HAL
open science

La coagulation et ses enjeux : état des lieux sur les traitements actuels et sur l'accompagnement à l'officine rendu possible par les entretiens pharmaceutiques

Mickaël Gibout

To cite this version:

Mickaël Gibout. La coagulation et ses enjeux : état des lieux sur les traitements actuels et sur l'accompagnement à l'officine rendu possible par les entretiens pharmaceutiques. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01018091

HAL Id: dumas-01018091

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01018091v1

Submitted on 3 Jul 2014

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.

UNIVERSITE BORDEAUX 2
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014 **N° 45**

THESE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Vendredi 23 mai 2014 à BORDEAUX

par

M. Mickaël GIBOUT

né le 30 septembre 1989 à Bègles

LA COAGULATION ET SES ENJEUX : ÉTAT DES LIEUX SUR LES TRAITEMENTS ACTUELS ET SUR L'ACCOMPAGNEMENT À L'OFFICINE RENDU POSSIBLE PAR LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

Directeur :
Mme le Dr Françoise AMOUROUX

Membres du Jury :

M. le Dr Michel GUYOT…….…….…..Président,
Mme le Dr Françoise AMOUROUX……..……....Directrice de thèse,
M. le Dr Arnaud COURTOIS.……..……....Membre du Jury.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Madame le Docteur Françoise AMOUROUX,

Un énorme merci pour avoir accepté de diriger ma thèse. En particulier, merci pour vos conseils toujours très pertinents, mais surtout, pour votre sérieux, votre implication, et votre disponibilité tout au long de l'élaboration ma thèse qui m'ont beaucoup touché. Veuillez retrouver ici, le témoignage de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Michel GUYOT,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Veuillez recevoir ici, toute ma sincère et respectueuse gratitude

Monsieur le Docteur Arnaud COURTOIS,

Vous avez accepté de participer au jury de cette thèse. Veuillez retrouver ici mes remerciements les plus sincères.

A ma femme,

Merci ma chérie pour ton soutien tout au long de ces 6 années d'études, mais aussi pour ton aide dans la réalisation de cette thèse. Mais tout ceci n'est rien en comparaison de tout le bonheur que tu me donnes chaque jour. Je t'aime 4444ever.

A mes parents,

Votre amour et votre soutien m'ont toujours permis d'avancer dans la vie. Vous avez toujours su me booster et me motiver au tout au long de mes années scolaires, et si j'en suis arrivé ici, c'est à vous que je le dois. Merci pour ce que vous êtes, je vous aime.

A Barkofull pong,

C'était un vrai plaisir de passer toutes ces années de fac avec toi, que ce soit en tant que binôme ou ami. Et puis merci pour toutes ces parties de ping qui m'ont permis de me défouler ! Ps : si tu veux prendre des cours, je suis dispo tous les jours de 15h à 19h !

A tous mes amis de la fac,

Avec par ordre d'apparition, mylene, clem, arielle, hinderfullspeed, wing, goudoufullcool, et tous les autres. Merci pour tous ces bons moments que nous avons passé ensemble

A Monsieur AKBARALY,

Merci pour l'aide et la formation que vous m'avez apporté tout au long de mon stage. C'était un vrai plaisir de pouvoir apprendre mon métier chez vous, mais aussi un grand honneur.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS *3*

TABLE DES MATIERES *5*

INTRODUCTION *8*

PARTIE 1 : PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE *10*

1. Introduction **10**

1.1. Définition 10

1.2. L'hémostase lors d'une rupture vasculaire 11

2. Hémostase Primaire **13**

2.1. Les acteurs en présence 13

2.1.1. La paroi vasculaire - Zoom sur un vaisseau sanguin 13

2.1.2. Les Plaquettes 14

2.1.3. Facteur von Willebrand (vWF) 16

2.1.4. Fibrinogène 17

2.1.5. Les Forces hémodynamiques ou forces de cisaillement 17

2.2. Le scénario 17

3. Hémostase Secondaire ou Coagulation **21**

3.1. Les acteurs en présence 21

3.1.1. Les éléments cellulaires 21

3.1.2. Les éléments non cellulaires: 22

- ✓ Les facteurs de coagulation 22
- ✓ Les inhibiteurs des facteurs de coagulation 23
- ✓ Le facteur tissulaire 24

3.2. Le scénario 24

3.2.1. Le lien entre l'agrégation plaquettaire et la coagulation 25

3.2.2. La théorie in vitro de la coagulation 26

- ✓ La voie extrinsèque 26
- ✓ La voie intrinsèque 29

3.2.3. La théorie in vivo de la coagulation 29

3.2.4. La formation de la fibrine 31

3.2.5. La régulation négative de la coagulation 33

4. La Fibrinolyse **34**

4.1. Les acteurs en présence 34

4.1.1. Les éléments moléculaires 34

4.1.2. Les éléments cellulaires 35
4.2. Le scénario 36

5. Synthèse 37

PARTIE 2 : LES ANTICOAGULANTS ORAUX 39

1. Quelques Chiffres sur les Anticoagulants Oraux 40
1.1. Le marché des Anticoagulants 40
1.2. Les anticoagulants oraux et les professionnels de santé 44
1.2.1. Les médecins : 44
1.2.2. Les pharmaciens : 45

2. Les Antivitamine K (AVK) 46
2.1. Les molécules 46
2.2. Mode d'action - Pharmacodynamie 48
2.3. Pharmacocinétique 48
2.4. Indications 49
2.5. Effets indésirables 49
2.6. Contre-indications physiologiques 50
2.7. Interactions médicamenteuses 50
2.7.1. Les Contre-indications 50
2.7.2. Les Associations Déconseillées 51
2.7.3. Les Précautions d'emploi 51
2.8. Suivi biologique 52
2.9. Conseils à prodiguer aux patients 54
2.10. Initiation du traitement 55

3. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) 55
3.1. Les molécules 56
3.2. Mode d'action - Pharmacodynamie 57
3.3. Pharmacocinétique 57
3.4. Indications 58
3.5. Effets indésirables 58
3.6. Contre-indications physiologiques 59
3.7. Interactions médicamenteuses 60
3.7.1. Les Contre-indications 60
3.7.2. Les Associations Déconseillées 60
3.7.3. Les Précautions d'emploi 61
3.8. Suivi biologique 61
3.9. Conseils à prodiguer aux patients 62
3.10. Initiation du traitement 63

4. Synthèse et comparaison entre les AVK et les NACO 64
4.1. Les « faiblesses » des NACO par rapport aux AVK 64
4.2. Les « faiblesses » des AVK par rapport aux NACO 66
4.3. Les études NACO vs AVK 66
4.3.1. La maladie thromboembolique veineuse 66
4.3.2. Fibrillation Auriculaire (FA) 68
4.3.3. Prothèse valvulaire 70
4.3.4. Conclusion 70
PARTIE 3 : LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES 71
1. Le contexte 71
2. La forme des entretiens pharmaceutiques 73
2.1. Le cadre légal 73
2.2. Comment mettre en place ces entretiens 76
3. Le fond des entretiens pharmaceutiques 79
3.1. Introduction de l'entretien - Les informations générales du patient 80
3.2. Les 6 grands thèmes à aborder avec le patient 81
3.2.1. Les principes du traitement 81
3.2.2. La surveillance biologique du traitement 82
3.2.3. La Surveillance des signes d'hémorragie 82
3.2.4. Les autres médicaments 83
3.2.5. La vie quotidienne 83
3.2.6. Les professionnels de santé 84
3.3. Conclusion de l'entretien 85
4. Conclusion 85
CONCLUSION 87
ANNEXES 88
Bibliographie et Sitographie 103
Serment de Galien 105

INTRODUCTION

Au cours de mes études, j'ai vraiment eu le sentiment que nos connaissances sur la coagulation se dessinaient comme un système instable, système dans lequel chacun veut avoir sa propre compréhension, sa propre interprétation. Alors certes, les grandes lignes de la coagulation sont établies scientifiquement et ne sont pas sujettes à controverse, mais j'ai la sensation que personne n'arrive à en avoir une compréhension réelle et exacte. Finalement, la coagulation n'est-elle pas la parfaite illustration à la fois de la complexité et de la magnificence du corps humain ? Je pense que dans certains cas, il nous faut nous résoudre à avaler notre dose d'orgueil, et accepter de ne pas pouvoir tout comprendre (pour le moment).

De là à penser que le tâtonnement en terme d'évolution dans les thérapeutiques est dû à cette difficulté à comprendre l'hémostase, il n'y a qu'un pas que je veux bien franchir. Car je ne vous apprendrai rien si je vous dis que les médicaments de l'hémostase font partie de ceux que l'on a le plus de mal à faire évoluer, à équilibrer, et finalement, à sécuriser. C'est un peu comme si à chaque fois qu'un anticoagulant était prescrit, c'était une partie d'échec qui commençait, à savoir qui du prescripteur aux pions blancs ou de la pathologie cardio-vasculaire aux pions noirs saura le mieux maîtriser ses fous et ses cavaliers. Sauf que là, on ne joue pas pour le plaisir de « mather » le roi, non, l'enjeu de la partie est autrement plus important, car c'est bien la vie du patient qui est mise en jeu ici. Alors les non initiés nous diront sûrement : « Dans ce cas, pourquoi jouer la vie du patient en prescrivant des anticoagulants si l'issue en est incertaine ? ». Mais mes chers amis, c'est parce que j'ai omis de vous préciser une règle du « jeu » : c'est que la « partie » est *provoquée* par une déficience cardiovasculaire du patient, et bien souvent, le prescripteur n'a pas d'autres choix que de s'y adonner. En effet, si la partie ne se joue pas, c'est comme si elle était déclarée perdue par forfait, et le patient aurait de grandes chances d'en subir la lourde peine. C'est pour cela que la plupart du temps, les médecins n'ont d'autre choix que prescrire des anticoagulants. Maintenant, « jouer » la vie du patient est une chose, accepter sans broncher de devoir la « jouer » en est une autre. Et c'est vrai, si les professionnels de santé sont entrainés malgré eux dans cette partie, ils refusent d'en considérer les risques comme une fatalité, et font tout ce qui est en leur pouvoir pour en réduire les dommages, et finalement pour augmenter les chances de gagner. Témoins la récente mise sur le marché des NACO (Nouveaux AntiCoagulants Oraux) en 2008, ainsi que la mise en place des entretiens pharmaceutiques

avec les patients sous AVK (Anti-Vitamine K), véritable révolution officinale de 2013. Et le moins que l'on puisse dire, c'est que l'on espère que ces 2 « évolutions » dans le domaine des ACO (Anticoagulants oraux) permettront une amélioration significative dans la prise en charge du patient. En effet, les chiffres reflétant l'iatrogénie sont très évocateurs de la difficulté à équilibrer un traitement par ACO. Par exemple l'étude ENEIS montre que les Anticoagulants, et principalement les AVK, sont la première cause d'accidents iatrogènes graves en France (37% en 2004 et 31% en 2009) (9). De plus, selon l'ANSM, les AVK sont la première cause d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse (17 000), dont la moitié au moins serait évitable ! Enfin, chiffre alarmant s'il en est, les hémorragies sous AVK provoquent chaque année la mort de 4 000 à 6 000 patients en France (10). Quand on pense que selon l'INSEE, les accidents de la route ont provoqué en 2013 la mort de 3 250 personnes en France, cela laisse songeur…

C'est à la vue de ces chiffres terrifiants, que j'ai souhaité savoir pourquoi l'on avait tant de mal à sécuriser un tel traitement. Par cette thèse, j'ai donc voulu me faire ma propre idée de ce qu'est la coagulation ainsi que ce qu'elle implique, et j'ai également cherché à savoir si ces deux avancées significatives que sont les NACO et les entretiens pharmaceutiques apportent la sécurisation tant attendue.

Pour ce faire, dans une première partie, nous étudierons la physiopathologie de l'hémostase, ce qui nous permettra de comprendre pourquoi le corps médical est bien souvent obligé de s'engager dans la partie en prescrivant des anticoagulants, mais également pourquoi cette partie est si compliquée à jouer. Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux thérapeutiques existantes en termes d'anticoagulants, et j'ai fait le choix de ne développer ici que les anticoagulants oraux, car ce sont eux qui sont l'objet des dernières innovations thérapeutiques, et finalement, de tous les regards. Enfin, dans une dernière partie, nous dresserons une esquisse de ce que sont et de ce qu'apportent les entretiens pharmaceutiques, le recul étant trop faible pour en tirer des conclusions définitives.

PARTIE 1 :
PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

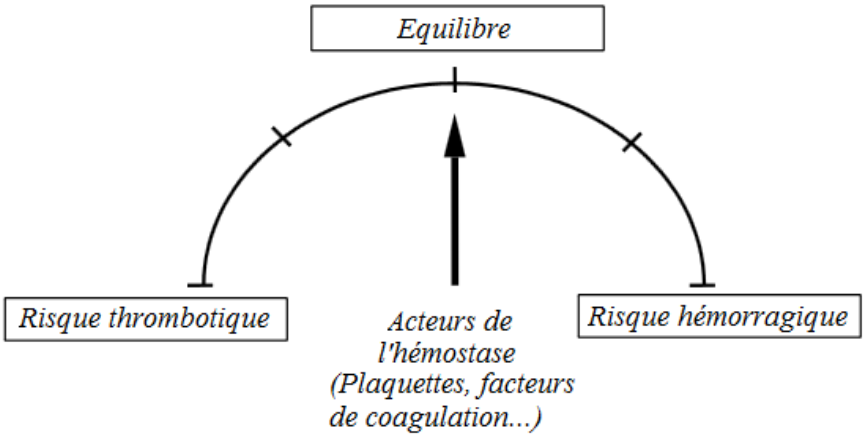
La route pour bien comprendre le fonctionnement de l'hémostase n'a pas été de tout repos, et même si je savais avant même de commencer que c'était un phénomène complexe, je ne m'attendais pas à cela. En m'attaquant à cette partie, j'ai vraiment eu l'impression de devoir assembler un puzzle, mais petit à petit, j'ai réussi à avoir une vue à peu prés générale de ce qu'était l'hémostase. Je vous propose donc de (re)découvrir ce phénomène dans l'ordre qui m'a semblé le plus logique.

1. Introduction

1.1. Définition

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes biochimiques et cellulaires qui assurent à la fois la prévention des saignements spontanés, et l'arrêt des hémorragies en cas de lésion vasculaire(1). Elle régule aussi bien la formation locale d'un caillot que sa dissolution(2).

Dans une situation non pathologique et non traumatique, tous les acteurs de l'hémostase sont en équilibre, ce qui permet au sang de rester suffisamment fluide pour ne pas provoquer de thrombose, mais pas trop fluide non plus, pour éviter les hémorragies spontanées, ou « faciles ».



A la vue de ce schéma, on commence déjà à comprendre pourquoi le phénomène de l'hémostase est si complexe et délicat. En effet, on est sans cesse pris entre deux feux, le risque thrombotique (Thrombose veineuse, AVC, Embolie pulmonaire…) et le risque hémorragique (allant de la simple pétéchie à l'hémorragie mortelle). La moindre variation de l'équilibre, qu'elle soit dans un sens ou dans l'autre, peut donc avoir des conséquences dramatiques.

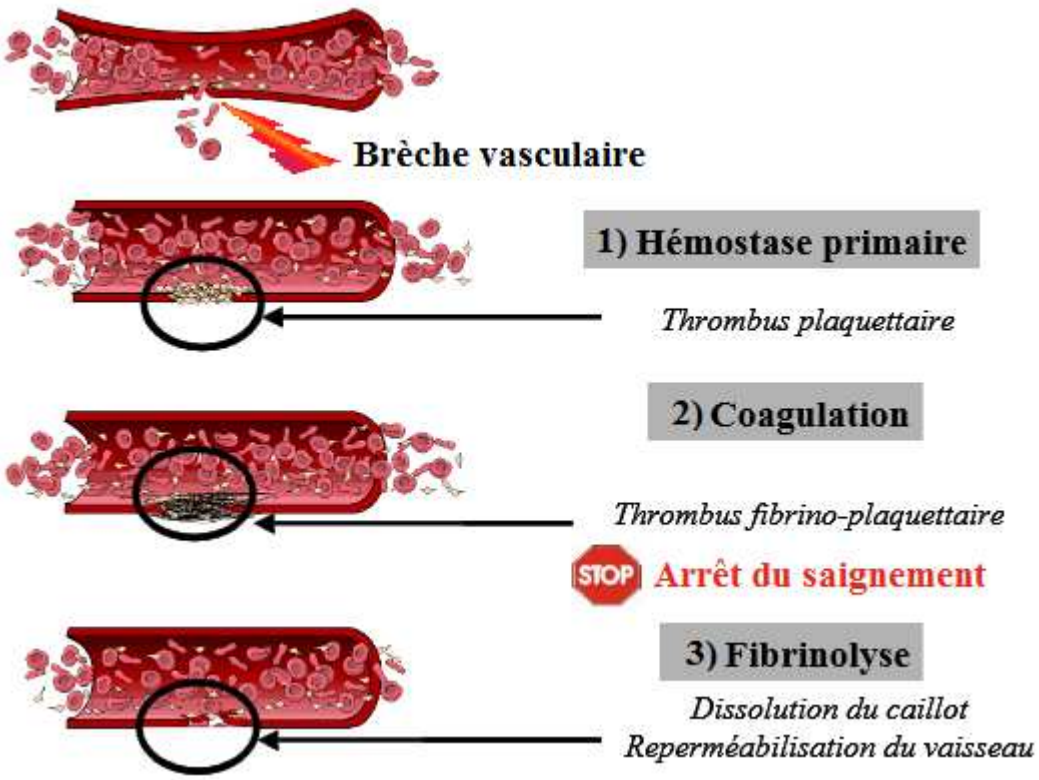
1.2. L'hémostase lors d'une rupture vasculaire

Lorsqu'une lésion endothéliale, même minime, se crée au niveau du système vasculaire, les acteurs de l'hémostase « s'emballent ». Ainsi l'équilibre initial bascule ***localement*** en faveur de la formation d'un thrombus dans le but de stopper au plus vite l'hémorragie causée par la brèche. On distingue trois temps dans le processus de l'hémostase (3) :

- **l'hémostase primaire** : on observe une agrégation de plaquettes qui va permettre de fermer la brèche vasculaire. On appelle cette agrégation "thrombus blanc" (ou clou plaquettaire).
- **l'hémostase secondaire (ou coagulation)** qui consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant les globules rouges et les plaquettes (thrombus fibrino-plaquettaire ou caillot).
- **la fibrinolyse**, processus limitant l'extension du caillot, puis entraînant sa destruction.

De façon concrète, dès qu'une rupture vasculaire se crée, on va observer une vasoconstriction de courte durée (environ 30 secondes), puis les phénomènes de l'hémostase primaire et secondaire se déclenchent quasiment en même temps, et vont durer 3 à 5 minutes, ce qui permet d'arrêter le saignement rapidement. Enfin, dès que le vaisseau est réparé, la fibrinolyse s'amorce, et va s'étaler sur environ 48 à 72 heures (1).

Voici un schéma permettant d'illustrer les 3 phases de l'hémostase (2):



Pour mieux comprendre de quelle façon les acteurs de l'hémostase interagissent entre eux, on peut comparer la composition d'un caillot sanguin à un mur où les briques sont les plaquettes et les hématies, et le ciment, la fibrine et le FvW (facteur de von Willebrand).

Voilà, maintenant que nous avons une idée générale du fonctionnement de l'hémostase, je pense que tout est en place pour que nous puissions maintenant nous intéresser à chacune des étapes de l'hémostase.

2. Hémostase Primaire

2.1. Les acteurs en présence

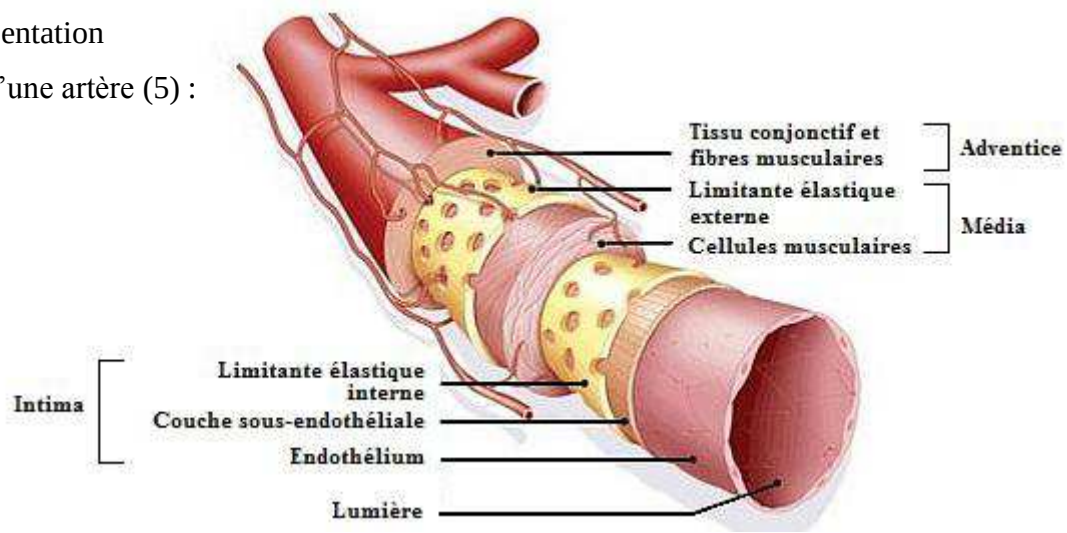
On peut dire que l'hémostase primaire met en jeu 4 acteurs différents (3) :

- 2 acteurs cellulaires : La paroi vasculaire et les plaquettes
- 2 acteurs moléculaires : Le facteur de von Willebrand (FvW) et le fibrinogène

Nous allons découvrir ensemble qui sont réellement ces 4 protagonistes de l'agrégation plaquettaire.

2.1.1. La paroi vasculaire - Zoom sur un vaisseau sanguin

Voici la représentation schématique d'une artère (5) :



Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont constituées de la même façon, avec de la lumière vasculaire vers la périphérie, 3 couches successives : l'intima, la média et l'adventice.

On peut dire qu'il y a principalement 3 composants du vaisseau sanguin qui jouent un rôle important dans l'hémostase :

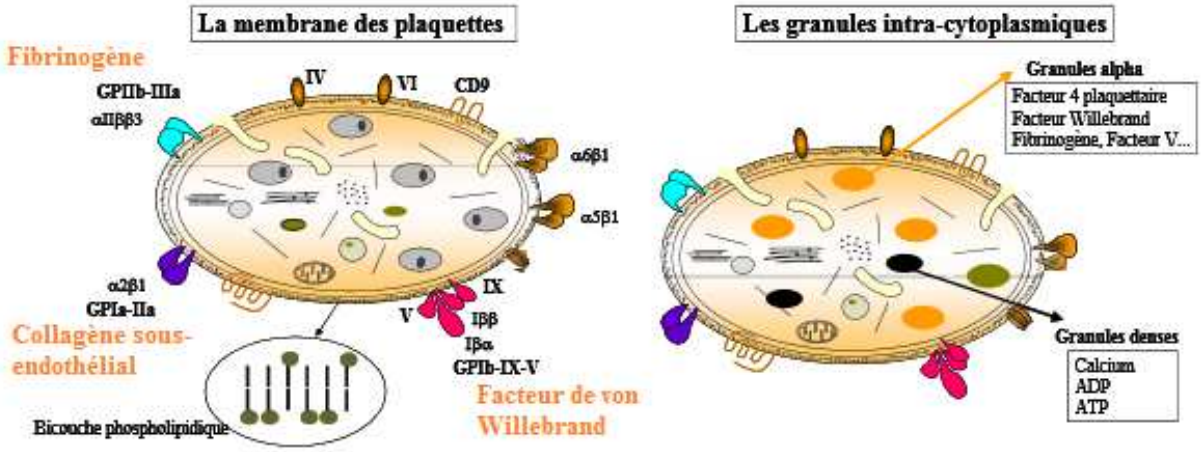
- **L'Endothélium** : C'est une couche monocellulaire, donc composée d'une seule couche de cellule qui permet le maintien d'une certaine fluidité du sang. En effet, ces cellules sécrètent notamment la Prostacycline (PGI_2), et le monoxyde d'azote (NO)

qui préviennent l'agglutination des plaquettes (activité antiagrégante). A l'inverse, elles sécrètent également une protéine adhésive : le facteur de von Willebrand (FvW), ainsi qu'une autre molécule favorisant la coagulation : le facteur tissulaire.

