger CB. RE ALIGN Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med.* 26092013;369:1206-14.
221. ANSM. Pradaxa : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.2013. [en ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/PRADAXA-contre-indication-chez-les-patients-porteurs-de-protheses-valvulaires-cardiaques-necessitant-un-traitement-anticoagulant-Point-d-information> (page consultée le 03 janvier 2019)
222. Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027612770&categorieLien=id> (page consultée le 07 janvier 2019)
223. Entretiens pharmaceutiques AVK : après 1 an, adhésion des pharmaciens et satisfaction des patients. 2014. [en ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/14670/entretiens_pharmaceutiques_avk_apres_1_an_adhesion_des_pharmaciens_et_satisfaction_des_patients/ (page consultée le 4 janvier 2019)
224. Ameli. Avenants [en ligne] Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants> (page consultée le 4 janvier 2019)
225. L B C. 70 % des entretiens pharmaceutiques ne sont pas payés. *Egora.* 7 nov 2017;
226. Bonhomme F. Gestion préopératoire du risque hémorragique. 2015. [en ligne] Disponible sur : <https://sfar.org/espace-professionnel-anesthesiste-reanimateur/outils-professionnels/boite-a-outils/reactualisation-des-propositions-du-gihp-pour-la-gestion-perioperatoire-des-patients-sous-aod-pour-un-acte-programme/> (page consultée le 10 juillet 2018)
227. Waintraub X, Vedrenne G. Comment effectuer un relais avec les NACO ? Quelle attitude en cas de geste chirurgical ? *Réalités cardiologiques.* janv 2014;298:21-3.
228. GIHP. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du GIHP. 2015 sept.
229. HAS. Exemple de relais préopératoire AVK-héparine en vue d'un acte chirurgical programmé. [en ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/05r44_exple_surdosage_en_avk_exemple_de_relais_preoperatoire_2013-03-14_16-31-16_391.pdf (page consultée le 12 juillet 2018)
230. AFMPS. Lixiana Prescriber Guide. [en ligne] Disponible sur : https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma/l/lixiana_daiichi (page consultée le 10 décembre 2018)
231. HAS, GEHT. Prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des antivitamines K. 2008. [en ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf (page consultée le 10 juillet 2018)

232. HAS. Les anticoagulants oraux. 2018 [en ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux. (page consultée le 4 janvier 2019)
233. Nguyen P. Le surdosage à l'héparine. *Sang Thromb Vaiss*. 2004;16(5):263-7.
234. Le Quotidien du pharmacien. La loi HPST au Journal Officiel.2009. [en ligne]. Disponible sur : https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/breve/2009/07/22/la-loi-hpst-au-journal-officiel_143566 (page consulté le 09 janvier 2019)
235. USPO. Projet de loi Santé, l'USPO obtient de grandes avancées.2019. [en ligne]. Disponible sur : <https://uspo.fr/projet-de-loi-sante-luspo-obtient-de-grandes-avancees/> (page consultée le 09 juin 2018)
236. Derrien E. Le pharmacien correspondant, c'est parti : de nouveaux horizons pour la profession. *Actual Pharm*. 5 déc 2011;50(506):5.
237. Collèges des médecins du Québec O des pharmaciens du Q. Anticoagulothérapie en milieu ambulatoire. 2005.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 09 septembre 2019

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Anne Sophie KLUSS</p> <p><u>Sujet</u> : Les anticoagulants à l'officine : évolution des prescriptions, des évaluations, de la surveillance et des recommandations. Rôle du pharmacien d'officine. Vers une meilleure adéquation pathologie/molécule/patient.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président Béatrice FAIVRE, Professeur Hématologie-Biologie cellulaire</p> <p>Co-Directeurs Gérald TROGNON, Pharmacien officinal Béatrice FAIVRE, Professeur Hématologie-Biologie cellulaire</p> <p>Juges : Julien PERRIN, MCU-PH Hématologie Biologique Isabelle GUELEN, Pharmacien officinal</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 24 juillet 2019</p> <p>Le Président du Jury Et co-directrice</p> <p align="center"> Mme Béatrice FAIVRE</p> <p>Directeur de Thèse</p> <p align="center"> M. Gérald TROGNON</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 23-08-2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pr. Raphaël-DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 2 SEP. 2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10816</p>

N° d'identification :

TITRE

Les anticoagulants à l'officine : évolution des prescriptions, des évaluations, de la surveillance et des recommandations. Rôle du pharmacien d'officine. Vers une meilleure adéquation pathologie/molécule/patient

Thèse soutenue le 09 septembre 2019

Par Anne Sophie KLUSS

RESUME :

Avec l'avènement des AOD à la fin des années 2000, le choix en terme d'anticoagulation s'est trouvé subitement diversifié après plusieurs décennies d'hégémonie des antagonistes de la vitamine K et des héparines. Ce changement brusque a nécessité une refonte des habitudes de prescription et de suivi.

Environ 10 ans après, nous pouvons faire le bilan des évolutions en terme de recommandations de bonnes pratiques. Les évaluations des différentes spécialités et recommandations de prise en charge émis par les autorités de santé ont plusieurs fois été bouleversées avant d'aboutir à l'équilibre actuel. L'avènement de nouvelles indications entrainera sans aucun doute de nouveaux bouleversements ...

Le rôle du pharmacien a évolué en parallèle, avec une implication de plus en plus forte dans l'éducation du patient et depuis peu la possibilité d'acte plus « techniques ». A voir si sa place dans le suivi des patients anticoagulés évoluera dans l'avenir pour tendre vers le modèle Québécois où le pharmacien d'officine gère les prescriptions et le suivi en collaboration étroite avec le reste de l'équipe médical.

Cette multiplication des choix entraine aussi un questionnement : quelle est la molécule la plus adéquate pour un patient donné ? Ou plutôt : quelle molécule sera la mieux tolérée ? Ce questionnement est d'autant plus essentiel chez les populations les plus fragiles peu représentées dans les essais cliniques.

MOTS CLES : Anticoagulants ; AVK ; AOD ; Héparines ; Entretien pharmaceutiques ; Education Thérapeutique ; Indications ; ASMR ; SMR ; Iatrogénie ; Surveillance biologique ; Recommandations ; Schémas Thérapeutiques ;

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. le Docteur Gérald TROGNON	Docteur en Pharmacie. Pharmacien d'officine.	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
---------------	--------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------