- **La Couche sous-endothéliale** : Cette couche contient des microfibrilles constituées de collagène, qui a l'état normal n'est pas en contact avec le sang, puisque l'endothélium les sépare. En revanche, lorsqu'une brèche se crée, les plaquettes pourront se retrouver au contact de ce collagène, et s'y colleront. On dit donc que le sous-endothélium est thrombogène.
- **La Couche musculaire** : Elle est constituée de cellules musculaires lisses qui permettront la vasoconstriction lors d'une rupture vasculaire, ce qui favorisera notamment l'accumulation des plaquettes et des molécules impliquées dans la formation du caillot.

2.1.2. Les Plaquettes

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang. Le nombre normal de thrombocytes (plaquettes) est de 150 à 450 G/l, et ils y circulent à l'état non activé. (2)
Ce sont des cellules anucléées en forme de disque, de 2-4 µm de diamètre.



Ces plaquettes sont formées :

- D'une **membrane** composée d'une double couche de phospholipides (PL) s'opposant par leur pôle hydrophobe, et riche en cholestérol, calcium et glycoprotéines. Mais surtout, elles contiennent des récepteurs spécifiques pour notamment le FvW (récepteur GpIb-IX-V),

le fibrinogène (récepteur GpIIb-IIIa), le collagène sous-endothélial (récepteur GpIa-IIa), l'adrénaline ou encore la thrombine. Ces récepteurs sont couplés à des systèmes de transduction du signal (4), c'est-à-dire que lorsqu'un des récepteurs va se fixer avec son ligand, un signal d'activation de la plaquette va être généré.

- D'un **réseau musculo-squelettique** fait de micro fibrilles composées d'actine et de myosine qui constituent une véritable musculature pour la plaquette douée de mouvements propres, ainsi qu'un squelette fait de micro tubules qui contribuent à maintenir la forme discoïde de la plaquette (fondamentalement, plaquette veut dire « petit muscle strié ») (3)

- D'un **cytoplasme** riche en **granules** (3) :

  - *granules denses* comportant de l'ATP, de l'ADP, de la sérotonine et du calcium
  - *granules alpha* comportant du facteur 4 plaquettaire, de la beta thromboglobuline, du facteur von Willebrand et de très nombreuses autres substances
  - *grains lysosomiaux* faits d'enzymes très divers (hydrolases, phosphatases).

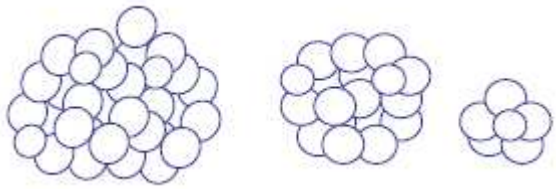
- De 2 **réseaux de canaux**

  - *le système canaliculaire ouvert*, fait de profondes invaginations de la membrane plaquettaire, permettant une communication rapide entre des éléments extra cellulaires et l'intérieur des plaquettes
  - *le système tubulaire dense*, lieu de stockage du calcium et de synthèse des prostaglandines. Les échanges de calcium entre le cytoplasme plaquettaire et le système tubulaire dense sont indispensables à l'activation plaquettaire.

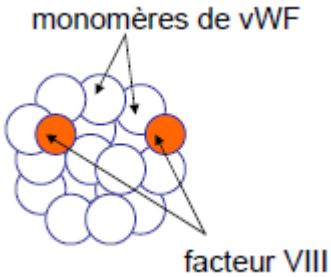
Tous ces produits stockés seront libérés par les plaquettes sur le lieu où se déroule le processus d'hémostase, permettant d'obtenir très rapidement des concentrations très importantes des ces différents composants.

2.1.3. Facteur von Willebrand (vWF)

Il s'agit d'un polymère hétérogène (500 à 15 000 kDa), composé de multimères de poids variable. (Le schéma ci-contre représente 3 FvW *sous forme globulaire* de poids moléculaire différents). (3 et 6)



Le facteur de von Willebrand est synthétisé par les cellules endothéliales (70%) et les mégacaryocytes (30%). Il est présent dans le plasma, les granules α des plaquettes et le sous-endothélium. Dans le plasma, il circule lié au facteur antihémophilique A (facteur VIII). Le facteur de von Willebrand a deux fonctions :



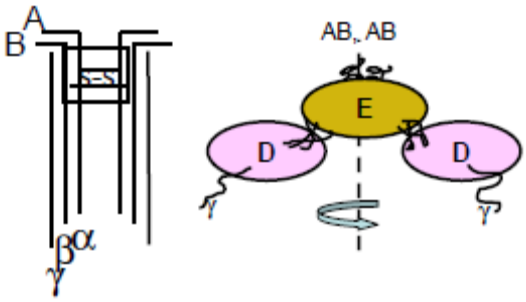
- Il protège le facteur VIII, qui est un facteur labile, contre la protéolyse. Une diminution importante du facteur de von Willebrand entraînera donc une diminution du facteur VIII.

- Il joue le rôle de « colle moléculaire », et va donc permettre l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire (lorsque le sous-endothélium est exposé au sang, donc lors d'une brèche vasculaire).

  Il est à noter que tant que le FvW est sous forme globulaire, il n'est pas reconnu par son récepteur plaquettaire (GpIb-IX-V). En revanche, lorsque le FvW a accès au sous-endothélium, il s'accroche aux fibres de collagène et change de conformation (cf schéma ci-contre). C'est à ce moment-là qu'il peut être reconnu par le récepteur GpIb-IX-V de la plaquette, étant donné que son site de fixation devient accessible (4).

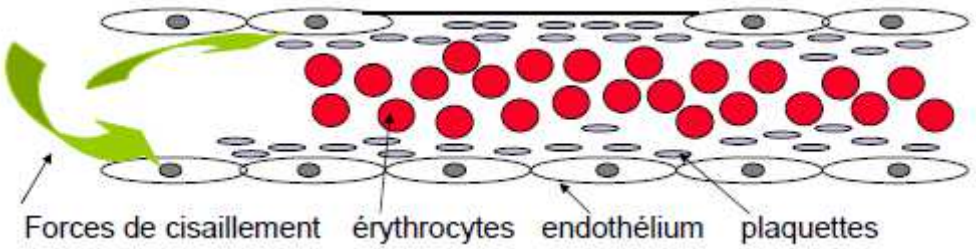
2.1.4. Fibrinogène

Il s'agit d'une protéine plasmatique sous forme de dimère. Chaque monomère est composé de trois chaînes (alpha, bêta, gamma) réunies par des ponts disulfures (3 et 4). La molécule du fibrinogène comporte un domaine central E et deux domaines latéraux D. Le fibrinogène intervient dans l'hémostase primaire (nous allons voir comment un peu plus loin) mais aussi dans la coagulation.



2.1.5. Les Forces hémodynamiques ou forces de cisaillement

L'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire dépend de la vitesse d'écoulement du sang à l'intérieur des vaisseaux et de la concentration des hématies et des plaquettes (2 et 4). En effet, on remarque que la coagulation fonctionne mal chez les patients dont l'hématocrite est abaissé (<30%).



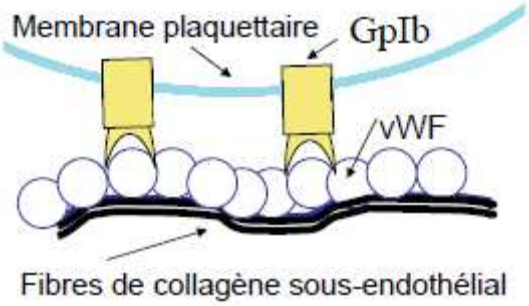
2.2. Le scénario

Après ce tour d'horizon des acteurs en présence, la première impression que j'ai, c'est d'être devant un jeu de domino : toutes les pièces sont en place mais n'interagissent pas encore entre elles, il ne manque plus qu'à faire tomber le premier domino (brèche vasculaire), et toutes les réactions vont alors se déclencher en chaîne. Voici maintenant comment se déroule l'hémostase primaire :

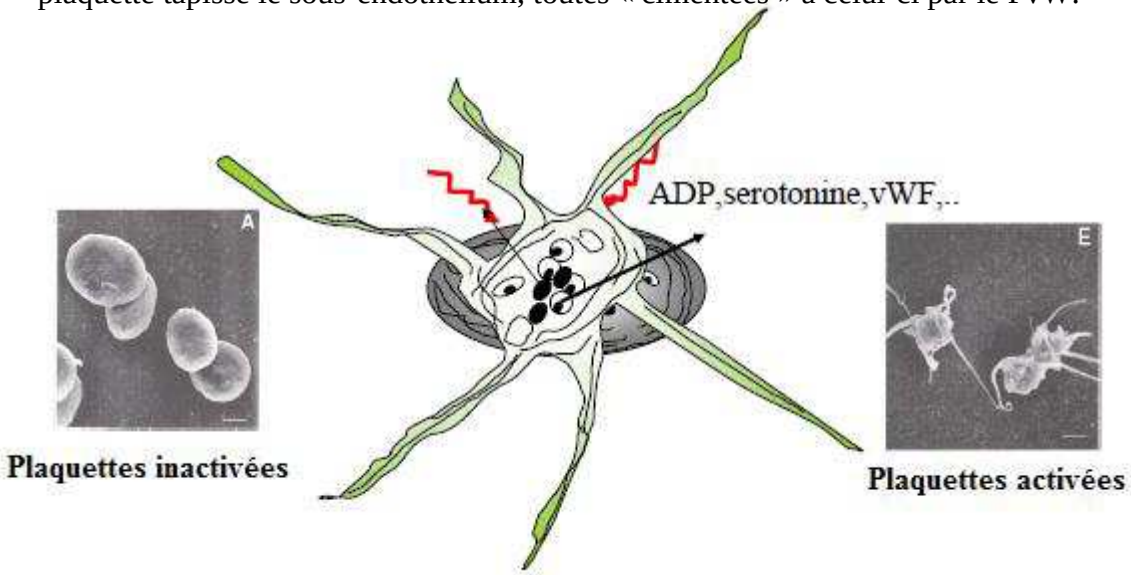
1. Lorsqu'une brèche vasculaire se crée, la première réaction de l'organisme est une vasoconstriction localisée (3). Cette vasoconstriction permet de réduire le flux

sanguin, voire même dans certains cas d'arrêter l'hémorragie. De plus, elle favorise le processus d'hémostase en concentrant les différents acteurs (plaquettes, FvW…) de celle-ci, ce qui favorisera leur interaction.

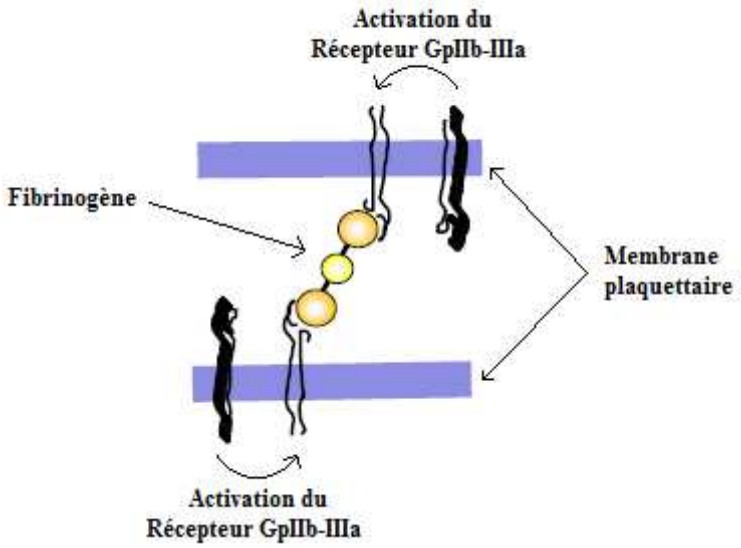
2. La brèche vasculaire ayant fait disparaître une partie de l'endothélium du vaisseau sanguin, le sous-endothélium est donc exposé au sang, et notamment au facteur de von Willebrand. Celui-ci va alors « s'accrocher » au collagène du sous-endothélium, et changer de conformation. Le site de liaison reconnu par le récepteur GpIb-IX-V de la plaquette devient accessible, ce qui lui permet de se fixer librement au FvW. Le facteur de von Willebrand est donc en fait une sorte de ciment permettant de « coller » les plaquettes au sous-endothélium vasculaire. Cette liaison sous-endothélium-plaquette est également renforcée par la liaison directe entre le collagène, et le récepteur GpIa-IIa de la plaquette.



3. La fixation des plaquettes avec le FvW provoque leur activation (2), entraînant un changement de forme avec émission de pseudopodes (cf schéma ci-dessous), un relargage du contenu des granules (notamment du FvW, de l'ADP et du Thromboxane A_2), et l'activation du récepteur GPIIb-IIIa (récepteur du fibrinogène). L'ADP émis va ensuite provoquer l'activation d'autres plaquettes qui à leur tour émettront des pseudopodes, libéreront de l'ADP et activeront leur GpIIb-IIIa (réaction en chaîne). A cette étape du processus d'agrégation, seulement une couche monocellulaire de plaquette tapisse le sous-endothélium, toutes « cimentées » à celui-ci par le FvW.

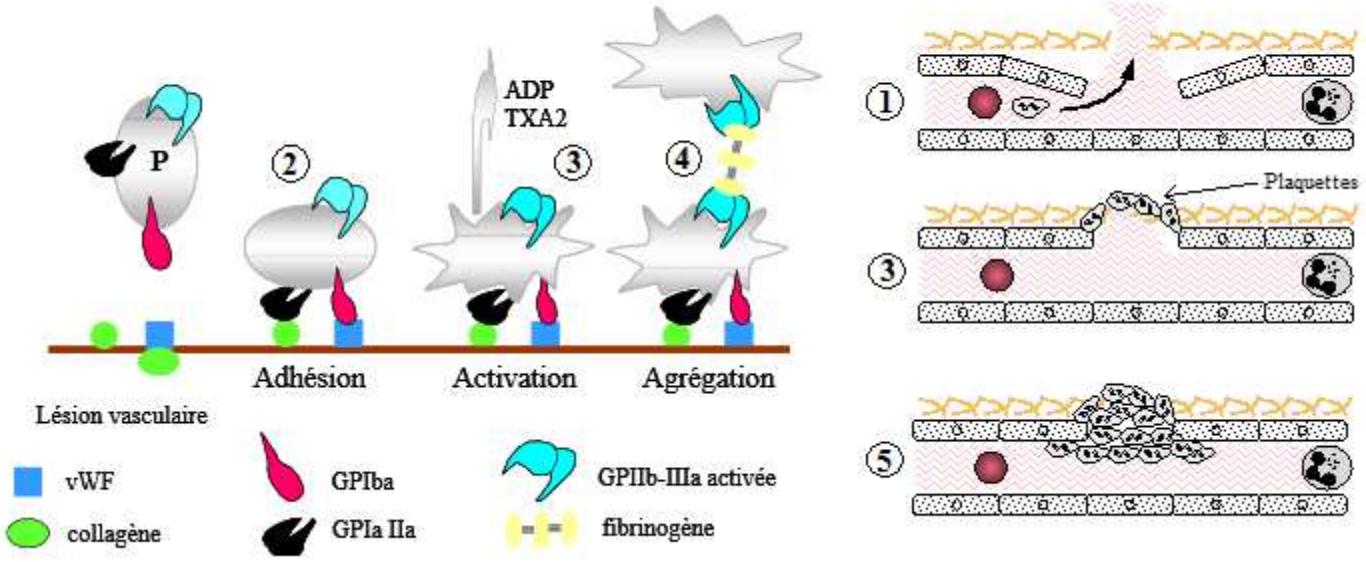


4. Maintenant que le récepteur GpIIb-IIIa est activé, celui-ci devient accessible au fibrinogène qui va se fixer à ce récepteur plaquettaire. Le fibrinogène étant symétrique (avec 2 domaines latéraux D), il va pouvoir se fixer à 2 plaquettes distinctes, servant ainsi de « pont » entre les 2 plaquettes. Ce phénomène permet donc l'agrégation des plaquettes entre elles, permettant ainsi de créer un premier thrombus fragile.



5. Enfin, pour consolider le tout, le Thromboxane A_2 (TXA_2) émis par la plaquette lors de son activation va maintenant renforcer l'agrégation plaquettaire et la rendre irréversible, pour finalement aboutir à la formation du « clou plaquettaire ». Ce TXA_2 va également jouer un rôle dans l'arrêt du saignement grâce à son action vasoconstrictrice. Soit dit en passant (2), le TXA_2 a été synthétisé par la plaquette grâce à la fixation de thrombine (acteur de la coagulation) sur un de ces récepteurs. Cela montre à quel point hémostase primaire et coagulation sont indissociables l'une de l'autre et forment un tout.

En guise de résumé, voici un petit schéma qui m'a aidé à bien mémoriser le processus de l'hémostase primaire, avec à gauche un zoom au niveau cellulaire, et à droite, un zoom au niveau tissulaire (les numéros entourés correspondent aux paragraphes précédents) :



(N.B. : Ouverture sur la coagulation : La phosphatidylsérine est un phospholipide localisé à l'intérieur de la membrane plaquettaire au repos. Après activation de la plaquette, la phosphatidylsérine est externalisée. Elle va servir de support et de surface de catalyse aux réactions de coagulation. On appelle cela l'activité procoagulante de la plaquette.)

3. Hémostase Secondaire ou Coagulation

Le thrombus plaquettaire est maintenant formé, et l'hémorragie commence à s'arrêter. Malgré tout, le clou plaquettaire reste encore fragile, c'est pourquoi il doit être consolidé : c'est à ce moment là que le processus de la coagulation intervient.

La coagulation se définit comme une cascade de réactions enzymatiques (4) aboutissant à la génération d'une enzyme-clé, la thrombine. Celle-ci va permettre de transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble pour solidifier le caillot déjà existant. On comprend malgré tout que ce processus doit être à la fois précis et maîtrisé. En effet, sa mise en place doit être rapide mais non intempestive, limitée à la brèche vasculaire, et son arrêt doit être spontané lorsque le thrombus a atteint la taille correspondant à la brèche.

Toute comme pour l'hémostase primaire, nous allons d'abord parler de chaque acteur de l'hémostase secondaire individuellement, puis nous expliquerons comment ceux-ci interagissent entre eux pour exécuter ce devoir de précision.

3.1. Les acteurs en présence

3.1.1. Les éléments cellulaires

La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules ou de substances originaires de ces cellules. Les cellules les plus importantes dans la coagulation sont les cellules endothéliales, les monocytes, les plaquettes, et les hépatocytes (3).

- **Les cellules endothéliales** : Comme nous l'avons vu dans la partie sur l'hémostase primaire, ces cellules synthétisent le facteur tissulaire.
- **Les plaquettes** interviennent également dans la coagulation. En effet, elles serviront de support à la coagulation. Enfin les plaquettes (tout comme les **monocytes**) peuvent libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane appelés microvésicules capables d'amplifier le phénomène de coagulation.
- **Les fibroblastes** sont également capables d'exprimer le facteur tissulaire; ils synthétisent tout comme les cellules musculaires beaucoup de facteurs impliqués dans la coagulation.
- **Les hépatocytes** sont contre toute attente également impliqués dans la coagulation puisqu'ils sont le siège de la synthèse des facteurs de coagulation. Ceci explique les

désordres hémorragiques chez les cirrhotiques ou les personnes atteintes d'une insuffisance hépato-cellulaire. En effet, la synthèse des Facteurs de coagulation s'en trouve perturbée. Seul le facteur VIII fait exception à cette règle : son taux restant normal ou augmenté en cas d'insuffisance hépato-cellulaire.

3.1.2. Les éléments non cellulaires:

✓ ***Les facteurs de coagulation***

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes toutes synthétisées par l'hépatocyte. Il existe toujours au moins 2 formes pour ces facteurs: une forme non active (exemple : facteur VII = Proconvertine, facteur II = Prothrombine) et une forme active (exemple : facteur VIIa = Convertine, facteur IIa = Thrombine) (3). Aucun de ces facteurs n'a de substrat spécifique. Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation. Le seul substrat vrai de la coagulation sera en fait le fibrinogène. L'ensemble de ces facteurs est repris dans le tableau de la page suivante.

Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques. Il s'agit des facteurs II, VII, IX et X (habituellement désignés par PPSB du nom de leurs initiales : Prothrombine, Proconvertine, facteur de Stuart, facteur Anti-hémophilique B), et de certains inhibiteurs: protéine C, protéine S. La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant. Ainsi, un patient porteur d'une avitaminose K ou recevant un traitement par AntiVitamine K aura une diminution de synthèse de ces facteurs. A la place circuleront des substances appelées PIVKA (*Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste*): PIVKA II, PIVKA VII, PIVKA IX, PIVKA X : ce sont des précurseurs non carboxylés donc inactifs car leur liaison aux phospholipides en présence de calcium est impossible.

N° des facteurs	Nom	Particularité	½ Vie
I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jrs
II	Prothrombine	Vit. K dépendant	3-4 jrs
III	Facteur tissulaire		
IV	Calcium (Ca^{2+})		
V	Proaccélérine	Absent du sérum	12-36 h
VII	Proconvertine	Vit. K dépendant	4-6 h
VIII	Anti-hémophilique A	Absent du sérum	10-16 h
IX	Anti-hémophilique B	Vit. K dépendant	24 h
X	Stuart	Vit. K dépendant	1-2 jrs
XI	Rosenthal		1-2 jrs
XII	Hageman		2-3 jrs
XIII	Stabilisant de fibrine		3-7 jrs

(N.B. Le facteur VI est en fait l'ancien nom du facteur Va : l'accélérine)

✓ *Les inhibiteurs des facteurs de coagulation*

A côté de ces facteurs existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des anti-thrombines, système protéine C- protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI pour *Tissue Factor Pathway inhibitor*). Ils sont prédominants dans le plasma et régulent en permanence le processus d'hémostase.

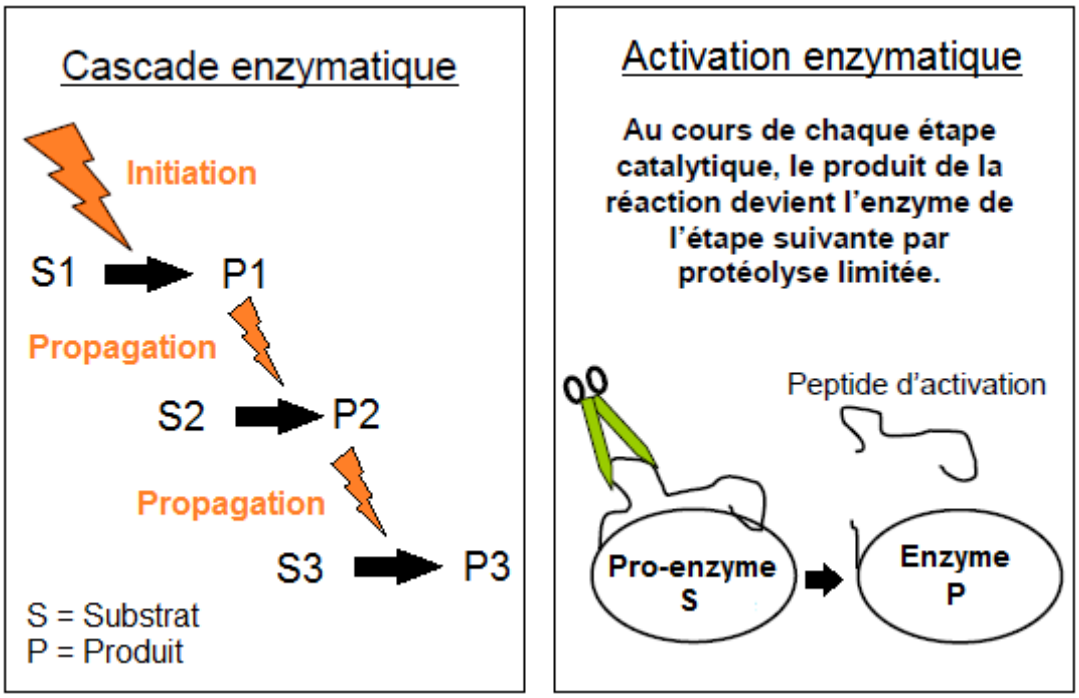
Nom	Fonction
Antithrombine	Inhibe le facteur IIa et Xa
Protéine C	Inactive le facteur Va et VIIIa – Elle est Vitamine K dépendante
Protéine S	Cofacteur de la protéine C – Elle est Vitamine K dépendante
Inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI)	Inhibe le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa et Xa

✓ ***Le facteur tissulaire***

Le facteur tissulaire (aussi appelé thromboplastine tissulaire) ou facteur III est une protéine synthétisée par les cellules endothéliales vasculaires. Il n'est donc pas au contact du sang lorsque le vaisseau est intact. Il est l'élément déclenchant et le support majeur de la coagulation. Des cellules circulantes, les monocytes, sont également capables d'exprimer le facteur tissulaire sous l'influence de cytokines (IL1, TNF) voire d'endotoxine bactérienne ou de certains antigènes.

3.2. Le scénario

Maintenant que l'on a identifié les différents acteurs de la coagulation, reste à expliquer comment ceux-ci fonctionnent. Le but de l'hémostase secondaire est simple, comme expliqué plus haut, il s'agit de la formation de la thrombine par l'intermédiaire du facteur Xa. Il y a plusieurs années, les tests réalisés *in vitro* montraient que le facteur X pouvait s'activer par l'intermédiaire de 2 voies différentes : la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène). Des études plus récentes ont finalement montré que *in vivo*, ces 2 voies distinctes ne faisaient qu'une. Malgré tout, l'ancienne théorie des « 2 voies » est toujours utilisée aujourd'hui car il ne faut pas oublier que les tests permettant d'explorer la coagulation (comme le temps de Céphaline Activé ou encore le temps de Quick) sont bien entendu réalisés *in vitro*. Leur interprétation est donc liée à l'ancienne théorie *in vitro* de l'hémostase secondaire. Mais finalement, les 2 principes *in vitro* et *in vivo* de la coagulation ont beaucoup de similitudes puisqu'ils sont tous deux régis par 2 principes fondamentaux, et il est primordial de bien les comprendre. Il s'agit d'une part de la cascade enzymatique, et d'autre part, de l'activation enzymatique, principes que j'ai schématisés dans le tableau de la page suivante :

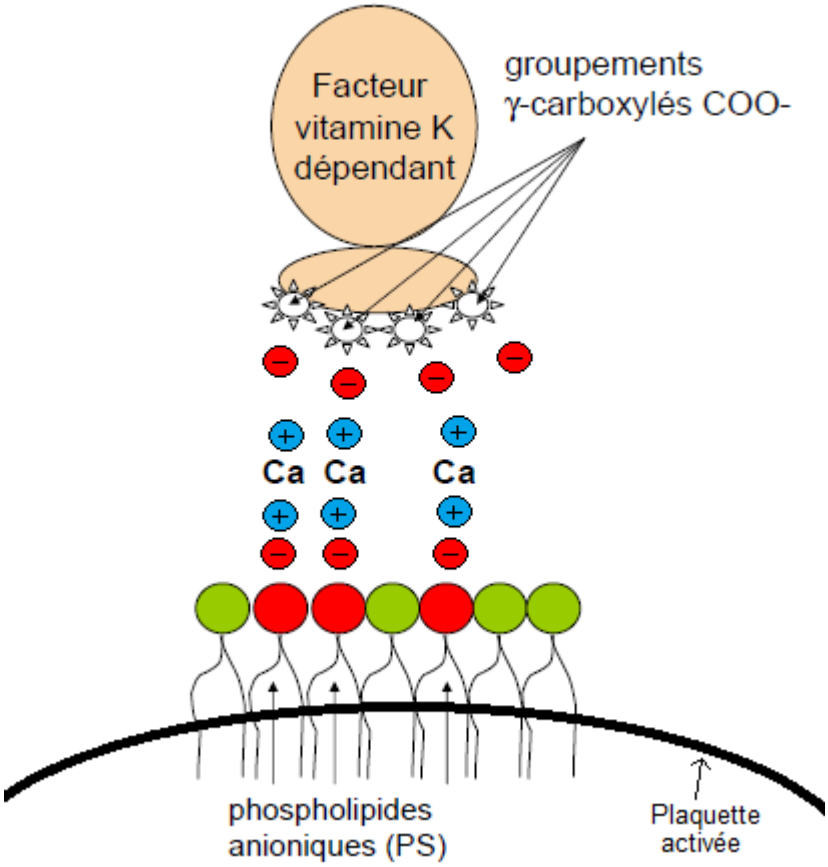


Nous allons donc tout d'abord faire le lien entre l'hémostase primaire et secondaire, puis dans un deuxième temps nous explorerons les théories *in vitro* et *in vivo* permettant d'expliquer l'activation du facteur X, et enfin, nous finirons la cascade en montrant de quelle façon se forme la fibrine.

3.2.1. Le lien entre l'agrégation plaquettaire et la coagulation

Même si les 2 phénomènes donnent l'impression d'être complémentaires mais indépendants, la réalité scientifique montre qu'en fait la coagulation ne peut pas se dérouler convenablement sans l'hémostase primaire. En effet, au cours de l'agrégation plaquettaire, nous avons vu que la plaquette s'active lorsqu'elle se fixe au facteur de von Willebrand. Lorsque la plaquette est activée, des phospholipides anioniques (Phosphatidyl Sérine = PS) sont transférés de la face interne de la membrane vers la face externe (en contact avec le plasma). Au pH du plasma (7,4) ces phospholipides anioniques sont chargés négativement (7).

D'autre part, les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) présentent à une de leurs extrémités un domaine appelé « Gla », et c'est ce domaine qui sera carboxylé par une carboxylase ayant pour cofacteur la vitamine K. Après leur carboxylation, ces résidus seront chargés négativement, et le facteur sera activé. Ainsi, le Ca2+ circulant dans le plasma servira de lien électrostatique entre les phospholipides plaquettaires et le domaine « Gla » des facteurs de la coagulation.



Ce phénomène est très important car il permet tout simplement de concentrer les facteurs de coagulation au niveau des plaquettes activées, et donc, au niveau de la brèche vasculaire. Ainsi, cela permet au phénomène de la coagulation de rester localisé, et de ne pas provoquer une coagulation intempestive au-delà de la brèche.

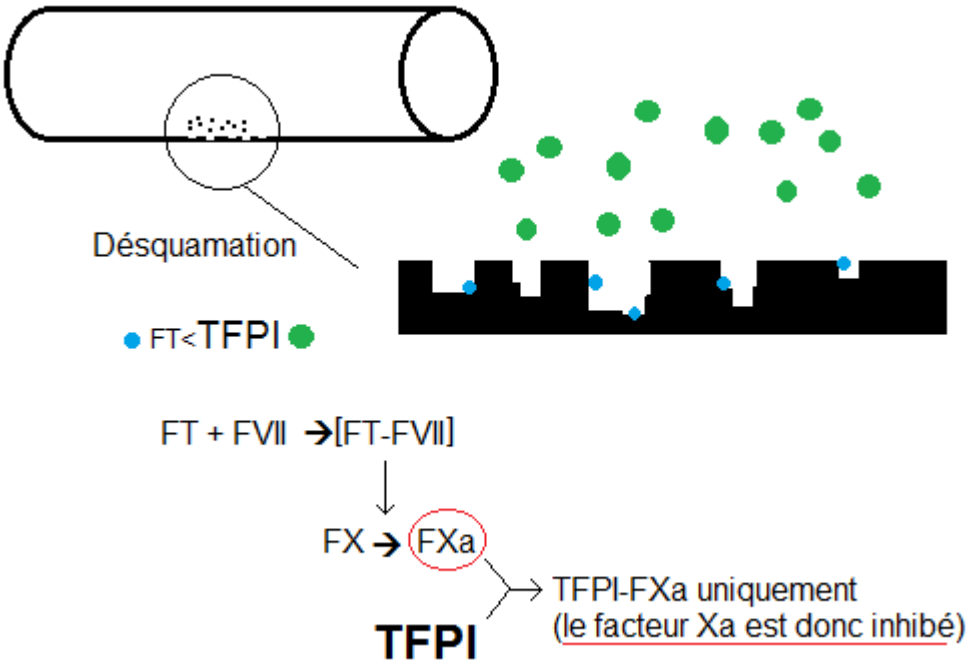
3.2.2. La théorie in vitro de la coagulation

✓ ***La voie extrinsèque***

Etant donné que le vaisseau sanguin est lésé, le facteur tissulaire, habituellement inaccessible au plasma est maintenant au contact du sang et de ses différents composants (7). A ce moment-là, le facteur VII va se fixer sur le facteur tissulaire grâce notamment à la présence de Ca^{2+}, ce qui va être le point de départ de toute l'hémostase secondaire. Une fois ce complexe [facteur VII-facteur tissulaire] formé, celui-ci va induire l'activation des facteurs IX et X. Le facteur Xa (= facteur X activé) va ensuite réguler l'activité du complexe [facteur tissulaire-facteur VII] dans un sens positif ou négatif en fonction des circonstances. Pour

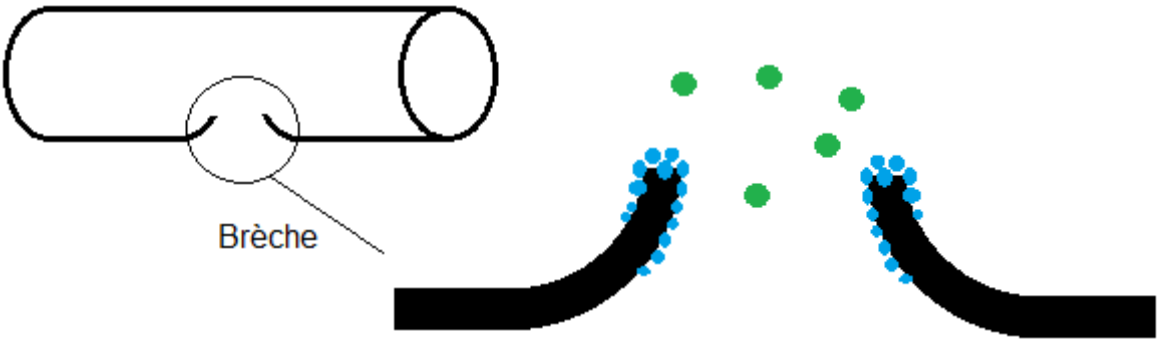
exercer cette fonction de régulateur, le facteur Xa s'associe immédiatement après sa formation au TFPI (Inhibiteur du Facteur tissulaire). A partir du moment où celui-ci est associé au TFPI, il perd son activité catalytique. En théorie, le TFPI inhibe donc à la fois le facteur tissulaire (comme son nom l'indique), et à la fois l'activité du facteur Xa. Mais dans la pratique, on observe deux situations distinctes :

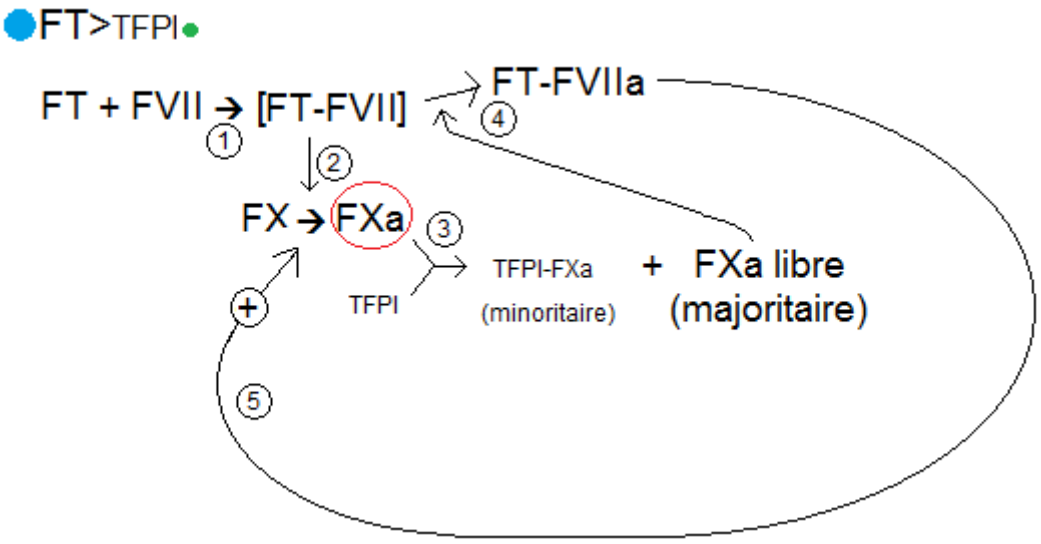
- Si le facteur tissulaire est exprimé en petite quantité, le nombre de TFPI circulant est suffisant pour inhiber facilement cette thromboplastine (ou facteur) tissulaire, ainsi que le peu de facteur Xa qui aura été formé. Cela permet donc de stopper rapidement la cascade de la coagulation. Ce système de rétroaction négative est primordial pour éviter les réactions de coagulation intempestives provoquées par de petits stimuli comme la desquamation endothéliale par exemple. En effet, sans TFPI, le risque de développer une thrombose spontanée exploserait. Une image valant 1000 mots, voici un petit schéma pour bien comprendre ce phénomène assez complexe.



- En revanche, lorsque le vaisseau est véritablement lésé, le facteur tissulaire (FT) est exprimé en beaucoup plus grande quantité, la TFPI est alors dépassée, et n'arrive plus à inhiber tout le facteur tissulaire. De plus la quantité de facteur Xa formée dépasse la

quantité de TFPI circulant, on retrouve donc des facteurs Xa libres, qui n'ont pas pu se complexer avec la TFPI. Ceux-ci vont donc pouvoir exercer librement leur fonction de catalyseur, en agissant notamment sur le complexe facteur tissulaire-facteur VII déjà formé. A ce moment-là, le facteur VII est clivé en facteur VIIa au sein du complexe, ce qui augmente fortement son activité. L'activation du facteur VII va donc à son tour induire une accélération de l'activation du facteur X. On comprend donc que ces étapes constituent une boucle d'amplification.

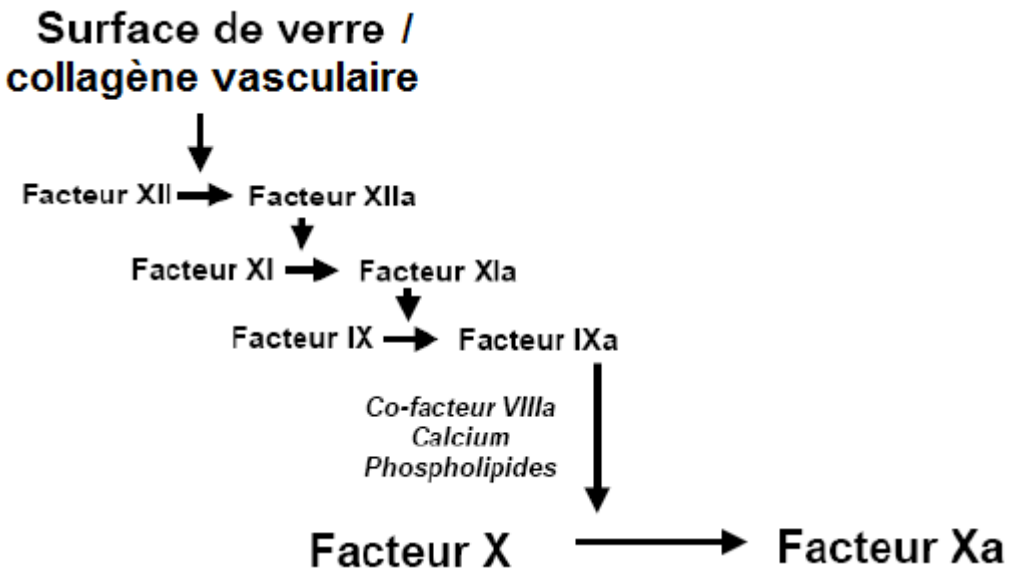




Dans les 2 schémas, j'ai entouré le facteur Xa car il s'agit du produit final de cette étape de la coagulation.

✓ ***La voie intrinsèque***

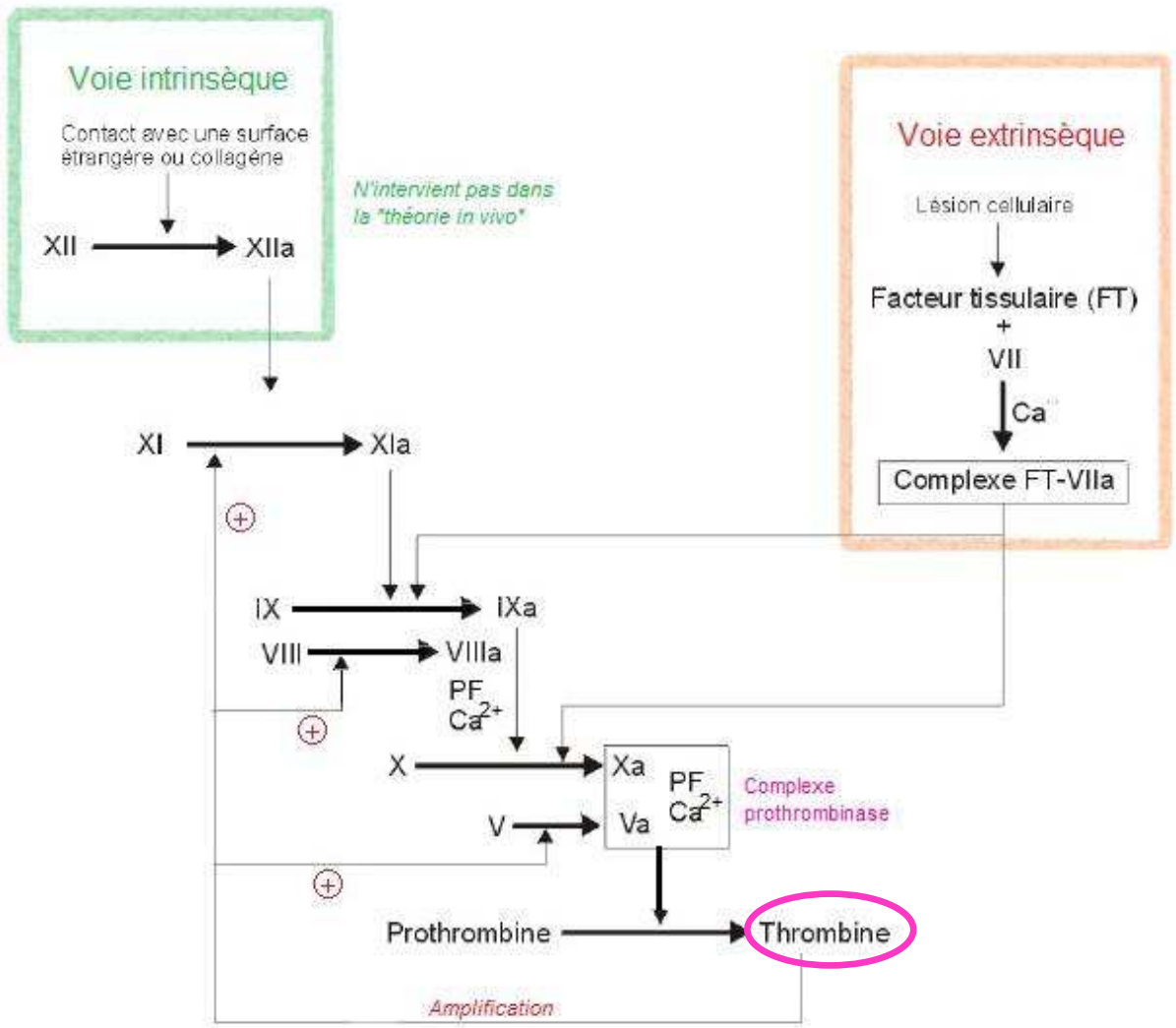
Parallèlement à la voie extrinsèque liée au facteur tissulaire, la voie intrinsèque mène également à l'activation du facteur X en facteur Xa (7 et 8). *In vitro* elle démarre par l'activation du facteur XII par le contact du plasma avec une surface étrangère comme du verre. *In vivo*, c'est le contact du plasma avec le collagène du vaisseau lésé qui aboutit à l'activation du facteur XII. Celui-ci active à son tour le facteur XI en facteur XIa. Une fois le facteur XI activé, celui-ci va ensuite activer le facteur IX en IXa grâce à la présence de Ca^{2+} et de phospholipides plaquettaires aussi appelés Facteur Plaquettaire (PF). Enfin, le facteur IXa va activer le facteur X grâce à la présence du facteur VIIIa et du Ca^{2+}. Tout comme la voie extrinsèque, on aboutit donc ici à l'activation du facteur X en facteur Xa.



3.2.3. La théorie in vivo de la coagulation

En expliquant la théorie *in vitro*, nous avons jeté les bases de la théorie *in vivo* car comme nous l'avons dit plus haut, les principes de fonctionnement sont les mêmes, et la réalité physiologique est en fait un « mélange » des 2 voies intrinsèque et extrinsèque. (6) En fait, l'initiation de la cascade se fait au niveau de la voie extrinsèque (celle faisant intervenir le facteur tissulaire), tandis que la voie intrinsèque permet simplement l'amplification du processus. Dans cette théorie *in vivo*, le facteur XIIa n'intervient pas, ce qui explique qu'un

déficit de ce facteur n'entraîne pas d'hémorragie. En résumé, le point de départ est donc l'exposition du facteur tissulaire au sang, avec formation du complexe [Facteur tissulaire-Facteur VII], qui active le facteur X en facteur Xa. Ce dernier forme avec le facteur Va, le Facteur plaquettaire (PF) et le Ca^{2+} un complexe, appelé « complexe prothrombinase ». Ce complexe prothrombinase va cliver la molécule de prothrombine (facteur II) pour aboutir à la formation de la thrombine active (facteur IIa). Nous verrons plus tard que la thrombine est la « plaque tournante » de la coagulation, puisqu'elle joue énormément de rôles centraux. En effet, c'est cette thrombine qui va être à l'origine de la boucle d'amplification, puisqu'elle va entraîner l'activation du facteur XI en XIa, mais également l'activation du facteur VIII en VIIIa. Ces deux facteurs ne vous rappellent-ils rien? Il s'agit de deux facteurs de la voie « intrinsèque », dont l'activation aboutit à l'activation du facteur X en Xa. Elle va également permettre l'activation du facteur V en Va. Voici un petit schéma qui résume bien tout cela :

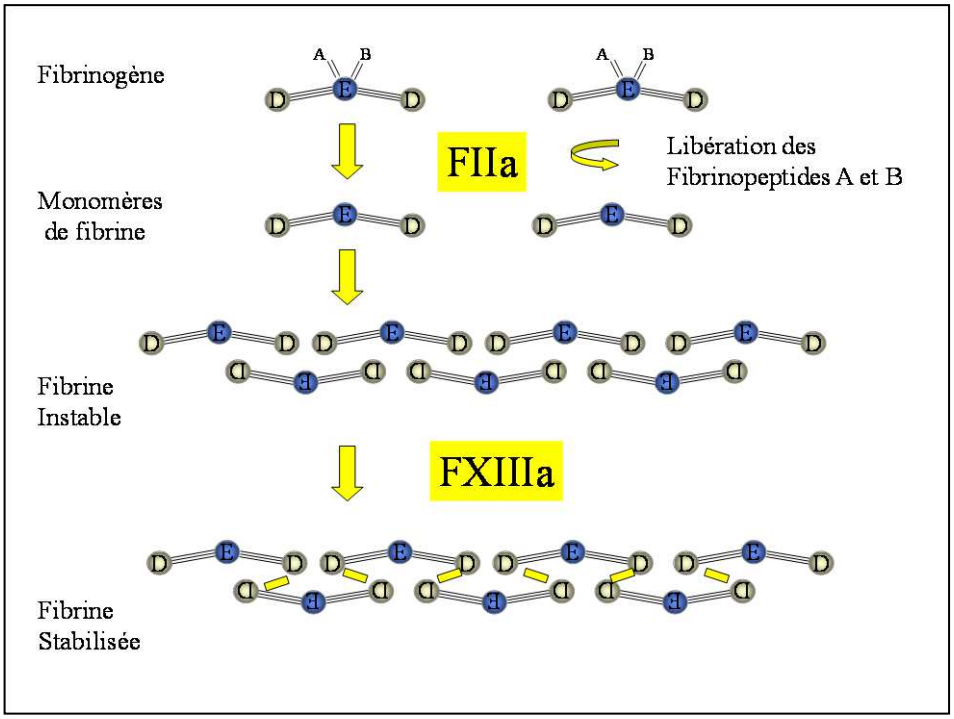


3.2.4. La formation de la fibrine

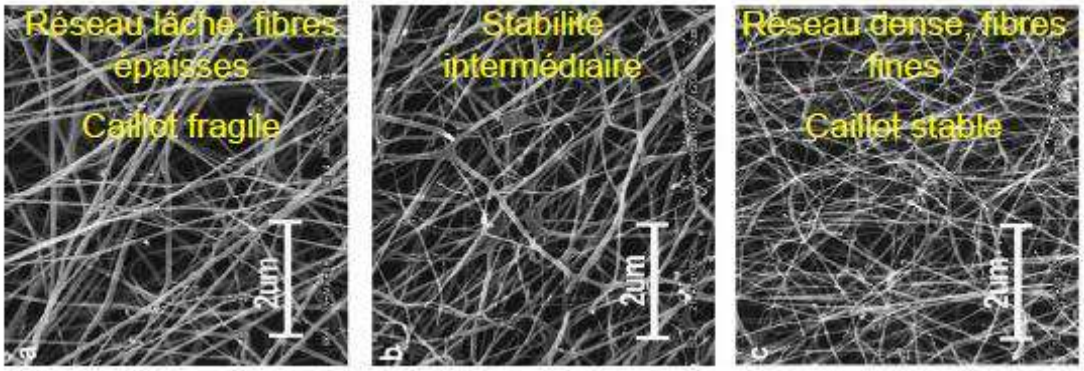
Dès qu'apparaissent des traces de thrombine, le processus de coagulation s'amplifie (3). La thrombine (facteur IIa) casse le fibrinogène en libérant deux petits peptides : fibrinopeptide A et fibrinopeptide B. En perdant le fibrinopeptide A puis le fibrinopeptide B, le fibrinogène devient la fibrine, et la perte de ces deux petits peptides libère les sites de liaison. Spontanément, les monomères de fibrine peuvent maintenant se polymériser et former un premier réseau ou polymère soluble de fibrine. Ce polymère étant instable, il sera stabilisé par un dernier facteur, le facteur XIII (facteur stabilisant la fibrine: FSF). Le facteur XIII crée des liaisons covalentes solides entre ces monomères de fibrine. On a alors formation d'un ***réseau*** de fibrine qui emprisonne les globules rouges et le clou plaquettaire déjà formé lors de l'hémostase primaire : le thrombus rouge définitif est ainsi formé.

Il est à noter qu'outre son action sur le fibrinogène et son action d'amplification, c'est également la thrombine qui à l'aide du Ca^{2+}, va activer le facteur XIII, en XIIIa (FSF).

Le schéma suivant représente ce processus de fibrinoformation (3) :

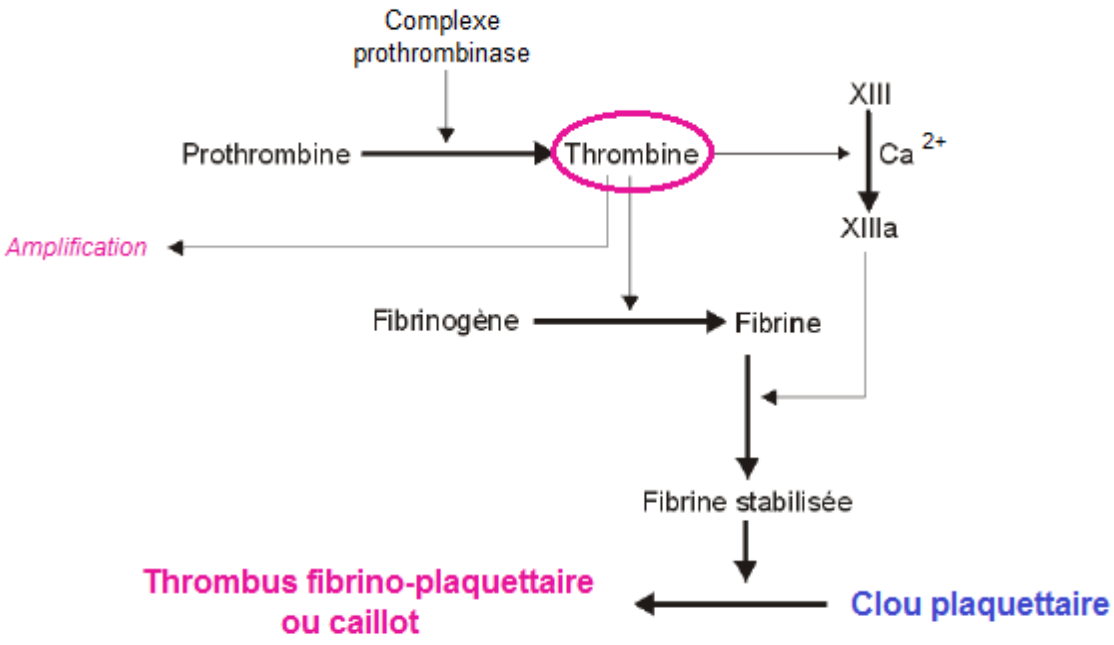


Voici 3 photos prises à l'échelle du µm, montrant des réseaux de fibrine de stabilités diverses (4) :



La stabilité du réseau dépend en fait de la vitesse de génération de la thrombine et de sa concentration, de la concentration en fibrinogène dans le plasma, et de la concentration en facteur XIII, stabilisateur de fibrine.

Et enfin, voici le schéma de la fin de la cascade de la coagulation :



3.2.5. La régulation négative de la coagulation

Le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément (3 et 4). Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, facteur Xa) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. En outre, une fois que ce processus de coagulation est amorcé, il est important qu'il reste limité dans l'espace (au niveau de la brèche vasculaire) et dans le temps. Bien entendu, l'endothélium sain au-delà de la brèche est déjà un premier facteur limitant l'extension spatiale de la coagulation. Mais il existe également des inhibiteurs des facteurs de la coagulation, et voici les 3 principaux : le système de l'antithrombine, le système Protéine C-Protéine S, et le TFPI que l'on connaît déjà (cf 3.2.2).

- L'antithrombine : Elle inhibe principalement le facteur IIa (thrombine), le facteur Xa, mais aussi les facteurs IXa et XIa. Elle sert en fait de « substrat-leurre » à ces différents facteurs, ce qui va aboutir à la formation d'un complexe inactif. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par un produit utilisé en thérapeutique, l'héparine. Les déficits en antithrombine sont des maladies sévères responsables de thromboses à répétition (thromboses veineuses, embolies pulmonaires).
- Le système protéine C-Protéine S : La protéine C (PC) circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine en Protéine C activée (PCa) à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline. La PCa est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, la Protéine S (PS). Les patients présentant un déficit en PC et PS sont donc exposés à un risque de thrombose. Il est intéressant de noter que la PC et la PS sont des facteurs vitamine K dépendants.

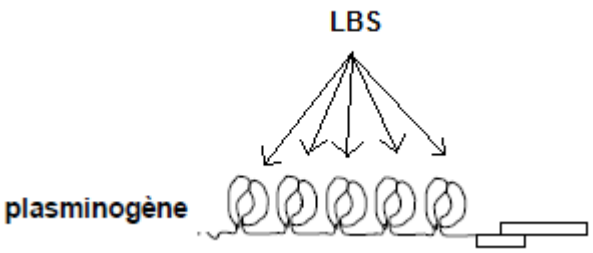
4. La Fibrinolyse

Nous voici enfin à la dernière étape de notre voyage. Tous les éléments que nous avons vus jusqu'à présent concouraient à la réalisation d'un même objectif : la formation d'un thrombus stable pour arrêter l'hémorragie. En revanche, pour la troisième étape, l'objectif est tout autre. La fibrinolyse, comme son nom l'indique, a pour objectif d'empêcher la pérennité et surtout, l'extension du caillot, en « lysant », ou détruisant les polymères de fibrine. Pour cela, elle mettra également en jeu une cascade de réaction enzymatique, qui aboutira à la formation d'une enzyme-clé, la plasmine. Cette enzyme aura pour rôle de transformer la fibrine insoluble en produits de dégradation soluble, ce qui permettra de « dissoudre » le caillot (4). Même si nous ne l'aborderons pas ici, il est à noter que ce système fibrinolytique intervient également dans quantité d'autres processus physiologiques (inflammation, ovulation, formation de métastases dans les cancers).

4.1. Les acteurs en présence

4.1.1. Les éléments moléculaires

- **Le plasminogène :** il s'agit d'une pro-enzyme, qui est synthétisée par le foie (3). Sous l'influence d'activateurs que nous allons décrire ci-après, il va se transformer en plasmine qui pourra ainsi dégrader le caillot de fibrine, mais qui est également capable de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de la coagulation. Son extrémité N-terminale (7) se compose de 5 structures en boucle, ayant une forte affinité pour la lysine. Ces structures sont appelées LBS (Lysine Binding Site), et permettent au plasminogène de se lier à la fibrine et à l' α_2-antiplasmine, car ceux-ci possèdent des groupements lysine.



- **Les activateurs de la plasmine :** il en existe 2 principaux
  - *L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)* **:** il s'agit de l'activateur principal du plasminogène, puisqu'il transforme celui-ci en plasmine (3). Il est synthétisé par la cellule endothéliale qui va par la suite le libérer sur le site du caillot. Il s'agit d'une glycoprotéine spontanément active, mais peu efficace en l'absence de fibrine. En effet, la présence de fibrine accroît jusqu'à 1000 fois l'activation du plasminogène par la t-PA. Le t-PA possède également 2 boucles LBS, lui permettant de se lier à la fibrine.
  - *La pro-urokinase (u-PA)* **:** Elle est synthétisée principalement par les cellules rénales. Elle s'activera en urokinase (forme beaucoup plus active) essentiellement au contact du caillot de fibrine.

- **Les inhibiteurs de la plasmine :** là encore, il en existe 2 types (3) :
  - *l'α_2-antiplasmine* : Il s'agit de l'inhibiteur pur de la plasmine. On ne trouve normalement pas de plasmine libre dans le plasma, car si celle-ci est générée, elle va immédiatement se complexer avec l'antiplasmine.
  - *Le PAI-1* (Plasminogen inhibitor) *et le PAI-2*: (2) Ce ne sont pas des inhibiteurs directs de la plasmine, mais ils vont empêcher sa formation en inhibant les activateurs de la plasmine : principalement le t-PA, et secondairement, l'u-PA. Le PAI-1 se trouve dans le plasma, dans les cellules endothéliales, hépatiques, et dans les plaquettes. Le PAI-2 ne se trouve pas dans le plasma, sauf en cas de grossesse, où il devient le principal inhibiteur de la fibrinolyse. Il inhibe plutôt l'u-PA.

4.1.2. Les éléments cellulaires

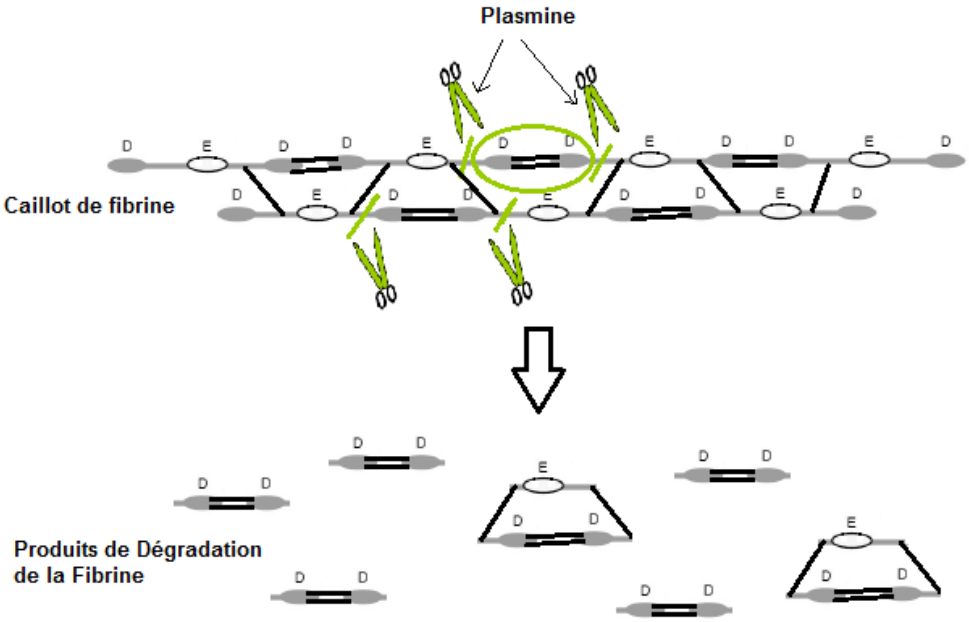
Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui synthétisent des facteurs activateurs (t-PA) ou inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI). Lorsqu'elles sont activées, les cellules endothéliales peuvent également exprimer à leur surface des récepteurs pour le plasminogène ainsi que pour ses activateurs et inhibiteurs. Ainsi le processus de fibrinolyse sera beaucoup plus efficace lorsque des éléments cellulaires sont présents, et qu'ils permettront d'obtenir des concentrations d'activateur ou d'inhibiteur très importantes in situ.

4.2. Le scénario

Dans les conditions « normales », c'est-à-dire, sans brèche vasculaire, le plasminogène circulant est une proenzyme, inactive donc. Le t-PA circule lié à son inhibiteur (le PAI-1), du coup, il est lui aussi inactif. De même, la pro-urokinase (u-PA) circulante est peu active en l'absence de fibrine (3).

Dès que se forment des traces de fibrine, résultat de l'hémostase secondaire, la cellule endothéliale libère du t-PA parfois en quantité très importante. Cette libération est favorisée par l'hypoxie, par la stase, par l'acidose ou par certaines cytokines. Le t-PA a une forte affinité pour la fibrine sur laquelle il va se fixer grâce à ses boucles LBS. L'activation du plasminogène en plasmine par le t-PA se fera donc uniquement sur le caillot de fibrine, et non pas dans le courant plasmatique. De même la présence de fibrine va favoriser l'activation de pro-urokinase en urokinase. Mais là encore, il existe tout un système de régulation, car lorsqu'un excès de plasmine est généré, cette enzyme passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par l'α_2-antiplasmine. Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.

Au niveau du caillot, la plasmine génère des fragments très hétérogènes à partir de la fibrine, appelés PDF (**P**roduits de **D**égradation de la **F**ibrine). Ces fragments de différentes tailles portent tous la structure D-D, d'où le nom de D-Dimères. En effet, on se rappelle que la fibrine est constituée d'un domaine central E, et de 2 domaines latéraux D. Il est donc normal de retrouver ces mêmes structures dans les PDF (Cf schéma ci-dessous). Finalement, ces produits de dégradation solubles passent dans le plasma, avant d'être éliminés.



5. Synthèse

Certes, l'hémostase peut parfois paraître compliquée à comprendre, il n'en reste pas moins que son fonctionnement est fascinant, un chef d'œuvre d'organisation et de précision. Si on devait résumer l'ensemble de l'hémostase, on pourrait dire qu'il y a une dualité entre d'un côté le processus d'hémostase primaire et la coagulation, qui aboutissent à la formation d'un caillot, et d'un autre côté, la fibrinolyse qui tend à le détruire.

En revanche, lorsque certains des acteurs de l'hémostase ne remplissent pas leur rôle, des pathologies de gravité diverses apparaissent (3). Là encore, il y a deux grands types de syndromes pathologiques :

- L'hémorragie, qui peut être due soit à un défaut de l'hémostase primaire (thrombopénie : diminution du taux de plaquettes ; thrombopathie : altération des fonctions plaquettaires), soit à une coagulopathie (absence d'un ou plusieurs facteurs de coagulation), soit à un excès de fibrinolyse (excès d'activation ou défaut d'inhibiteurs).
- La thrombose, qui peut par exemple être due à une activation excessive de la coagulation favorisée par un déficit des inhibiteurs de la coagulation. Théoriquement, les hypofibrinolyses peuvent être aussi responsables de thrombose. Récemment les excès de facteurs de la coagulation notamment de FVIII ont été décrits comme favorisant le risque de thrombose veineuse.

Il est intéressant de constater que des cellules voire des molécules ont une certaine dualité dans l'hémostase: ainsi la cellule endothéliale du vaisseau sanguin participe à l'hémostase primaire par la synthèse de facteur de Willebrand et l'inhibe par la synthèse de prostacycline. Elle peut également activer la coagulation en exprimant à sa surface du Facteur Tissulaire mais peut aussi l'inhiber en exprimant de la thrombomoduline. De même pour la fibrinolyse, elle synthétise un activateur, le t-PA et son inhibiteur: le PAI-1. Cette dualité se retrouve, curieusement, sur certaines molécules, comme par exemple, la thrombine qui est l'enzyme clé de la coagulation: c'est elle qui transforme le fibrinogène en fibrine, et nous l'avons vu aussi, qui amplifie sa propre génération par des boucles de rétro-activation. Et pourtant, à l'opposé, en présence de thrombomoduline, la thrombine active la protéine C et se comporte donc comme un anticoagulant.

Maintenant que nous avons compris comment fonctionnait l'hémostase, que se passe-t-il lorsque le système cardio-vasculaire fonctionne mal, et que le patient présente un risque de thrombose ? Le médecin se trouve la plupart du temps obligé de prescrire des anticoagulants, et nous allons décrire plus particulièrement, la classe ô combien particulière, des anticoagulants oraux.

PARTIE 2 :
LES ANTICOAGULANTS ORAUX

(11) Comme leur nom le suggère, les anticoagulants sont utilisés dans les pathologies thrombotiques (Thrombose Veineuse Profonde ou TVP, Embolie Pulmonaire…), et ce, depuis plus de 60 ans. Ces pathologies sont dues en fait à un déséquilibre dans l'hémostase, provoquant parfois une coagulation spontanée du sang, avec formation de thrombus aux conséquences parfois mortelles. Ces Anticoagulants vont donc avoir pour rôle de réguler ou corriger ce déséquilibre dans l'hémostase, évitant ainsi la formation spontanée de thrombus. Ces molécules se divisent en 2 catégories principales, les anticoagulants injectables (Héparines, fondaparinux…) avec un délai d'action rapide, et les anticoagulants oraux (Antivitamine K (AVK) et Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO)) avec un délai d'action plus lent, mais à l'administration moins contraignante. Ces molécules ont un rapport bénéfice/risque bien connu et sont indispensables, malgré tout, comme nous l'avons évoqué en introduction, elles présentent un risque hémorragique élevé.

Dans le graphe ci-dessous, j'ai voulu représenter les risques auxquels était exposé le patient sous AC (AntiCoagulant) en fonction du dosage du médicament. J'ai utilisé une unité arbitraire pour représenter le dosage de l'anticoagulant, et j'ai considéré que le dosage de 1 correspondait au dosage pour un équilibre optimal. On voit dans ce graphe que l'intervalle thérapeutique est très faible. Effectivement, si l'AC n'est pas assez dosé, les effets thrombotiques de la pathologie ne sont pas compensés, et le risque de thrombose est élevé. A contrario, si l'AC est trop dosé, ses effets anticoagulants prennent le pas sur la pathologie, au point d'entraîner des risques hémorragiques importants pour le patient.

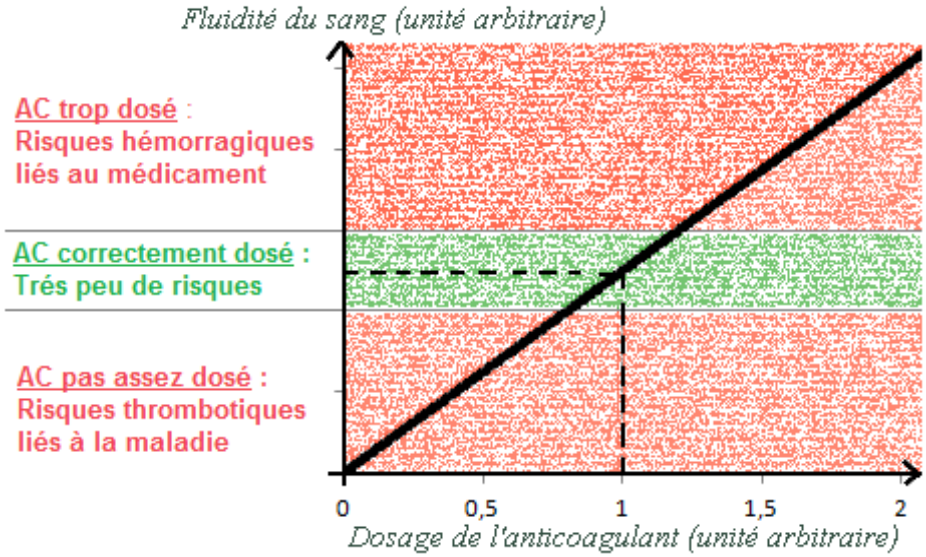


Fig. 1 : Fluidité du sang et risques associés en fonction du dosage en anticoagulant

Comme je l'ai précisé en introduction, nous ne parlerons ici que des anticoagulants oraux. Tout d'abord, je dresserai un « état des lieux du marché » des Anticoagulants, puis je présenterai la première grande famille des anticoagulants oraux : les AVK, avant de parler de la récente famille des NACO. Enfin, je dresserai un bilan de l'arrivée des NACO sur le marché, et donnerai une esquisse de ce que sera peut être l'avenir des Anticoagulants oraux.

1. Quelques Chiffres sur les Anticoagulants Oraux

1.1. Le marché des Anticoagulants

Si le nombre de personnes hospitalisées pour hémorragie sous AVK est important en France, c'est parce que beaucoup de français sont sous anticoagulant oral. En effet, en 2011 on estime que 1,1 millions de français étaient sous AVK ! Les patients sous NACO étaient eux beaucoup moins nombreux, puisqu'on estime qu'ils étaient environ 53 000 (11). Cela s'explique par le fait que les NACO n'aient été introduits que 3 ans auparavant. En revanche, en 2013, on estime que la proportion de patients sous NACO a explosé, pour atteindre plus de 20% des patients sous ACO (13). En effet, selon la CNAM, le nombre de patients sous AVK en 2013 était d'environ 1,013 millions, contre 265 000 sous NACO.

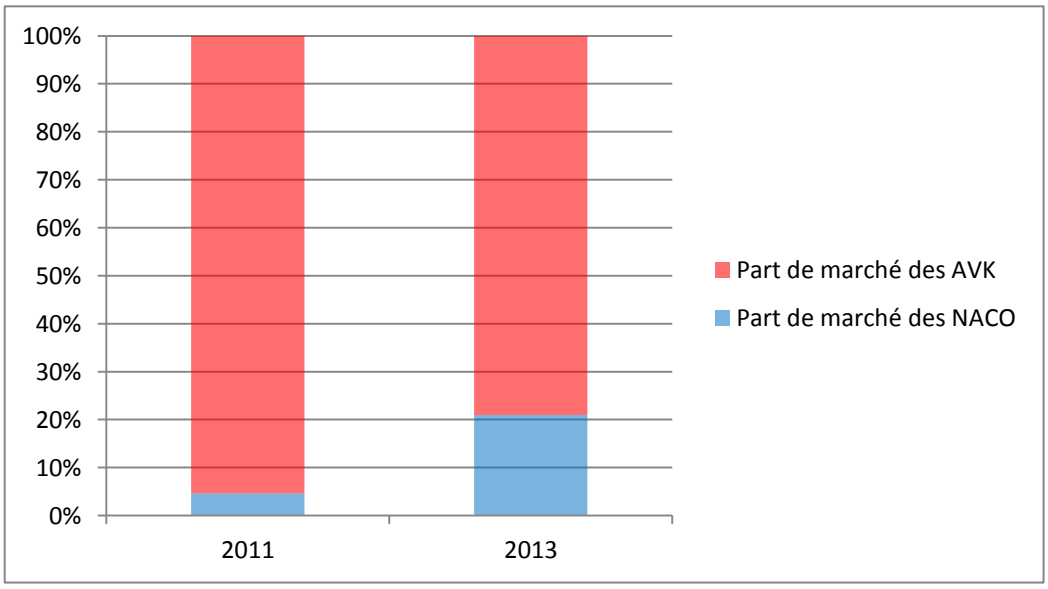


Fig 2 : Distribution des Anticoagulants Oraux prescrits en 2011 et 2013

Cette explosion s'explique par divers points. Déjà, plus le temps passe, plus les médecins commencent à maîtriser la prescription des NACO, et osent s'aventurer hors du classique traitement par AVK. En plus de cela, les indications des NACO s'élargissent avec le temps, donnant ainsi aux médecins plus de possibilités de les prescrire. C'est la raison pour laquelle, on estime qu'en 2013, prés de la moitié des traitements initiés par anticoagulant oral, l'étaient par un NACO. Pour être un peu plus précis, du 1er octobre 2012 au 30 septembre 2013, on estime que 252 000 patients ont initié un traitement par AVK, contre 235 000 par NACO. De même, de janvier à septembre 2013, on estime que 100 000 patients ont vu leur traitement par AVK « switcher » vers un traitement par NACO (13).

En parallèle de cela, le nombre de patients prenant un anticoagulant oral explose. En effet, on estime qu'entre 2000 et 2010, le nombre de boites d'AVK vendues a presque doublé, passant de 7,6 millions à 13,8 millions de boites vendues (11).

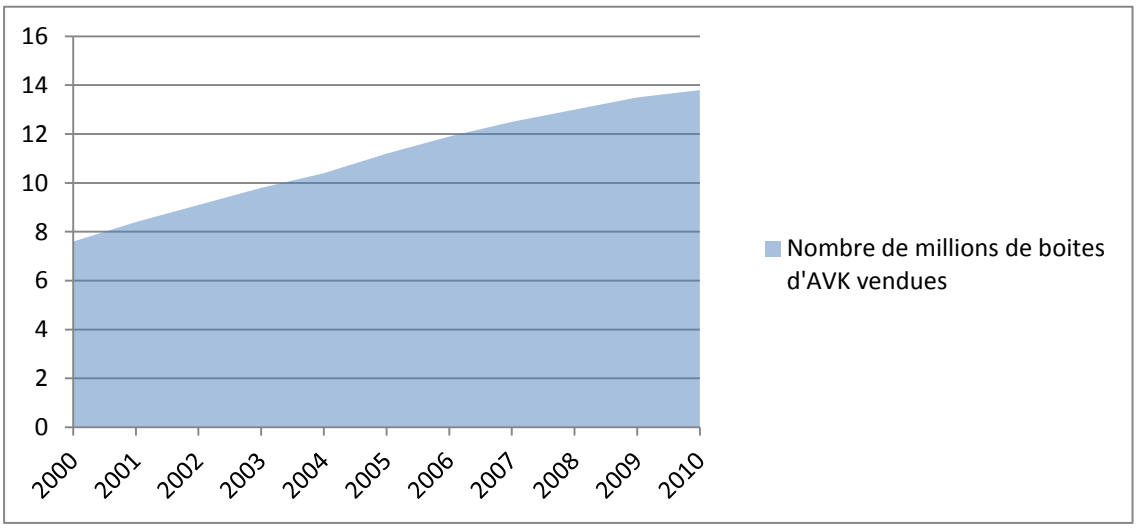


Fig 3 : Nombre de boites d'AVK vendues en France au fil des années

J'ai également voulu savoir comment se répartissaient les patients sous anticoagulants par rapport à leur âge, et comme je le pressentais, en 2011, la moyenne d'âge des patients sous AVK était élevée, puisqu'elle était de 72,5 ans. En revanche, la moyenne d'âge des patients sous NACO était plus faible, puisqu'elle était de 66, 5 ans. Cela peut s'expliquer par le fait que lorsqu'un patient âgé est équilibré sous AVK, et qu'il est habitué à son traitement depuis des années et des années, les médecins ne vont pas prendre le risque de lui changer son traitement, ce qui, en plus des risques qu'un tel switch comporte, risquerait de le perturber dans son observance. En revanche, l'initiation d'un traitement par NACO est fréquente chez

les patients plus jeunes, ce qui fait diminuer la moyenne d'âge des patients sous NACO. Les 2 graphes ci-dessous (figures 4 et 5) illustrent bien ce fait-là. En effet, on voit que plus la tranche d'âge des patients est élevée, plus il y a de patients sous AVK en proportion, tandis qu'on observe une augmentation de la proportion des patients sous NACO jusqu'à la tranche des 65-84 ans, mais on voit que cette proportion diminue chez les plus de 85 ans. Cette dernière observation est surement due au fait qu'après 85 ans, la fonction rénale se dégrade, et les NACO ne sont ainsi plus indiqués. (11)

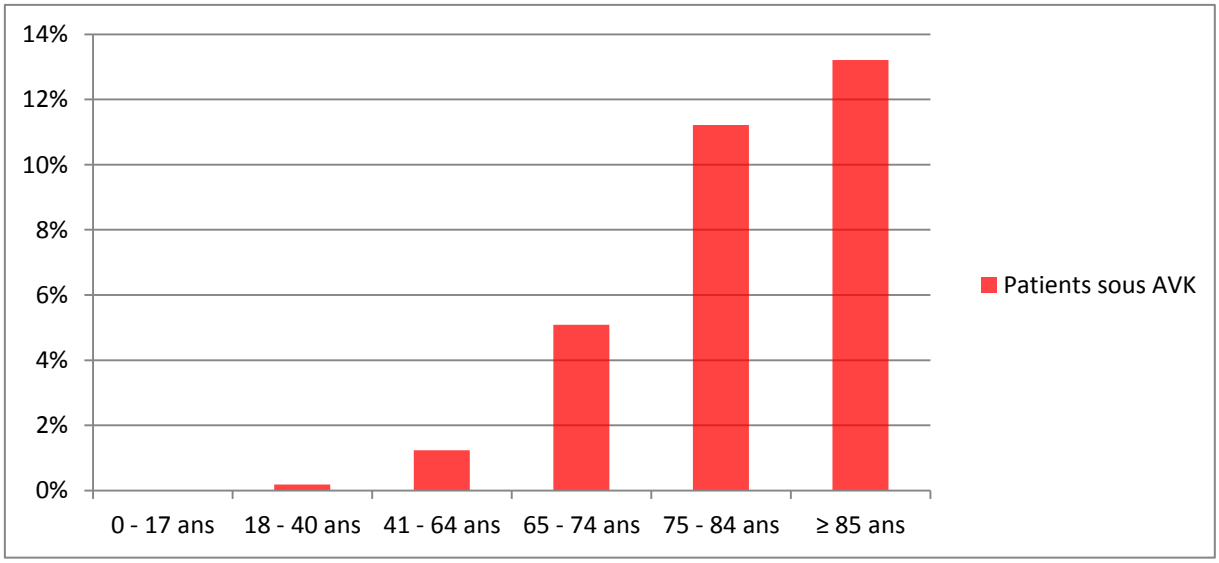


Fig. 4 : Pourcentage des patients sous AVK par rapport à la population totale en fonction de leur âge en 2011

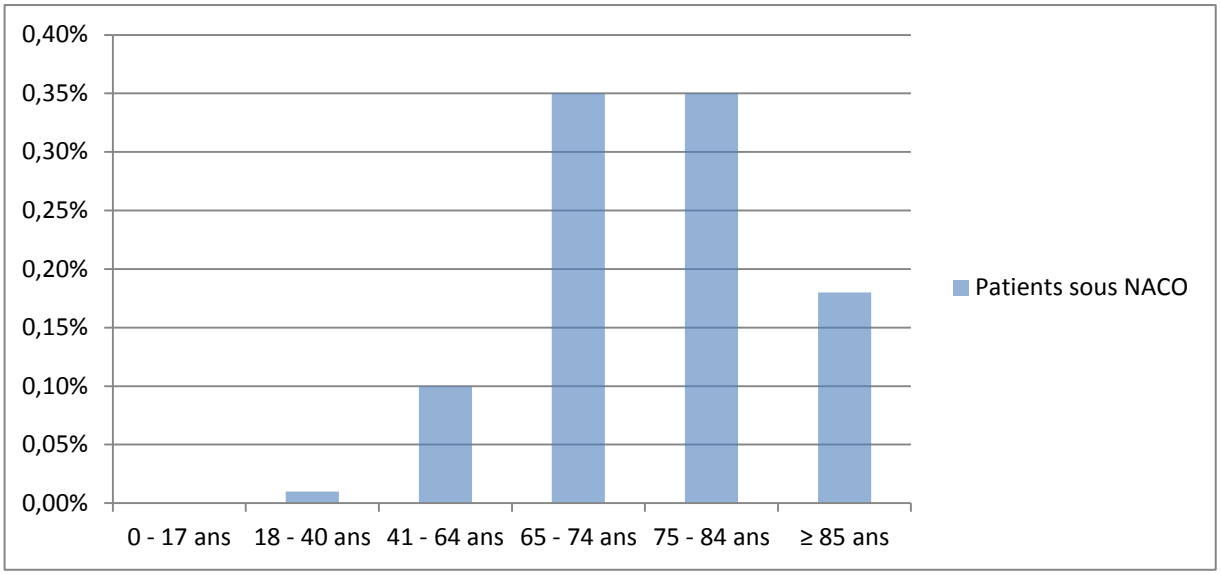


Fig. 5 : Pourcentage des patients sous NACO par rapport à la population totale en fonction de leur âge en 2011

Il est également intéressant de noter qu'en 2013, 55,6% des patients sous AVK et 53,7% des patients sous NACO étaient des hommes. Les hommes sont donc visiblement plus touchés par les pathologies thromboemboliques que les femmes. (13)

Maintenant, si l'on regarde d'un peu plus prés la classe des AVK, on remarque que la fluindione (PREVISCAN®) est la molécule la plus prescrite en France et de loin, avec 81,4% de part de marché des AVK, contre 9,5% pour la warfarine (COUMADINE®) et 9,1% pour l'Acénocoumarol (SINTROM® et MINI-SINTROM®). De plus, le tableau suivant (figure 6) fourni par l'ANSM est très intéressant, il expose des statistiques sur 9 362 bénéficiaires d'AVK. L'ANSM a également montré qu'il était mathématiquement correct d'extrapoler ces chiffres aux 1,1 millions de bénéficiaires d'AVK en 2011. (11)

N = 9 362	ACENOCOUMAROL (n = 855)		FLUINDIONE (n = 7618)		WARFARINE (n = 889)	
	Moyenne (min – max)	Médiane (Q1 – Q3)	Moyenne (min – max)	Médiane (Q1 – Q3)	Moyenne (min – max)	Médiane (Q1 – Q3)
Nombre de délivrances	7,3 (1 – 23)	7 (5 - 10)	7,3 (1 – 50)	7 (5 - 10)	8,2 (1 – 23)	9 (5-11)
Délai entre la première et la dernière délivrance (j)	248 (0 – 362)	297 (189 - 329)	241 (0 – 362)	295 (168 - 328)	231 (0 – 362)	296 (125 - 331)
Délai entre deux délivrances Estimation (j)*	37 (1 – 112)	34 (28 - 44)	35 (1 – 169)	32 (27 - 40)	29 (1 – 91)	28 (24 – 33)
Posologie journalière Estimation (mg/j)*	3.8 (0,4 – 183)	3,1 (2,1 - 4,2)	23,6 (3,6 – 1800)	20,3 (15,6 - 25,8)	6,4 (0,9 – 150)	4,57 (3,2 - 7,3)

* Pour les sujets ayant eu au moins deux délivrances

Fig. 6 : Statistiques sur les bénéficiaires ayant reçu au moins une délivrance d'un seul AVK en 2011

Quelles informations peut-on tirer de ce tableau ?

Déjà que les posologies semblent être cohérentes avec les préconisations des autorités de santé, ce qui est un bon point. Mais ce qu'il est surtout intéressant de noter, c'est que les patients sont pour la plupart traités au long cours. En effet, la médiane du délai entre la première et la dernière délivrance annuelle est proche de 300 jours. Les patients sont donc pour la grande majorité traités tout au long de l'année, et on peut même considérer que la plupart d'entre eux prendront ce traitement à vie. Les risques que le traitement devienne mal équilibré sont donc perpétuels, ce qui explique en partie ces chiffres monstrueux d'accidents iatrogènes.

Mais ces chiffres sur les accidents iatrogènes sont également expliqués par le fait que, toujours selon l'ANSM, le temps passé dans la zone thérapeutique par un patient sous AVK n'excède jamais plus de 65% ! Autrement dit, pendant un tiers du temps, le patient est soit

trop anticoagulé (avec les risques hémorragiques que cela comporte), soit pas assez (risques thrombotiques).

Pour me faire une idée un peu plus concrète des risques encourus, je me suis permis de faire quelques conjectures. En voici le raisonnement : en 2013, il y avait plus de 1 millions de patients sous AVK, et environ 58,6% d'entres eux avaient plus de 75 ans. Cela fait environ 600 000 patients de plus de 75 ans sous AVK, et on peut considérer que ces patients-là prendront leur traitement à vie. Sachant que, selon la *worldbank*, l'espérance de vie moyenne d'un français est de 81,67 ans, cela veut dire que ces patients prendront leur traitement par AVK pendant 6,67 ans en moyenne. Or, comme ceux-ci seront pendant plus de 35 % du temps hors de la zone thérapeutique, cela veut dire que chacun d'entre eux passera *en moyenne* presque 2,5 ans avec un INR (International Normalized ratio) hors de la zone cible ! Et cela n'est qu'une conjecture que j'ai pu calculer en me basant sur des données minimalistes, mais j'ai bien peur que la réalité soit encore pire que cette conjecture. De plus, il s'agissait d'une moyenne, cela veut donc dire qu'une bonne partie des patients passeront plus de temps encore hors de l'INR cible.

Une autre façon d'interpréter ces chiffres, serait de dire qu'avec 1 million de patients sous AVK en 2013, et un temps de 35% passé hors de la zone cible, l'on aurait eu 350 000 « années-patient » de passées hors de l'INR cible en 2013! Ce chiffre fait froid dans le dos, et j'ai envie de dire que finalement, d'une façon relative, les 17 000 hospitalisations annuelles pour cause d'accident hémorragique sous AVK sont peut-être un moindre mal, car ce chiffre pourrait être beaucoup plus important que cela.

1.2. Les anticoagulants oraux et les professionnels de santé

1.2.1. Les médecins :

Maintenant, qu'en est-il du comportement des prescripteurs vis-à-vis de l'initiation d'un traitement par anticoagulant oral ?

Une étude menée par la CNAM (13) a montré que des progrès pouvaient être faits pour une prescription pertinente des NACO. Enfin, cette étude montre qu'au dernier trimestre 2012, 15% des patients sous NACO suivaient en parallèle un traitement par anti-agrégant plaquettaire. Or, les anti-agrégants plaquettaires augmentent le risque de saignement, et dans ce cas, seule la prescription d'AVK permet une mesure précise du degré d'anticoagulation

obtenu, et permet de disposer d'un antidote si nécessaire. De plus, 21% des patients traités par un NACO sont également sous amiodarone. Or, contrairement aux AVK, les NACO interagissent avec l'amiodarone. Dans ces 2 cas, une prescription d'AVK aurait donc été plus judicieuse. De plus, les NACO ayant une élimination rénale, il est important de surveiller la fonction rénale des patients. Or, l'étude a montré que sur le dernier trimestre 2012, près de 10% des patients débutant un traitement par NACO étaient des patients de 80 ans et plus, et sans surveillance de leur fonction rénale.

Enfin, toujours lors du dernier trimestre 2012, on estimait que 5 à 10% des prescriptions de NACO correspondaient à des indications non validées, et parfois dangereuses.

1.2.2. Les pharmaciens :

Mais nous savons tous qu'en plus du médecin, le pharmacien d'officine a un rôle important, pour ne pas dire primordial à jouer. Alors qu'en est-il réellement des pratiques du pharmacien lors de la délivrance d'anticoagulants oraux ? Avons-nous des progrès à faire ? (14) C'est ce qu'a voulu savoir l'AFPM (Association de formation continue des pharmaciens de Midi-Pyrénées) en 2009. Lors d'une soirée de formation, cette association a remis aux pharmaciens un questionnaire sur leurs pratiques officinales. Une centaine de questionnaires ont été remplis et remis. Les résultats montraient que lors de la délivrance d'AVK, 82% des pharmaciens donnent des conseils en cas d'association avec d'autres médicaments, 68% d'entre eux donnent des conseils en cas de soins dentaires ou de gestes chirurgicaux, et 48% donnent des conseils hygiéno-diététiques. Dans 63% des cas, le patient est interrogé sur l'existence d'autres traitements, et dans 59% des cas, sur les résultats du dernier INR. Finalement, cette étude a également montré que 12% des pharmaciens ne distribuent pas le carnet de suivi.

Ces chiffres de 2009 me donnent une impression mitigée. On voit que même si les chiffres ne sont pas catastrophiques, il est encore possible d'améliorer notre conseil associé à la délivrance d'AVK. Malgré tout, avec l'arrivée des entretiens pharmaceutiques en 2013, je pense que les pharmaciens se sont dans l'ensemble mobilisés pour optimiser leur suivi des patients sous AVK, et que si l'on refaisait cette étude aujourd'hui, les résultats seraient meilleurs.

Ces chiffres nous ont permis d'avoir une idée du poids des anticoagulants oraux dans la médecine d'aujourd'hui. Mais il est temps maintenant de rentrer dans le vif du sujet, et d'expliquer ce que sont réellement ces médicaments, comment ils fonctionnent, quels sont leurs risques et comment se prémunir de ces risques…

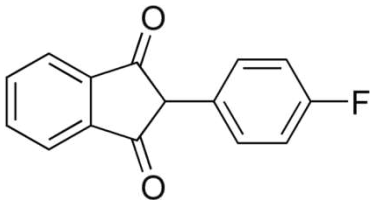
2. Les Antivitamine K (AVK)

(11) Les Antivitamine K sont utilisés depuis plus de 60 ans dans les pathologies thrombotiques. Il est évident que leur présence sur le marché est justifié par un rapport bénéfice/risque favorable, malgré tout, comme nous l'avons évoqué plus haut, ces molécules ont un risque hémorragique élevé, et difficile à maîtriser. Nous allons donc essayer de comprendre pourquoi ce risque hémorragique est si difficile à maîtriser, et quels moyens sont mis en œuvre pour surveiller ces risques-là.

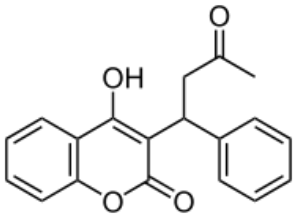
2.1. Les molécules

Le marché français propose aujourd'hui 3 molécules d'AVK réparties en 2 familles :

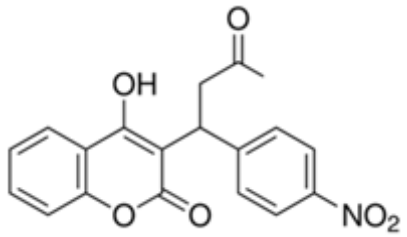
- Les coumariniques avec 2 molécules : l'Acénocoumarol et la Warfarine
- Un dérivé de l'indanedione : la Fluindione



Fluindione



Warfarine



Acénocoumarol

Le tableau suivant résume les principales caractéristiques de ces molécules :

Nom de fantaisie	DCI	Durée d'action	Délai d'action	Dosage	Liste
PREVISCAN®	Fluindione	3-4j	36-72h	20 mg	I
COUMADINE®	Warfarine	4j	36-72h	2 ou 5 mg	I
SINTROM®	Acénocoumarol	2-4j	24-48h	4 mg	I
MINI-SINTROM®	Acénocoumarol	2-4j	24-48h	1 mg	I

On peut constater que seule la fluindione possède un seul dosage, il s'agit d'un comprimé de 20 mg quadrisécable. L'ajustement du traitement entraîne donc parfois des posologies compliquées pour le patient, car il n'est pas rare qu'il doive couper le comprimé en 4, et en prendre parfois ¾ de comprimés (15 mg) ou 1 comprimé plus ¼ (25 mg). Parfois même les posologies peuvent être différentes en fonction des jours (exemple : un jour 1 comprimé entier (20 mg), le lendemain ¾ de comprimé (15 mg)…). On comprend que cela ne facilite pas la tâche du patient, et ne favorise pas une bonne observance. En revanche, la Warfarine (comprimé sécable) et l'Acénocoumarol (comprimé quadrisécable pour le SINTROM®) possèdent chacun 2 dosages, ce qui permet peut-être un ajustement plus fin de la posologie, une prise plus facile et plus stable d'un jour sur l'autre, ce qui favorise peut-être l'observance.

Il est également à noter que la Fluindione est une molécule uniquement délivrée en France. Il est donc important de le spécifier aux patients qui sont amenés à voyager hors de nos frontières pour qu'ils fassent des réserves suffisantes de PREVISCAN® le temps de leur séjour.

2.2. Mode d'action - Pharmacodynamie

Dans des conditions physiologiques, la Vitamine K est réduite au niveau des hépatocytes (15). C'est cette Vitamine K réduite qui permettra la carboxylation du domaine « Gla » des facteurs II, VII, IX et X et des protéines C et S, et donc leur activation. Les AVK vont tout simplement empêcher la réduction de la vitamine K, et donc par voie de conséquence, l'activation des facteurs Vitamine K dépendants. Les AVK n'ont aucune incidence sur les facteurs ayant déjà été carboxylés. En revanche, ils empêcheront la carboxylation des facteurs II, VII, IX et X néo-formés, et ceux-ci ne pourront ainsi jamais s'activer. On comprend donc pourquoi les AVK ont un long délai d'action, car il faut tout simplement attendre que les anciens facteurs déjà carboxylés soient éliminés pour que le manque de facteur II, VII, IX et X activés se fasse sentir dans la cascade de la coagulation.

2.3. Pharmacocinétique

Le métabolisme des 3 molécules est différent, notamment au niveau de leur demi-vie : 8 heures pour l'Acénocoumarol (demi-vie courte) contre 31 heures pour la Fluindione et 35 à 45 heures pour la Warfarine (demi-vie longue) (16). Ces différences expliquent pourquoi on préfère prescrire la Warfarine et la Fluindione, car elles permettent une meilleure stabilité et une seule prise quotidienne (contre parfois 2 pour l'acénocoumarol). Leur élimination est urinaire, sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé. Comme précisé dans le tableau de la page précédente, leur action persiste encore de 2 à 4 jours en fonction des molécules après l'arrêt du traitement. En revanche, leur délai d'action, et surtout, l'obtention d'un état d'équilibre nécessite plusieurs jours. C'est la raison pour laquelle ils ne seront pas utilisés en curatif pour les thromboses aigües. Le délai d'action est expliqué par le fait qu'ils n'agissent pas sur les facteurs déjà existants, mais sur la synthèse des prochains facteurs Vitamine K-dépendants. En effet, la demi-vie des facteurs Vitamine K-dépendants varie de 6 heures (facteur VII et Protéine C) à 2-3 jours (facteurs II et X). Les premiers facteurs qui verront leur activité diminuer sont donc ceux ayant une courte demi-vie, tandis que les derniers facteurs affectés par la prise d'AVK sont bien sur ceux ayant une demi-vie longue, et cela peut prendre plusieurs jours.

2.4. Indications

Les AVK possèdent tous les mêmes indications, et on en compte 3 (15):

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (Fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène…, en relais de l'héparine
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine.

On remarque rapidement que la plupart des indications des AVK concernent la *prévention* des complications et des récidives d'évènements thrombogènes. Il existe seulement 2 indications pour lesquelles ils seront prescrits en *curatif* en relais de l'héparine, il s'agit des TVP et des EP.

Il est également à noter que la prescription d'AVK doit tenir compte du contexte médico-social, de l'âge et des fonctions cognitives du patient. Une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque est également indispensable tout au long du traitement pour diminuer le risque de survenue de tout évènement hémorragique.

2.5. Effets indésirables

(15) Il est bien évident que les risques les plus importants des AVK sont les hémorragies. Il peut s'agir d'hémorragies graves comme les hémorragies intracérébrales, l'hématome du psoas, les hémorragies intra-abdominales et les hémorragies intra-articulaires. Il peut également s'agir d'hémorragies bénignes comme les hématomes, les épistaxis ou la gingivorragie.

(11) Le deuxième type d'effet indésirable le plus fréquent (même s'il reste rare), correspond à des réactions immunoallergiques. Ainsi les coumariniques (warfarine et acénocoumarol) peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques comme de l'urticaire ou du prurit, réversibles après l'arrêt du traitement. Très rarement, des cas de vascularite et d'atteinte hépatique ont été décrits. En revanche, la fluindione peut induire des manifestations

d'hypersensibilité plus diverses (œdème local, de Quincke, prurit, eczéma, insuffisance rénale, augmentation des transaminases…).

2.6. Contre-indications physiologiques

On compte 2 contre-indications physiologiques pour tous les AVK, et 2 de plus pour la Fluindione :

- La classique hypersensibilité au médicament
- L'insuffisance hépatique sévère
- L'allaitement (Fluindione)
- Allergie au blé (Fluindione)

En plus de ces contre-indications absolues, il existe certaines situations à risques pour lesquelles un traitement par AVK ne doit être utilisé qu'en dernier recours : HTA maligne, AVC récent, grossesse (surtout 1° trimestre et 15 derniers jours)…

En ce qui concerne les contre-indications médicamenteuses, j'ai choisi de les traiter dans le paragraphe suivant sur les interactions médicamenteuses.

2.7. Interactions médicamenteuses

On compte beaucoup d'interactions médicamenteuses avec les AVK, je ne mentionnerai donc que les plus graves et les plus courantes (11).

2.7.1. Les Contre-indications

Comme nous l'avons beaucoup souligné plus haut, la prise des AVK entraîne des risques hémorragiques. On comprend donc que les médicaments contre-indiqués avec les AVK sont ceux qui vont majorer ce risque hémorragique. On trouve donc :

- L'aspirine à des doses anti-inflammatoires (≥ 1g par prise et/ou ≥ 3g/jour). Si le patient a des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, l'aspirine est contre-indiqué quelque soit sa posologie. Cette contre-indication résulte de la composante antiagrégante de l'aspirine, mais également de l'agression de la muqueuse gastrique aux doses anti-inflammatoires.
- La phénylbutazone (retiré du marché en 2011), qui est un AINS pyrazolé.

- Le miconazole, un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4, potentialise les effets des AVK, ce qui augmente les risques hémorragiques.
- Le millepertuis, est lui, un inducteur enzymatique. Il diminue les concentrations plasmatiques en AVK, et donc son efficacité.

2.7.2. Les Associations Déconseillées

Ce sont des médicaments qu'il est fortement recommandé de ne pas prendre avec un traitement AVK. En revanche, si l'association ne peut être évitée, l'INR devra être très régulièrement contrôlé, et la posologie de l'AVK devra être adaptée tout au long du traitement par la deuxième molécule, et après son arrêt.

Les molécules concernées sont :

- Les AINS par majoration du risque hémorragique
- L'aspirine aux doses antalgiques (>500 mg/prise et/ou <3g/jour)
- Le sulfaméthoxazole, le 5-fluorouracile et la noscapine, qui augmentent l'effet de l'AVK.

2.7.3. Les Précautions d'emploi

Cette catégorie regroupe tous les médicaments qui vont relativement augmenter ou réduire l'effet des AVK, mais pas au point de voir leur utilisation contre-indiquée. Malgré tout, leur utilisation ne sera pas anodine, et il sera essentiel de surveiller l'INR et d'adapter la posologie de l'AVK si besoin. La liste qui suit n'est pas exhaustive mais contient les médicaments qui, à mon sens, se retrouvent le plus souvent sur les ordonnances :

- Les médicaments augmentant l'effet des AVK : Glucocorticoïdes, HBPM, ISRS, certains antifongiques (éconazole…), certains antibiotiques, proguanil, amiodarone, statines et fibrates, paracétamol (≥4g/jour), tramadol…
- Les médicaments diminuant l'effet des AVK : Certains anticonvulsivants (Carbamazépine…), certains anti-infectieux (rifampicine, éfavirenz, griséofulvine, ritonavir…), certains immunosuppresseurs (Azathioprine…), aprépitant…

On voit aisément que beaucoup de molécules sont concernées par les interactions médicamenteuses avec les AVK. On comprend donc que le pharmacien doit être on ne peut plus vigilant lorsqu'il dispense une ordonnance à un patient sous AVK.

2.8. Suivi biologique

Qui dit traitement à marge thérapeutique étroite, dit forcément surveillance biologique, et les AVK ne dérogent pas à cette règle. En effet, il a fallu trouver un moyen, ou un outil biologique qui nous permettrait d'évaluer régulièrement l'efficacité du traitement par AVK, et qui nous permettrait de savoir si les risques encourus n'étaient pas trop importants. C'est dans ce but qu'est apparu l'INR, sigle d'International Normalized Ratio.

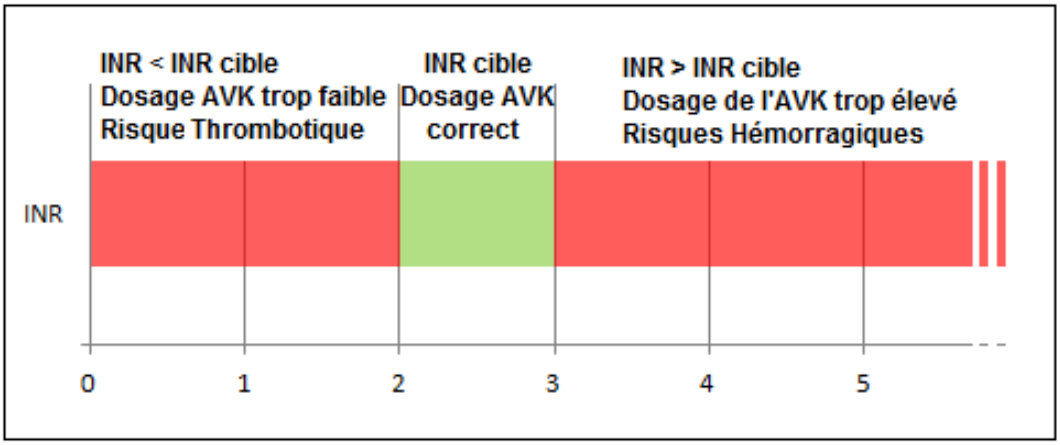
Cet INR se calcule sur la base du Temps de Quick (Temps de coagulation) du patient grâce à la formule (17) :

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Temps de Quick du patient}}{\text{Temps de Quick témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

La puissance ISI (International Sensivity Index) a une valeur qui dépend du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser les Temps de Quick. Etant donné que le réactif a une incidence sur le Temps de Quick trouvé, on comprend qu'il fallait trouver une formule qui corrigeait les différences d'INR en fonction du réactif. C'est ce que permet de faire la puissance ISI (17)

L'INR d'un sujet normal ne prenant pas d'anticoagulant est ≤1,2. On comprend simplement à l'aide de la formule que plus le patient est anticoagulé, plus le temps de Quick du patient augmente, donc plus l'INR est élevé. Inversement, moins le patient est anticoagulé, plus l'INR est faible.

Ainsi pour un INR cible de 2 à 3 par exemple, les risques encourus en fonction de l'INR seront ceux-ci :



(16) Dans la plupart des indications, l'INR cible est de 2,5 (on accepte un intervalle de 2 à 3). Seules 3 indications ont un INR cible de 3,75 (intervalle de 3 à 4,5) :

- Prévention des complications thromboemboliques suite à la pose de certaines prothèses mécaniques (mitrale…)
- Valvulopathie mitrale associée à certains facteurs de complication (dilatation de l'oreillette gauche…)
- Syndrome des antiphospholipides

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 traduit un risque accru d'hémorragie.

(15) Avant l'initialisation du traitement, il est recommandé de faire un contrôle de l'INR pour déceler d'éventuels troubles de la coagulation, et ainsi adapter la posologie initiale de l'AVK. Les contrôles doivent ensuite respecter un rythme préconisé par les autorités de santé :

- Le premier contrôle doit s'effectuer le matin du 4° jour de prise. Si lors de ce contrôle, l'INR est supérieur à 2, cela annonce un surdosage, et la posologie de l'AVK doit être réduite.
- Le deuxième contrôle doit se faire entre 3 et 6 jours après le 1° contrôle, en fonction des résultats de celui-ci.
- Les contrôles suivants doivent se faire 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR dans le zone cible.
- Lorsque l'INR est stabilisé, les espacements de contrôle augmentent progressivement, jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois.

De même, lors d'un changement de posologie, les contrôles doivent être rapprochés jusqu'à stabilisation de l'INR.

(16) L'INR permet également de savoir la conduite à tenir en cas de surdosage en AVK. Par exemple, si l'INR cible est de 2,5 (fenêtre comprise entre 2 et 3), voici les mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré :

INR mesuré	Recommandations
<4	Pas de saut de prise Pas d'apport en vitamine K
4≤INR<6	Saut d'une prise Pas d'apport en vitamine K
6≤INR<10	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
≥10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale

Dans tous les cas, l'INR doit être étroitement surveillé jusqu'à sa régularisation, et les causes de ces surdosages doivent être identifiées.

A la lecture de ce tableau, on comprend également que les AVK possèdent un antidote : la vitamine K. Cet antidote peut être utilisé en cas de surdosage, mais il peut également être utilisé en cas d'opération d'urgence pour limiter les saignements trop abondants. Malgré tout, dans ce cas de figure d'urgence, il est important de garder présent à l'esprit que le délai d'action de la vitamine K est de plusieurs heures, le temps que les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants soient à nouveau synthétisés.

2.9. Conseils à prodiguer aux patients

Etant donnés tous les risques inhérents à la prise d'un traitement par AVK, le pharmacien, en tant qu'acteur de santé de proximité, a le devoir de prodiguer des conseils favorisant le bon déroulement du traitement. Dans un esprit de logique, j'ai choisi de développer tous ces conseils dans la troisième partie traitant des entretiens pharmaceutiques. Malgré tout, il va de soit qu'il ne faut pas attendre un entretien pharmaceutique pour prodiguer tous ces conseils aux patients. En effet, il est impératif de conseiller le patient lors de la première délivrance d'un AVK, mais il est également important de régulièrement faire le point avec lui pour à la fois s'assurer du bon déroulement du traitement, et lui rappeler certains principes de base nécessaires à la réussite du traitement.

2.10. Initiation du traitement

(16) Il est évident que l'initiation d'un traitement par AVK ne doit pas être prise à la légère. Avant de prendre une telle décision, le médecin doit examiner toutes les contre-indications éventuelles et évaluer le risque thromboembolique dépendant du patient et de la pathologie en cause. C'est une fois qu'il aura toutes ces données qu'il pourra estimer le rapport bénéfice/risque et décider s'il introduit un traitement par AVK ou non.

3. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Les NACO sont de toutes nouvelles molécules, apparues sur le marché depuis maintenant un peu plus de 5 ans. Ils ont été mis sur le marché dans l'espoir qu'ils présentent beaucoup moins de risques hémorragiques que les AVK, avec également un suivi biologique de routine nul, et qu'à terme, ils supplantent ces anciens médicaments. Mais 5 ans après leur introduction sur le marché, qu'en est-il réellement ? Ont-ils tenus toutes leurs promesses ?

(12) Depuis plusieurs mois, l'ANSM, la CNAMTS et la HAS sont sur le pied de guerre pour renforcer l'utilisation des NACO, car il s'avère que leur mésusage a entrainé bon nombre d'accidents iatrogènes partout en France. Ainsi, les NACO sont suivis dans le cadre d'un Plan de Gestion de Risque au niveau européen, comportant des études de cohortes visant à évaluer la sécurité d'emploi en pratique courante, ainsi que la diffusion de documents d'information (11). Les chiffres évoqués dans la partie « I) Quelques chiffres sur les Anticoagulants Oraux » reflètent bien que leur mésusage est encore trop courant (Indications et CI non respectées). Si l'ANSM rappelle qu'à ce jour, le rapport bénéfice/risque de ces molécules n'est pas remis en cause, il n'en demeure pas moins que les professionnels de santé doivent être très vigilants à leur utilisation, et doivent absolument respecter les préconisations de la HAS. Les patients les plus sujets aux risques hémorragiques sont bien évidemment les personnes âgées avec une fonction rénale diminuée, et les personnes bénéficiant de co-prescriptions comme les antiagrégants.

Voyons maintenant un peu plus en détail ce que sont ces nouveaux médicaments et comment ils fonctionnent.

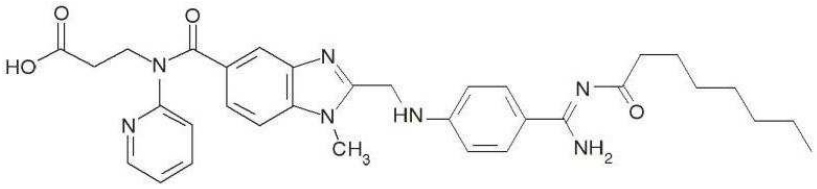
3.1. Les molécules

Depuis 2008, 3 molécules sont apparues sur le marché, réparties en 2 familles correspondant à leur mode d'action :

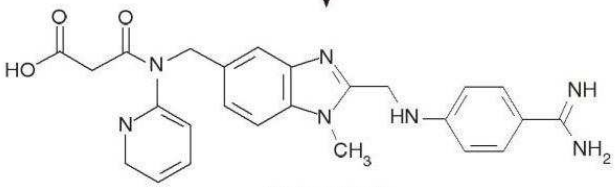
- Un inhibiteur de la thrombine (facteur IIa) : Le Dabigatran
- Les inhibiteurs du facteur Xa : Le Rivaroxaban et l'Apixaban

(11) Il s'agit de molécules qui, à la différence des AVK, inhibent directement ces facteurs de la coagulation. Voici donc les différentes spécialités disponibles et leurs dosages :

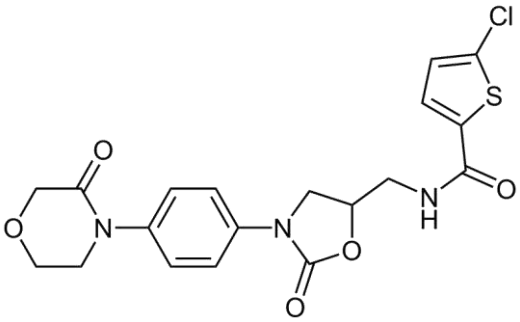
Nom de fantaisie	DCI	Dosage	Liste
PRADAXA®	Dabigatran	75, 110 ou 150 mg	I
XARELTO®	Rivaroxaban	2,5, 10, 15 ou 20 mg	I
ELIQUIS®	Apixaban	2,5 ou 5 mg	I



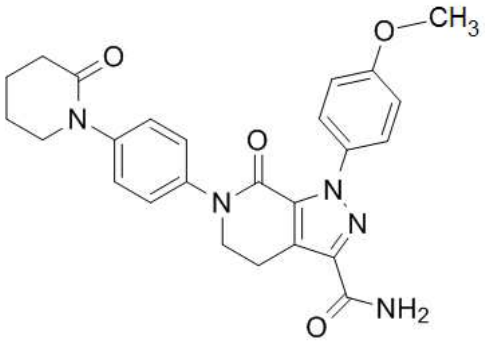
Dabigatran etexilate



Dabigatran



Rivaroxaban



Apixaban

3.2. Mode d'action - Pharmacodynamie

- (15) Le dabigatran est donc un anti IIa, c'est-à-dire un inhibiteur direct, puissant et réversible de la thrombine. (18) Celui-ci se lie à la thrombine par l'intermédiaire d'interactions hydrophobes entre le cycle pipéridine et le site actif de la thrombine. Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, la thrombine joue un rôle clé dans la cascade de la coagulation puisqu'elle permet la conversion du fibrinogène en fibrine. Son inhibition par le dabigatran empêche donc la formation de caillot, d'autant que le dabigatran se lie aussi bien à la thrombine libre qu'à la thrombine liée à la fibrine, ce qui permet une inhibition efficace de la coagulation.
- (15) Les « xabans » sont eux des inhibiteurs directs et hautement sélectifs du facteur Xa. Or le facteur Xa est une enzyme nécessaire à la formation de la thrombine, donc sans facteur Xa, pas de conversion du thrombinogène en thrombine, et donc pas de formation de fibrine, ni de thrombus.

3.3. Pharmacocinétique

(18) Le dabigatran est un zwitterion, c'est-à-dire qu'il possède à la fois une charge positive et négative, ce qui diminue fortement son absorption par voie orale. C'est pourquoi celui-ci est administré sous forme de prodrogue, le dabigatran etexilate, qui est rapidement métabolisé par des carboxyestérases en dabigatran dans l'organisme. De plus, le dabigatran a une demi-vie de 14 heures environ chez un sujet ayant une fonction rénale normale, l'apixaban a lui une demi-vie de 12 heures environ, et le rivaroxaban 7 heures environ. L'élimination de ces 3 molécules est rénale, surtout pour le dabigatran qui est éliminé à 80% par voie rénale, contre 25 à 30% pour les anti Xa (10). C'est pourquoi une insuffisance rénale augmente la demi-vie d'élimination, et donc prolonge l'action de la molécule dans

l'organisme, ce qui augmente également le risque d'hémorragie. Cela explique pourquoi la prescription de ces molécules doit être accompagnée d'une grande surveillance chez les personnes âgées.

3.4. Indications

(15) La particularité de ces molécules est que l'indication varie en fonction de leur dosage. De plus, année après année, les indications se sont élargies, et il est possible que d'autres indications encore soient ajoutées dans les années à venir. Pour plus de clarté, j'ai décidé de résumer ces indications dans le tableau suivant :

	Dabigatran 75 mg	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban 2,5 mg	Rivaroxaban 10 mg	Rivaroxaban 15 mg	Rivaroxaban 20 mg	Apixaban 2,5 mg	Apixaban 5 mg
Prévention des évènements thromboembolique après pose de prothèse totale de hanche ou de genou	x	x			x			x	
Prévention des AVC et Embolie systémiques chez les patients ayant une FA non valvulaire associée à des facteurs de risque		x	x			x	x	x	x
Prévention des évènements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu				x					
Traitement des TVP (Thromboses veineuses profondes) et des Embolies pulmonaires et prévention de leur récidive						x	x		

On voit que contrairement aux AVK pour lesquels l'AMM décrit des indications larges, celles des NACO sont beaucoup plus précises et concernent des situations bien déterminées.

3.5. Effets indésirables

(11) Tout comme les AVK, les risques les plus importants sont les hémorragies, qui peuvent aller du petit épistaxis, à l'hémorragie sévère voire mortelle. Les autorités de santé attirent l'attention sur le fait que certaines situations sont susceptibles de majorer ce risque comme l'âge important, l'insuffisance rénale, les pathologies associées à un risque

hémorragique accru… Selon une étude, des hémorragies surviennent chez 14 à 16% des patients traités par dabigatran, 7 à 28% des patients traités par rivaroxaban (selon l'indication), et environ 11% de ceux traités par apixaban.

Bien évidemment, les risques hémorragiques ne sont pas les seuls effets indésirables de ces molécules, on trouve notamment :

- Des nausées avec les 3 molécules, et des diarrhées et douleurs abdominales avec le dabigatran principalement
- Une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT avec le rivaroxaban principalement
- Des céphalées avec les 3 molécules
- Du prurit, surtout avec le rivaroxaban
- …

3.6. Contre-indications physiologiques

On compte 4 contre-indications physiologiques communes aux 4 NACO, mais également 2 de plus pour le dabigatran, et 1 de plus pour le rivaroxaban (15) :

- Hypersensibilité à la molécule
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie à risque important de saignement (Ulcère gastro-duodénal, lésion cérébrale récente…)
- Atteinte hépatique associée à un risque de saignement important
- Présence d'une prothèse valvulaire cardiaque pour le dabigatran
- Insuffisance rénale sévère avec une clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min pour le dabigatran
- Grossesse et allaitement pour le rivaroxaban

3.7. Interactions médicamenteuses

Comme pour les AVK, les NACO comptent beaucoup d'interactions médicamenteuses, et je n'indiquerai ici que les plus graves et les plus courantes.

3.7.1. Les Contre-indications

Tout comme les AVK, les médicaments qui seront contre-indiqués avec les NACO sont ceux qui vont majorer le risque hémorragique. Mais les contre-indications médicamenteuses ne sont pas forcément les mêmes pour les 3 molécules (10 et 15) :

- Les Anticoagulants (Héparine, AVK, autre NACO) sont contre-indiqués sauf dans le cadre d'un relais ponctuel, mais dans ce cas-là, un suivi drastique est nécessaire.
- L'Aspirine à des doses anti-inflammatoires (≥ 1g par prise et/ou ≥ 3g/jour). Là encore c'est l'addition du risque hémorragique des 2 molécules qui est en cause.
- Le kétoconazole, l'itraconazole, la ciclosporine, le tacrolimus, et la dronédarone sont contre-indiqués avec le dabigatran. En effet, le dabigatran est un substrat de la P-gp, qui joue un rôle de transporteur dans l'élimination du dabigatran. Or, les 5 molécules contre-indiquées sont de puissants inhibiteurs de la P-gp. Leur administration concomitante avec le dabigatran diminuerait donc son élimination, et augmenterait sa concentration plasmatique, ce qui entraînerait un surdosage en dabigatran. Par voie de conséquence, le risque hémorragique s'en trouverait lui aussi augmenté.

3.7.2. Les Associations Déconseillées

Ce sont des médicaments qui ne doivent être prescrits chez un patient sous NACO qu'en dernier recours, s'il est impossible de faire autrement. Il sera d'autant plus important de surveiller le patient qu'il n'y a pas d'INR, et donc de signal d'alarme, avec les NACO (cf 3.8 : suivi biologique). On retrouve notamment :

- L'aspirine aux doses antalgiques (>500 mg/prise et/ou <3g/jour)
- Les AINS
- Les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques et la rifampicine avec le dabigatran. En effet, ceux-ci, par leur effet inducteur enzymatique diminuent la concentration plasmatique de l'anticoagulant, ce qui augmente le risque de thrombose par inefficacité du NACO.

- Les inhibiteurs puissants du Cytochrome 3A4 et/ou de la P-gp avec les antiXa car ceux-ci vont augmenter les concentrations plasmatiques de l'anticoagulant, et donc par voie de conséquence, les risques hémorragiques. On trouve par exemple le kétoconazole et autres antifongiques azolés, le ritonavir et autres inhibiteurs de la protéase du VIH, la clarithromycine…

3.7.3. Les Précautions d'emploi

Là encore, comme expliqué avec les AVK, les médicaments suivants peuvent être utilisés avec les NACO, mais une surveillance est nécessaire pour ne pas s'exposer à des risques hémorragiques ou thrombotiques trop importants. On trouve par exemple :

- Les glucocorticoïdes qui augmentent les risques hémorragiques par agression des muqueuses gastriques
- Les ISRS qui majorent le risque hémorragique
- L'amiodarone, la quinidine et le vérapamil qui augmentent les concentrations plasmatiques du dabigatran, et donc les risques d'hémorragie

3.8. Suivi biologique

Comme je l'ai déjà précisé un peu plus haut, les NACO sont une « révolution » chez les anticoagulants oraux, puisque contrairement à leurs prédécesseurs, leur utilisation ne requiert pas de suivi biologique de routine (11). L'absence de ce suivi de routine est à la fois un avantage (moins contraignant pour les patients) et un inconvénient (les risques hémorragiques ne sont pas correctement évalués).

En revanche, la mesure d'indicateurs biologiques de l'anticoagulation peut être utile dans certains cas de figure comme les surdosages, les opérations d'urgence, ou encore l'exposition à des facteurs de risques additionnels. Malgré tout, l'indicateur biologique utilisé ne sera pas l'INR, car celui-ci n'est pas adapté pour apprécier l'activité des NACO. Pour le dabigatran, on utilisera plutôt le TT (Temps de Thrombine) qui permet une estimation de la concentration plasmatique de l'anticoagulant ou le TCA (Temps de Céphaline Activée) qui indique l'intensité de l'anticoagulation. Pour les antiXa, on pourra utiliser des tests quantitatifs anti-facteur Xa (test Rotachrom® anti-FXa).

En ce qui concerne l'antidote, les NACO n'en possèdent pas, ce qui peut parfois poser quelques problèmes notamment en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale non

prévue. En cas de nécessité, le dabigatran peut être dialysé, et les surdosages en anti-Xa peuvent être traités par charbon actif afin de limiter leur absorption. Mais dans tous les cas, il est possible de retarder l'administration suivante voire d'interrompre le traitement, et/ou d'effectuer un traitement symptomatique adapté (transfusion de produits sanguins…).

3.9. Conseils à prodiguer aux patients

Là encore le pharmacien a un rôle majeur à jouer, et il est d'autant plus important de sensibiliser le patient aux risques hémorragiques, qu'il n'y a pas de surveillance de routine de l'anticoagulation. Voici les conseils que le pharmacien d'officine doit donner aux patients sous NACO :

- Il est important d'avoir une bonne observance du traitement pour minimiser les risques d'hémorragie et de thrombose. De plus, il faut rappeler au patient qu'il ne doit pas arrêter le traitement de son propre chef sans avis médical.
- Que faire en cas d'oubli ? Pour le dabigatran, il est possible de prendre la dose oubliée jusqu'à 6 heures après l'heure habituelle, pour le rivaroxaban, on peut prendre la dose dans la journée de l'oubli, et pour l'apixaban, vu qu'il y a 2 prises par jour, c'est plus compliqué, mieux vaut ne pas oublier. Bien sur, il ne faut jamais doubler la dose pour compenser la prise oubliée (11).
- Etre sensible aux signes d'hémorragie, maux de têtes, épistaxis, douleurs abdominales, gingivorragies, fatigue soudaine, pâleur persistante… Il faut également préciser au patient qu'il doit éviter les activités à risques comme le sport extrême, et les activités avec risque de coupure.
- Que faire en cas de saignement ? Ne pas prendre la dose suivante et appeler le médecin qui devra décider s'il faut différer la prise. Si la dernière prise est récente, on peut administrer du charbon activé, et si l'hémorragie est sévère, il faut orienter le patient vers les urgences (11).
- Préciser avant toute intervention chirurgicale (dentiste…) que l'on est sous anticoagulant.
- Ne jamais prendre de médicament en automédication, mais toujours demander l'avis de son pharmacien ou de son médecin, car beaucoup de médicaments OTC peuvent interagir avec le traitement anticoagulant.
- Expliquer au patient qu'il doit sans cesse avoir sur lui une carte indiquant le nom du NACO, son indication et sa posologie (11).

- Pour le PRADAXA®, il ne faut surtout pas ouvrir les gélules (augmentation de la biodisponibilité jusqu'à 75% !), ni les sortir du blister à l'avance, car celles-ci sont sensibles à la lumière. (11).
- Le XARELTO® doit lui, être pris au moment des repas (10).

3.10. Initiation du traitement

Tout comme pour les AVK, le médecin doit se documenter pour vérifier qu'il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation d'un NACO (Interaction médicamenteuses, pathologie à risque hémorragique…). De plus la fonction rénale doit être évaluée avant toute prescription, puisqu'on rappelle que l'élimination des NACO est essentiellement rénale. Une clairance <30ml/min entraîne une contre-indication du dabigatran, mais une insuffisance rénale même modérée doit entraîner une adaptation de la posologie pour tous les NACO, et une surveillance étroite et régulière de la fonction rénale.

Il est également important de rappeler que les autorités de santé expliquent **qu'il n'y a aucune raison d'initier un traitement par NACO lorsque le patient est bien équilibré sous AVK**.

4. Synthèse et comparaison entre les AVK et les NACO

Maintenant que nous avons pu examiner les caractéristiques de chaque classe séparément, une question se pose, les NACO sont-ils armés pour supplanter les AVK dans un avenir plus ou moins proche ? Pour répondre à cette question, beaucoup d'études ont été menées à travers le monde, pour dans un premier temps, découvrir si les NACO sont plus efficaces que les AVK, et dans un deuxième temps, s'ils présentent un risque hémorragique plus faible que les AVK. Dans cette partie, je vais donc m'attacher à comparer les 2 classes en mettant en relief leurs différences, puis je ferai un point sur les résultats de ces dernières études.

4.1. Les « faiblesses » des NACO par rapport aux AVK

Déjà, la première grosse différence entre les 2 classes est le recul que l'on possède sur celles-ci. En effet, comme je l'avais déjà précisé, les AVK sont des médicaments vieux de plus de 50 ans, tandis que les NACO sont de toutes jeunes molécules de 5-6 ans. Il est donc tout à fait logique de constater qu'il y a un risque de mésusage avec les NACO, en les utilisant par exemple dans des indications non validées. Et ce risque est d'autant plus important que chaque molécule possède ses propres indications, contrairement aux AVK pour lesquels toutes les molécules ont les mêmes indications. C'est pourquoi les autorités de santé s'attachent à diffuser des campagnes d'informations auprès des professionnels de santé dans le but de sécuriser la prescription des NACO. De plus, le faible recul sur l'utilisation de ces molécules ne permet pas encore d'évaluer correctement tous les risques inhérents à leur utilisation, et ne permet pas d'établir de marche à suivre unanime pour tous les cas de figures (intervention d'urgence…).

Une autre caractéristique des NACO pouvant être source de mésusage est le dosage différent en fonction de l'indication. Pour ne pas se tromper, il est nécessaire que le médecin soit bien au fait des recommandations, tandis que pour les AVK, la posologie ne dépend pas de l'indication, mais de l'INR.

Comment parler des divergences entre NACO et AVK sans évoquer ce qui constitue peut-être LA différence majeure entre ces 2 classes : l'absence de surveillance biologique de routine. Pour moi, cette divergence est à la fois un atout et un handicap. Je développerai ses

avantages dans la partie « faiblesse des AVK », mais il est clair que l'inconvénient majeur de cette absence de suivi biologique régulier, est que du coup, les risques hémorragiques sont moins bien surveillés, et ne peuvent pas être rapidement corrigés si besoin. Un autre inconvénient réside dans le fait qu'avec les AVK, les patient sont obligés de faire un INR tous les mois, ce qui, à mon avis, motive les patients pour être sérieux sur l'observance, car un écart de conduite sera rapidement détecté par l'INR. En revanche, vu qu'il n'y a pas de suivi biologique mensuel avec les NACO, une mauvaise observance passe plus facilement inaperçue, ce qui peut être dangereux pour le patient.

Une autre caractéristique des NACO rendant leur utilisation délicate surtout pour les personnes âgées et les personnes de faible poids corporel (< 50 kg), vient du fait qu'ils sont éliminés par le rein (surtout le dabigatran : élimination rénale à 80%). Pour éviter toute complication ultérieure, il est donc nécessaire d'évaluer la fonction rénale avant toute instauration de traitement par NACO, et au moins une fois par an par la suite. De plus, les posologies seront à adapter en fonction des résultats, et même dans certains cas pour le dabigatran, son utilisation sera contre-indiquée.

Une autre faiblesse des NACO vient du fait que contrairement aux AVK, ils ne possèdent pas d'antidote ce qui peut poser des difficultés dans certaines situations d'urgence (cf 3.8 : suivi biologique des NACO).

Enfin, le dernier point divergent en défaveur des NACO se situe au niveau économique. En effet, même sans surveillance biologique régulière, un traitement par NACO coûte en moyenne 5 à 7 fois plus cher qu'un traitement par AVK. C'est ce qu'illustre le tableau ci-dessous publié en novembre 2013 par la CNAM (13) :

Molécules	AVK				NACO		
	Warfarine 5 mg	Acénocoumarol 1 mg	Acénocoumarol 4 mg	Fluindione 20 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban 20 mg	Apixaban 5 mg
Posologie journalière	5 mg	1 mg	4 mg	20 mg	300 mg	20 mg	10 mg
Coût mensuel du traitement	6,75 €	2,91 €	2,97 €	3,90 €	75,75 €	75,75 €	NC
Coût mensuel + INR	15,35 €	11,51 €	11,57 €	12,50 €	75,75 €	75,75 €	NC

N.B : le coût moyen d'un INR est de 8,60 €, et l'INR étant mensuel lorsque le traitement par AVK est équilibré, cela entraîne donc un surcoût de 8,60 € par mois.

4.2. Les « faiblesses » des AVK par rapport aux NACO

Comme je l'ai évoqué dans le sous-titre précédent, le suivi biologique des AVK par l'INR a des avantages, mais aussi des inconvénients. Bien entendu, l'inconvénient majeur de ce suivi vient du fait qu'il est contraignant pour le patient. L'initiation du traitement est particulièrement contraignante car les INR sont rapprochés, mais même lorsque le traitement est équilibré, cela peut être contraignant pour le patient de devoir se rendre en laboratoire tous les mois pour un INR.

Peut-être l'inconvénient majeur des AVK, toujours en rapport avec l'INR est que celui-ci est très difficile à équilibrer, car je le rappelle, le patient passerait 35 % du temps en dehors de l'intervalle cible de l'INR. Ces médicaments font tout simplement partie des médicaments dits « à marge thérapeutique étroite ». Cet INR est difficile à stabiliser car il dépend de beaucoup de facteurs propres à chaque patient, de son alimentation, de son « état » physiologique à l'instant « t », et de beaucoup d'autres paramètres encore dont on ne connaît pas forcément la nature.

Un autre inconvénient propre aux AVK que j'ai commencé à aborder dans le paragraphe précédant vient du fait que l'alimentation peut faire changer l'INR, car certains aliments sont riches en vitamine K. En effet, une consommation régulière de ceux-ci peut faire baisser l'INR. Les patients ont donc la contrainte de devoir minimiser la prise de ces aliments dans leur régime alimentaire. Je développerai plus en détail ce sujet dans la partie sur les entretiens pharmaceutiques.

Enfin, un dernier inconvénient vient du fait que la posologie est sans cesse à adapter en fonction de l'INR, ce qui peut être source de confusion pour les patients, et surtout les patients âgés. Cela ne facilite ni la bonne observance, ni le bon suivi de la posologie du traitement.

4.3. Les études NACO vs AVK

4.3.1. La maladie thromboembolique veineuse

Quatre études ont été menées pour établir si les NACO étaient non-inférieurs aux AVK dans le cadre d'un traitement curatif d'un évènement thromboembolique veineux (19). L'objectif n'était donc pas de démontrer que les NACO faisaient mieux, mais qu'ils ne faisaient pas moins bien, tout en étant plus pratiques d'utilisation. Il s'agit des études :

- RE-COVER, comparant le dabigatran (150 mg x 2/j) à la warfarine (ajustée à l'INR pour une cible à 2,5) dans le cadre d'une Thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'une Embolie pulmonaire (EP) chez 2564 patients
- EINSTEIN-DVT, comparant le rivaroxaban (15 mg x 2/j pendant 3 semaines puis 20 mg x 1/jour) à un schéma anticoagulant standard (enoxaparine avec relais par warfarine ou acénocoumarol ajustée à l'INR pour une cible à 2,5) dans le cadre d'une TVP sans signe d'embolie pulmonaire chez 3449 patients
- EINSTEIN-PE, compare les mêmes molécules que dans l'étude précédente, mais cette fois, dans le cadre d'une Embolie pulmonaire avec ou sans TVP chez 4832 patients
- AMPLIFY, compare l'apixaban (10 mg x 2/j pendant 7 jours puis 5 mg x 2/j) à un schéma anticoagulant standard (le même que précédemment) dans le cadre d'une TVP ou d'une Embolie pulmonaire chez 5395 patients

Voici les résultats de ces 4 études :

	Produit	Récidive d'un évènement Thromboembolique veineux (% de patients)	Hémorragie majeure ou cliniquement significative (% de patients)	Hémorragie majeures (% de patients)
RE-COVER	Dabigatran	2,4 %	5,6 %	1,6 %
	AVK	2,1 %	8,8 %	1,9 %
EINSTEIN-DVT	Rivaroxaban	2,1 %	8,1 %	0,8 %
	AVK	3 %	8,1 %	1,2 %
EINSTEIN-PE	Rivaroxaban	2,1 %	10,3 %	1,1 %
	AVK	1,8 %	11,4 %	2,2 %
AMPLIFY	Apixaban	2,3 %	4,3 %	0,6 %
	AVK	2,7 %	9,7 %	1,8 %

J'ai coloré les résultats qui étaient clairement significatifs, en vert le pourcentage favorable, et en rouge, le pourcentage défavorable. Ceux que j'ai laissés en noir ne montraient pas de différence significative entre le NACO et l'AVK.

La première chose que l'on remarque en regardant ce tableau, c'est que tous les chiffres que j'ai colorés en vert, c'est-à-dire ceux montrant un résultat significativement positif sont ceux concernant les NACO.

Effectivement, les auteurs de ces études le confirment, les NACO se sont montrés non-inférieurs aux AVK sur le risque de récidive d'un évènement thromboembolique. Et même si les résultats ne prouvent pas mathématiquement et statistiquement qu'ils soient supérieurs aux AVK, on voit que le rivaroxaban a quand même nettement réduit le pourcentage de récidive d'un évènement thromboembolique (2,1 % contre 3 % pour l'AVK), ce qui justifie son AMM pour la prévention des récidives des évènements thromboemboliques veineux.

Ces études ont également démontré que la sécurité des NACO était non-inférieure au schéma d'anticoagulant par héparine/AVK. Et la encore, même si mathématiquement, cela ne signifie pas qu'ils soient supérieurs, on voit que les NACO (et notamment le rivaroxaban) tendent à réduire le risque de survenue d'une hémorragie. L'apixaban montre également des résultats très intéressants dans ce domaine, même s'il ne possède pas encore l'AMM dans le traitement curatif des évènements thromboemboliques veineux.

4.3.2. Fibrillation Auriculaire (FA)

Il s'agit ici de 3 études visant encore une fois à démontrer la non-infériorité des NACO par rapport aux AVK dans la prévention des AVC et embolies systémiques (ES) chez les patients atteints de FA non valvulaire (19). Ces 3 études se nomment :

- RE-LY, comparant le dabigatran (150 et 110 mg x 2/j) à la warfarine (ajustée à l'INR cible) chez 18111 patients
- ROCKET-AF, comparant le rivaroxaban (20 mg/j, ou 15 mg/j chez les insuffisants rénaux) à la warfarine (ajustée à l'INR cible) chez 14264 patients
- ARISTOLE, comparant l'apixaban (5 mg x 2/j ou 2,5 mg x 2/j si le patient avait au moins 2 critères parmi : un âge supérieur à 80 ans, un poids inférieur à 60 kg et/ou une créatininémie supérieure à 133 mol/l) à la warfarine (ajustée à l'INR cible) chez 18201 patients

Là encore, pour plus de lisibilité, j'ai regroupé les résultats dans le tableau de la page suivante.

	Produit	AVC ou Embolie systémique (% de patients par an)	Hémorragie majeure (% de patients par an)	Hémorragie intracrâniennes (% de patients par an)	Mortalité totale (% de patients par an)
RE-LY	Dabigatran 150 mg x 2/j	1,10 %	3,11 %	0,30 %	3,64 %
	Dabigatran 110 mg x 2/j	1,53 %	2,71 %	0,23 %	3,75 %
	AVK	1,69 %	3,36 %	0,74 %	4,13 %
ROCKET-AF	Rivaroxaban	2,10 %	3,60 % (NS)	0,50 %	4,5 % (NS)
	AVK	2,40 %	3,40 %	0,70 %	4,5 %
ARISTOLE	Rivaroxaban	1,27 %	2,13 %	0,33 %	3,52 %
	AVK	1,60 %	3,09 %	0,8 %	3,94 %

(NS signifie que les résultats ne sont pas significatifs, et qu'on ne peut donc pas les exploiter)
Là encore, j'ai coloré les résultats qui étaient significatifs, en vert le pourcentage favorable, et en rouge, le pourcentage défavorable.

Tout comme pour les études précédentes, on remarque que les quelques cases colorées en vert, montrant un pourcentage favorable, concernent toutes un NACO.
Malgré tout, ces résultats ne montrent pas une supériorité du dabigatran et du rivaroxaban par rapport aux AVK dans cette indication de prévention des AVC et ES sur terrain de FA, mais ils montrent une non-infériorité. En revanche, l'apixaban se montre mathématiquement supérieur aux AVK dans cette indication. On peut également noter que le dabigatran aux doses de 150 mg x 2/j est plus efficace qu'à la dose de 110 mg x 5/j, mais également que la warfarine, même si cela ne montre pas de supériorité mathématique.
Concernant les données de sécurité, les 3 NACO se montrent non inférieurs aux AVK, avec même un résultat très encourageant pour l'apixaban qui réduit le nombre d'hémorragies de 30 % environ.

En revanche, un autre enseignement clair peut être tiré : les NACO diminuent le risque d'hémorragie intracrânienne par rapport aux AVK. En revanche, d'autres études ont montré que les NACO augmentent le risque de survenue d'hémorragie digestive par rapport aux AVK. Il s'agit là d'un point de divergence important, permettant d'affiner la prescription par rapport au terrain du patient (désordres gastro-oesophagiens, antécédents d'AVC hémorragique…).

4.3.3. Prothèse valvulaire

L'étude RE-ALIGN a été menée pour déterminer si le dabigatran pouvait être utilisé comme alternative aux AVK chez les patients porteurs d'une prothèse mécanique valvulaire (19). Cette étude a été interrompue prématurément car les résultats intermédiaires montraient une augmentation significative des événements thromboemboliques et des hémorragies majeures chez les patients traités par dabigatran. C'est la raison pour laquelle l'utilisation du dabigatran est contre-indiquée chez les patients portant une prothèse mécanique valvulaire.

4.3.4. Conclusion

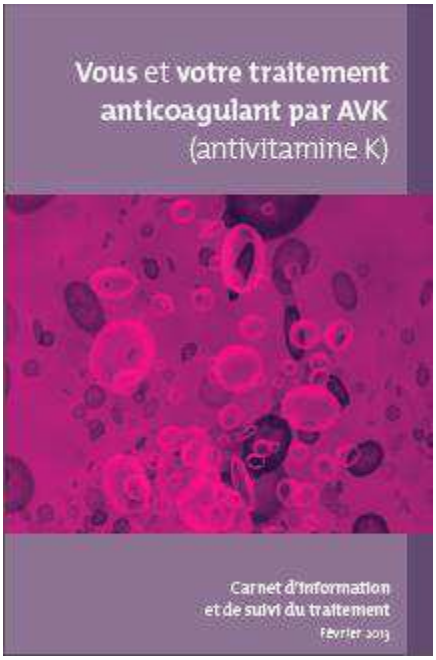
Toutes ces études ont montré que les NACO n'étaient pas inférieurs aux AVK dans les indications de leur AMM, et qu'ils montraient même parfois de meilleurs résultats. On peut donc supposer que dans quelques années, lorsque l'on connaîtra encore mieux les modalités de prescription de ces molécules (indications et posologies), les NACO seront dans certains cas préférés aux AVK. Malgré tout, les AVK resteront à mon sens largement répandus, car leurs indications sont plus nombreuses, et en plus de cela, ils pourront être utilisés chez les patients présentant des contre-indications aux NACO (Insuffisance rénale sévère, valve mécanique…)

Mais cela veut-il dire qu'il faut remplacer les AVK par les NACO pour les patients déjà sous AVK ? Effectivement, cela peut être tentant du fait de la plus grande simplicité d'utilisation des NACO, mais en réalité, ce switch n'est pertinent qu'en cas de difficulté majeure à maintenir l'INR stable dans la zone thérapeutique voulue. Ainsi, les autorités de santé rappellent qu'il n'y a aucune raison de switcher chez les patients pour qui l'INR est stabilisé dans la zone thérapeutique. Il ne faut également pas switcher si le patient présente une insuffisance rénale ou des désordres gastro-oesophagiens (les NACO entrainant plus de saignements gastriques que les AVK).

PARTIE 3 :
LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

1. Le contexte

(11) Nous l'avons suffisamment développé jusqu'ici pour bien comprendre la problématique : les anticoagulants oraux exposent les patients à des risques hémorragiques (très) importants. Pour faire face à ces risques et à tous les évènements iatrogènes qu'ils induisent, l'ANSM et la HAS ont mené des campagnes d'informations ciblées sur les AVK en 2001, 2004 et 2008. Mais pour aider les professionnels de santé dans leur prise en charge des patients sous AVK, l'ANSM a également posté des documents d'informations sur son site comme « Bon usage des médicaments AVK » en avril 2009, ou encore le « Schéma commun des AMM des AVK » en juillet 2011. Enfin, des documents dédiés aux patients ont également été édités pour les guider dans leur traitement, comme par exemple, le fameux « Carnet de suivi AVK » en juin 2011. Ce carnet permet notamment aux patients de noter régulièrement les résultats de leur INR, mais il rappelle également quelques principes généraux sur les AVK comme les risques d'un traitement par AVK, et les choses à ne pas faire lorsque l'on est sous AVK.



Malgré tout, ces campagnes d'informations successives n'ont pas suffit à inverser la tendance quant aux accidents iatrogènes sous AVK. Effectivement, il fallait un projet beaucoup plus fort et significatif pour espérer inverser la tendance, et ce projet allait porter un goût de révolution dans le monde officinal.

Tout commence le 21 juillet 2009, jour où la loi HPST « Hôpital, Patients, Santé, Territoires » est apparue au Journal Officiel. En effet, l'article 38 de cette loi stipule 2 choses très intéressantes. Il explique que le pharmacien peut « participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients », et qu'il peut également « proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des

personnes ». Alors, si je reprends ces phrases, il nous est parlé d'une « action d'accompagnement ». Cela veut dire que le pharmacien peut mettre en place quelque chose de concret et de régulier, quelque chose qui aiderait le patient tout au long de son combat contre sa pathologie. Le point 8 de l'article 38 parle également de « prestation », et pour que cette prestation « d'accompagnement » soit efficace, il faut qu'elle favorise « l'amélioration ou le maintien de l'état de santé » du patient, notamment par la transmission d'informations pratiques quant à sa pathologie et à son traitement. Mais comment transmettre avec des critères de qualité et d'efficacité toutes ces informations pratiques au patient ? Au comptoir ? Impossible, déjà parce que la confidentialité n'est pas respectée, mais également parce que cela ferait trop impersonnel. Non, il faudrait plutôt que cela prenne la forme d'un entretien confidentiel avec le patient. Un entretien qui permettrait de proposer un accompagnement personnalisé au patient dans la plus grande confidentialité et tranquillité. C'est à ce moment-là que l'idée des entretiens pharmaceutiques a commencé à germer. En effet, ils seraient des outils concrets dans la main du pharmacien pour matérialiser ces possibilités d'accompagnement que lui offre la loi HPST. Il ne restait plus qu'à choisir une pathologie ou une classe médicamenteuse pour sélectionner les patients qui pourraient être les premiers à bénéficier de ces entretiens pharmaceutiques. Et quoi de mieux que les AVK et leur première place au classement des médicaments entrainant le plus d'accidents iatrogènes pour débuter ces entretiens ? L'objectif serait tout simplement de rendre le patient acteur de sa prise en charge pour améliorer les conditions d'initialisation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement, ce qui contribuerait à réduire les risques d'accidents iatrogènes. Finalement, ils contribueraient à donner les clés aux patients pour que ceux-ci puissent gérer au mieux leur vie avec leur pathologie chronique et un traitement par AVK.

Mais il a fallu beaucoup de temps et de sueur pour que ces entretiens voient le jour. (20) En effet, l'avenant sur le suivi des patients sous AVK a vu le jour le 4 avril 2012 et n'a finalement été signé que le 10 janvier 2013 par les syndicats des pharmaciens d'officine et la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie). Mais à ce moment là, cet avenant n'était toujours pas applicable. Il n'est finalement entré en vigueur que le 28 juin 2013, lendemain de la parution au JO de l'arrêté rendant enfin possible l'application de cet avenant, et donc la mise en place des entretiens pharmaceutiques.

Là où ces entretiens sont de véritables révolutions, c'est que la loi prévoit une rémunération pour les pharmacies qui réalisent de tels entretiens. Or, c'est la première fois depuis que la pharmacie existe en France que le pharmacien est rémunéré pour un acte pharmaceutique, complètement détaché de toute notion de commerce.

Maintenant que les bases sont jetées, nous allons pouvoir expliquer dans un premier temps comment fonctionnent concrètement ces entretiens, autrement dit, nous verrons leur « forme », puis nous détaillerons leur contenu scientifique, autrement dit, leur « fond ».

2. La forme des entretiens pharmaceutiques

2.1. Le cadre légal

Beaucoup de questions se posent quant à la forme des entretiens pharmaceutiques, et voici les réponses fournies par l'avenant et l'arrêté (21).

- Déjà, il serait bien de savoir quels patients sont concernés par ces entretiens, c'est-à-dire, **concernent-ils tous les patients sous anticoagulants oraux, ou uniquement les patients sous AVK ?** L'avenant répond que « la première étape de cet accompagnement concernera les patients sous traitement par AVK. L'extension de ce dispositif d'accompagnement à l'ensemble des patients sous anticoagulants oraux interviendra par voie d'avenant, dès lors que les référentiels ou recommandations relatifs au bon usage de ces traitement seront rendus disponibles par les autorités sanitaires » (article 1er du fac-similé JO du 27/06/2013, texte 11).

De plus, les patients concernés peuvent aussi bien être ceux qui sont déjà sous AVK, que ceux qui initient le traitement. Le tout est que ces patients suivent ou aient suivi ce traitement sur une durée consécutive prévisible ou effective au moins égale à 6 mois.

- **Ces entretiens peuvent-ils être conduits par tout le personnel de l'officine ?** La loi prévoit que ce soit uniquement les pharmaciens inscrits à l'Ordre (adjoints ou titulaires) qui puissent mener à bien ces entretiens. Il est également recommandé que ces pharmaciens se soient formés et qu'ils aient actualisé leurs connaissances sur les AVK. En revanche, ces entretiens ne revêtent aucun caractère d'obligation pour les pharmaciens, puisque, comme on l'a vu précédemment, la loi HPST stipule que les pharmaciens « *peuvent* » mener une action d'accompagnement, et non pas « *doivent* ».

- **Où ces entretiens doivent-ils être conduits ?** Ils doivent se faire à l'officine, dans un espace de confidentialité, isolé visuellement et phoniquement. D'ailleurs ce point peut parfois poser problème pour les petites pharmacies n'ayant pas un tel espace. L'entretien se fait alors le plus souvent dans le bureau du titulaire.

- **Le patient sous AVK est-il obligé d'intégrer cet accompagnement ?** Non, le patient est libre d'adhérer ou non à ce programme d'accompagnement. Qui plus est, il est libre de choisir le pharmacien qu'il veut pour mener à bien ce suivi.

- **Concrètement, comment le patient peut-il s'inscrire pour bénéficier de ce programme ?** Les patients sous traitement AVK reçoivent dans leur boîte aux lettres un courrier de leur caisse d'assurance maladie qui leur explique en quoi consiste ce suivi et comment en bénéficier (annexe 1). Un bulletin d'adhésion est également fourni au patient (annexe 2), bulletin qui devra être rempli avec le pharmacien de son choix. Mais les pharmaciens peuvent également proposer directement aux patients qui remplissent les conditions de bénéficier de ce programme. Pour cela, ils peuvent eux-mêmes fournir un bulletin d'adhésion disponible sur ameli.fr, dans « L'espace pro » du titulaire. Le pharmacien et le patient remplissent ensuite ensemble ce bulletin d'adhésion en 2 exemplaires, un pour chaque protagoniste, puis le signent. Le pharmacien devra conserver son exemplaire du bulletin pendant 10 ans, et il devra les tenir à disposition du service de contrôle médical. Le pharmacien peut également déclarer cet accompagnement directement sur ameli.fr. En revanche, aucune donnée de santé ne devra être déclarée sur ce site.

- **Combien d'entretiens annuels sont prévus ?** L'accompagnement propose au moins 2 entretiens par an (voire plus si besoin pour que le patient comprenne bien), voire même 3 pour l'initiation d'un traitement (un lors de la première délivrance, puis 2 dans l'année).

- **Comment le pharmacien doit-il mener l'entretien ?** La CNAM a prévu un document sous forme de questionnaire qui doit servir de trame à l'entretien, il s'agit de la fiche de suivi. Ce document doit être rempli par le pharmacien au cours de l'entretien. Malgré tout, il doit être considéré comme un fil conducteur de l'entretien, et non comme un protocole précis des questions à poser. Il sera donc important que le pharmacien s'approprie le questionnaire pour en comprendre l'esprit, et qu'il s'adapte au patient lorsqu'il posera ses questions. Ce document correspond en fait à un questionnaire avec 30 items auxquels le pharmacien devra répondre (annexe 3). Les 23 premiers items concernent les connaissances du patient sur son traitement, son alimentation, les interactions médicamenteuses avec les AVK,… L'item 24 correspond aux questions que le patient peut avoir à l'issu de son entretien. Les items 25 à 30 correspondent à une petite synthèse que doit effectuer le pharmacien. Cette fiche doit être conservée 3 ans par le pharmacien qui doit la tenir à disposition de la CPAM pour prouver que l'entretien a bien eu lieu. Le pharmacien devra également s'assurer que le patient possède le fameux « Carnet d'information et de suivi » du

traitement par AVK. Si ce n'est pas le cas, il devra le lui fournir et lui montrer son intérêt. Ces carnets peuvent être commandés gratuitement sur le site du Cespharm. Sur la base de 2 entretiens par an, il est prévu que la somme de ces 2 entretiens fassent au moins 40 minutes, par exemple 25 pour le premier, puis 15 pour le deuxième qui servira la plupart du temps de rappel.

A la fin de l'entretien, le pharmacien déclarera que l'entretien a bien eu lieu sur le site ameli.fr. Dans « L'espace pro » de l'officine, apparait la liste des patients inscrits au programme, avec la date de chaque entretien. Le pharmacien peut également imprimer une feuille récapitulant les données administratives du patient et les dates des entretiens (annexe 4).

- **Quels sont les droits du patient ?** Le patient est « maître » de son suivi. Il peut donc faire ce qu'il veut. C'est-à-dire qu'il peut arrêter les entretiens quand il veut, il peut venir accompagné d'une tierce personne, et il peut même changer de pharmacien durant son accompagnement, que celui-ci soit dans la même pharmacie ou pas. Si le patient change de pharmacie, la rémunération ira à la pharmacie qui aura réalisé le premier entretien.

- **Quelle sera la rémunération de la pharmacie ?** La pharmacie percevra 40 euros par patient et par an. La rémunération sera versée au cours du premier trimestre de l'année n+1 sur la base des entretiens réalisés au cours de l'année n. Ce paiement apparaîtra sous code ROP (Rémunération Objectif Pharmacien). Ce code permet de ne pas régler de TVA sur la rémunération perçue. On estime qu'en moyenne, chaque pharmacie compte 30 à 40 patients sous AVK, ce qui ferait 1200 à 1600 € par an si la pharmacie réalise un entretien avec ces 30 à 40 patients, mais ce n'est qu'une moyenne.

Voilà dans les grandes lignes le cadre dans lequel doivent s'inscrire les entretiens. On peut dire que ces entretiens se résument en 4 « maîtres mots » :

- Personnalisés, chaque entretien est individuel et personnel.
- Confidentiels, à l'abri des regards et oreilles indiscrètes. Mais il ne faut également pas oublier que l'on reste tenu au secret professionnel, donc ce qui est dit dans l'entretien doit rester confidentiel.
- Libres, en effet, le patient à la liberté d'y adhérer ou non et de choisir son pharmacien.
- Gratuits pour le patient, c'est l'Assurance Maladie qui rémunère les pharmacies.

Je trouve ce cadre bien conçu par sa simplicité et sa souplesse, malgré tout, je note qu'il est basé sur la confiance aux pharmaciens qui doivent déclarer uniquement les entretiens réellement effectués. Il est donc important que les pharmaciens jouent le jeu et soient honnêtes dans leur déclaration.

En revanche, il est évident compte tenu de toutes ces modalités qu'il sera difficile pour les « petites » pharmacies de se prêter à cet exercice, car si un pharmacien est occupé à réaliser un entretien, il est obligatoire qu'un autre pharmacien soit disponible au comptoir. Or beaucoup de titulaires de petites pharmacies n'ont pas d'adjoint. Donc la seule solution pour eux est de réaliser ces entretiens en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie, donc soit entre midi et 14 heures, soit le soir. Cela paraît quand même compliqué à tenir, aussi bien pour les patients que pour les pharmaciens.

2.2. Comment mettre en place ces entretiens

- **La communication au sein de l'équipe** est primordiale pour avoir une bonne gestion du planning, de l'organisation des entretiens et du « recrutement » des patients. En premier lieu, le titulaire doit expliquer à toute l'équipe en quoi consistent ces entretiens, mais il doit également faire des rappels sur les AVK (21). S'il désigne des adjoints pour mener à bien ces entretiens, il doit s'assurer qu'il sont véritablement au point sur le plan pharmacologique (classe des AVK), et s'il le faut, il pourra inscrire ces collaborateurs à une ou des formation(s). En plus de l'aspect pharmacologique, il devra s'assurer qu'ils sont bien formés sur le plan comportemental (attitude à adopter avec le patient…). Il doit également expliquer à chacun quel sera son rôle, comment s'organisera le recrutement des patients au comptoir…Un calendrier doit être tenu pour permettre à tout le monde de connaître l'évolution des rendez-vous et de la tenue des entretiens. Dans une démarche de progression, il est également recommandé de faire régulièrement le point avec tous les collaborateurs qui dirigent ces entretiens, pour qu'il y ait un retour d'informations sur le ressenti de chacun, les choses qui fonctionnent bien et les points à améliorer. Il conviendra également lors d'un renouvellement de traitement de recueillir la perception des patients concernés. On comprend donc que les préparateurs doivent également être informés de la teneur d'un entretien type, afin que ceux-ci soient armés en vue des éventuelles questions des patients.

- **Comment identifier les patients sous AVK ?** A l'aide du logiciel informatique, il suffit de se placer sur la fiche produit des 4 AVK, puis d'éditer la liste des patients prenant ce traitement. Il faut ensuite sélectionner les patients qui sont sous AVK depuis au moins 6 mois,

mais également, ceux qui vont l'être pendant au moins 6 mois. Une fois que tous ces patients ont été identifiés, on peut donc en éditer la liste, et mettre une note sur leur fiche patient expliquant qu'il faut leur proposer l'entretien. Ainsi, la prochaine fois qu'un collaborateur servira le patient, il pourra lui expliquer comment se déroulent ces entretiens, puis cocher sur la liste l'accord ou le refus du patient, ce qui permettra au pharmacien de prendre rendez-vous avec les patients ayant accepté de réaliser cet entretien. Il faudra ensuite que le collaborateur retire la note de la fiche du client pour ne pas qu'un autre collaborateur aborde le sujet une deuxième fois. Bien sur, il est impératif d'avoir au préalable expliqué ce mode de fonctionnement à toute l'équipe, et que celle-ci l'ait approuvée.

- **Comment aborder le sujet avec le patient ?** Lors du renouvellement de prescription, on peut ainsi expliquer au patient : « Une disposition toute particulière à été prévue pour vous, car votre traitement par AVK nécessite une adaptation permanente. En effet, il serait très utile et bénéfique que nous puissions tous les deux mettre en place un suivi qui nous permettrait de faire régulièrement le point sur les modalités et l'ajustement de votre traitement. A ce titre, avez-vous reçu un courrier de votre Assurance maladie vous proposant de bénéficier d'un accompagnement personnalisé ? – » En fonction de la réponse de la personne, on peut ainsi lui (re)expliquer en quoi consiste ces entretiens, et lui proposer de prendre rendez-vous avec elle à un moment qui l'arrange pour mener à bien cet entretien. Bien sûr, il est important de ne pas inquiéter le patient en disant quelque chose du genre : « vous suivez un traitement très dangereux, qui nécessite un suivi tout particulier pour ne pas qu'il y ait d'accident… », ce qui pourrait avoir de graves conséquences par la suite sur l'observance du traitement. En résumé, il faut amener le sujet avec des questions qui vont susciter l'intérêt du patient, lui faire comprendre qu'il aura ainsi l'occasion de poser toutes les questions qu'il se pose sur sa pathologie, son traitement, les mesures hygiéno-diététiques… Lorsque nous prenons rendez-vous avec lui, on pourra l'encourager à amener ses résultats d'examens, et tout autre document en lien avec sa pathologie. Ce sera également l'occasion de vérifier qu'il possède un dossier pharmaceutique ouvert et actif.

- **Comment peut-on communiquer sur la disposition de la pharmacie à réaliser ces entretiens ?** Il est possible d'apposer à l'intérieur de la pharmacie une affiche informative sur la réalisation des entretiens pharmaceutiques, mais tout affichage en vitrine est quant à lui interdit. Cela est logique puisque, comme le rappelle le président du conseil régional de l'ordre des pharmaciens d'Ile-de-France, « les entretiens ne doivent pas être une arme de concurrence mais une mission de santé publique ».

- **Faut-il prévenir les médecins de la tenue des entretiens ?** Oui, il est important de prévenir le médecin qu'un entretien pharmaceutique va être réalisé avec un ou plusieurs de ses patients, et lui expliquer brièvement en quoi consiste ces entretiens. En effet, les AVK étant la première classe de médicaments en matière d'iatrogénie, on peut préciser au médecin que médecins et pharmaciens doivent collaborer ensemble pour optimiser leurs compétences, mais qu'en aucun cas il s'agit pour le pharmacien d'adapter les posologies ou de mesurer l'INR.

- **Quels sont les clés de la réussite d'un bon entretien ?** (23) Il est tout d'abord essentiel de réussir l'accueil du patient pour le mettre à l'aise et dans de bonnes dispositions. Pour cela, une ambiance chaleureuse est indispensable, avec un accueil souriant, en regardant le patient dans les yeux. La posture est également une traduction de notre état d'esprit, il faut donc se tenir droit, bras et mains en ouverture pour montrer que l'on est disponible. Le ton, le débit et le volume de notre voix doivent également être adaptés au patient, ils doivent traduire notre entière disponibilité à son égard. Une fois « confortablement » installés dans la zone de confidentialité, l'entretien peut démarrer. Pour le mener à bien, il sera important de respecter plusieurs techniques de communication :

- L'écoute est à mon sens l'élément le plus important de l'entretien. Elle permet au patient de se sentir à l'aise et en confiance pour s'exprimer librement, et pour poser ses questions éventuelles. Cette écoute doit être empreinte d'empathie et d'intérêt sincère pour le patient.

- L'annonce du plan de discussion au début de l'entretien permet au patient d'être rassuré dès le début sur les points qui seront abordés par la suite.

- La reformulation est également un point clé d'un entretien réussi. Elle permet de réexpliquer en d'autres termes un élément que le patient n'a pas saisi, ce qui l'aidera surement à mieux le comprendre par la suite. Le fait de reformuler une interrogation ou un sentiment du patient permet également de s'assurer que l'on a bien compris ce qu'il voulait dire.

- Comme le dit l'adage, une image vaut mille mots. En d'autres termes, il ne faut pas hésiter d'agrémenter notre discours d'images et d'exemples appropriés, voire même de schémas écrits qui permettront au patient de mieux s'imprégner des points abordés.

- La répétition est une technique vieille comme le monde mais qui est nécessaire à la mémorisation. En effet, on considère qu'une information répétée trois fois est bien mieux mémorisée. Il faut donc pour cela sélectionner consciencieusement les points importants à appuyer, pour ne pas noyer le patient sous un flot de répétitions.

- Les questions de vérifications permettent également de s'assurer que le patient a bien compris ce que l'on a voulu dire, et qu'il y adhère. On peut par exemple demander : « Y a-t-il des points qui vous semblent encore flous ? », ou bien « Cette disposition vous semble-t-elle difficile à tenir ? »

- Enfin, il est également primordial de s'adapter au patient, en ajustant le niveau d'information et le vocabulaire à ses capacités de compréhension.

Finalement, lorsque l'entretien touche à sa fin, il est bien, encore une fois, de rappeler au patient les points importants qu'il a peut-être eu du mal à comprendre ou à mémoriser. Il est aussi possible de prendre un rendez-vous à plus ou moins brève échéance s'il a eu du mal à assimiler certains points. Si c'est le cas, pourquoi ne pas lui communiquer également des sources d'informations valides qui lui permettront d'approfondir certains points. En guise de clôture, la poignée de main finale et l'au-revoir qui l'accompagne doivent être rassurants pour le patient, et engageant pour la suite du suivi, un peu comme si l'on disait : « C'est à vous de jouer maintenant ! »

Tout est maintenant en place pour transmettre au patient des informations de qualité, mais reste encore à savoir quels points doivent être abordés lors de l'entretien, c'est ce qu'expliquera le point suivant.

3. Le fond des entretiens pharmaceutiques

Il s'agit du corps de l'entretien (24). Tout ce que nous avons vu précédemment est un moyen de transmettre l'information. Mais à quoi sert une excellente gestion de l'organisation des entretiens, un accueil chaleureux et une aptitude accrue d'écoute, si la qualité de l'information transmise n'est pas au rendez-vous ? Tout le travail fait en amont aura alors été vain. Nous allons donc voir ici les 3 grandes étapes d'un entretien pharmaceutique, guidé par « la fiche de suivi du patient » (annexe 3), mais également les informations importantes à transmettre pour que le contenu de l'entretien soit aussi pertinent et pratique que possible.

3.1. Introduction de l'entretien - Les informations générales du patient

Lors de cette partie, il s'agira de recueillir toutes les informations permettant de cerner qui est le patient et quelles sont ses habitudes.

Ainsi on demandera :

- Le *nom, prénom, âge, poids du patient*
- Le *nom de l'AVK*, et tous les *médicaments et compléments alimentaires qu'il consomme*, ainsi que *l'historique de sa prescription d'AVK* (date de primo-prescription, posologie des derniers mois, et éventuellement les accidents notables imputables au traitement). Cela permettra notamment de vérifier l'absence de toute contre-indication avec les AVK, et d'expliquer au patient sous PREVISCAN® uniquement, que cette spécialité n'existe pas dans les autres pays, et qu'il doit prendre ses précautions en cas de voyage prolongé. C'est également l'occasion d'expliquer les avantages du Dossier Pharmaceutique pour détecter d'éventuelles interactions, et d'inciter le patient à en ouvrir un si ce n'est déjà fait.
- *Ses habitudes de vie* pour nous aider à identifier des situations à risque ou des situations nécessitant un conseil approprié telles que l'alimentation, le sport, le tabac, le bricolage/jardinage, les voyages…
- Comment il *perçoit globalement son traitement*, le *nom du laboratoire* qui dose habituellement son INR, mais il faudra faire également une vérification de la bonne *tenue de son carnet de suivi*.
- Enfin, il sera bien de détecter des *situations nécessitant une assistance* telles qu'un déficit moteur, sensoriel ou cognitif. Ainsi, on pourra aider le patient à être observant en préparant par exemple un calendrier à cocher, un pilulier, ou autre…

3.2. Les 6 grands thèmes à aborder avec le patient

C'est au cours de cette partie qu'aura lieu le véritable échange. Il sera bien dans un premier temps d'évaluer ce que sait réellement le patient, ce qui, dans un deuxième temps, permettra au pharmacien de lui fournir des informations et des explications supplémentaires. En ce qui concerne cette partie, la « fiche de suivi patient » fournit un tableau, avec pour chaque item, des cases à cocher pour préciser l'acquisition des informations essentielles par le patient. Cette appréciation se fait selon 3 niveaux : Le pharmacien cochera la case « A » pour une notion acquise, « PA » pour une notion partiellement acquise, ou « NA » pour une notion non acquise. Le pharmacien considèrera qu'une notion est « acquise » dès lors que celle-ci est parfaitement intégrée par le patient, « partiellement acquise » dès lors que celui-ci a des connaissances, mais incomplètes ou imprécises, et enfin, « non acquise » lorsque le patient n'a pas connaissance du sujet.

Voici donc les 6 grands axes à aborder avec le patient :

3.2.1. Les principes du traitement

- *Le rôle de l'AVK* et son *indication* dans ce cas précis
- La notion de marge thérapeutique peut être abordée si le pharmacien le juge pertinent, mais en tout cas, il est nécessaire d'aborder la *question des risques* avec le patient, avec à la fois le risque thrombotique (sous-dosage) et le risque hémorragique (sur-dosage). Cette notion est l'occasion de bien faire cerner au patient que son traitement nécessite un suivi consciencieux et une vigilance accrue.
- La *posologie du traitement*, et *son heure de prise*. A ce moment-là, le pharmacien devra axer son discours sur l'importance de prendre l'AVK à heure fixe, et de préférence le soir, car cela permet lorsqu'un INR est mesuré le matin, d'adapter si nécessaire la posologie de l'AVK le soir même. Le pharmacien doit également rappeler *la conduite à tenir en cas d'oubli*. En effet, en cas d'oubli, la dose peut être prise dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il sera préférable de sauter cette prise, et de prendre la suivante à l'heure habituelle. Mais en aucun cas, le patient ne doit prendre de dose double pour compenser son oubli. Il devra en outre spécifier son oubli dans le carnet et le signaler lors du contrôle de son INR. Le mieux sera bien sur de rappeler au patient qu'il doit tout mettre en œuvre pour ne pas oublier son traitement. C'est également le moment

de lui rappeler qu'il doit respecter les posologies, et ne surtout pas interrompre le traitement par sa propre initiative.

- *L'utilisation du carnet de suivi* avec l'inscription des posologies, des INR, et des remarques d'oublis ou d'apparition d'effets indésirables. De plus, il faut rappeler au patient qu'il doit présenter son carnet à chaque consultation médicale.

3.2.2. La surveillance biologique du traitement

- *La notion d'INR et d'INR cible*. Le pharmacien doit d'ailleurs s'assurer que le patient connaît son INR cible. Il doit également expliquer au patient ce que signifie un INR en-dessous et au-dessus de l'intervalle cible.
- *Le suivi de l'INR.* Le pharmacien doit vérifier que le patient connait et suit le calendrier établi par le médecin quant à la mesure de l'INR. Il doit également s'assurer que le patient le réalise toujours dans le même laboratoire. Le pharmacien doit aussi sensibiliser le patient à l'importance de la communication. En effet, le patient doit prévenir le médecin et/ou le biologiste si nécessaire lorsque celui-ci a oublié une prise, consommé d'autres médicaments que les médicaments habituels ou tout autre traitement (compléments alimentaires, phythothérapie, aromathérapie…), ou encore si une pathologie est survenue au cours du mois précédant la mesure de l'INR. Tous ces facteurs peuvent influer sur l'INR. De plus, le médecin doit absolument être tenu informé de tout changement physiologique comme une grossesse. Enfin, le patient doit également prévenir son médecin si l'INR se trouve hors de la fourchette cible, ce qui lui permettra d'adapter la posologie le soir même (avec une mesure préférentielle de l'INR le matin).

3.2.3. La Surveillance des signes d'hémorragie

- Le détail des *signes évocateurs d'un surdosage.* Il s'agit d'un point très important, et il faut s'assurer que le patient ait bien compris ces signes et les ait retenus. Les signes banals sont les saignements de gencive, de nez, hémorragies conjonctivales, règles abondantes et hématomes. Les signes plus inquiétants sont le sang dans les urines, dans les selles, dans les crachats et dans les vomissements, les selles noires et nauséabondes, et les saignements persistants. Enfin, les signes trompeurs, sans hémorragie apparente mais à ne pas prendre à la légère pour autant, sont la fatigue

soudaine, l'essoufflement rapide, la pâleur, les céphalées résistantes aux traitements habituels, les douleurs abdominales et les malaises inexpliqués. Là encore, il faut responsabiliser le patient, en lui expliquant qu'il doit prévenir son médecin de l'apparition de tous ces signes, et qu'il doit même le faire en urgence s'il s'agit de signes inquiétants.

3.2.4. Les autres médicaments

- *Les contre-indications* et *les interactions médicamenteuses*. Le pharmacien doit s'assurer que le patient connaît bien les médicaments contre-indiqués et déconseillés avec les AVK, au moins ceux d'usage courant, disponibles sans ordonnance comme l'aspirine ou le millepertuis (PROSOFT®, MILDAC®, Hypericum *perforatum*) par exemple. Il est bien de lui rappeler que ces médicaments sont contre-indiqués car ils perturbent l'INR, et donc augmentent le risque d'hémorragie ou de thrombose.
- *L'automédication.* Là encore, le patient doit comprendre qu'il ne doit en aucun cas pratiquer l'automédication sans prendre les conseils d'un professionnel de santé compétant, et ce, même pour les petites affections banales de la vie courante (rhume, céphalée…). De plus, s'il doit prendre conseil pour la prise d'un médicament pour une affection apparente et transitoire, il doit toujours rappeler à ce professionnel de santé qu'il est sous AVK. Enfin, l'INR doit être contrôlé 3 à 4 jours après l'initiation, la modification, ou l'arrêt de tout traitement, afin de réajuster si nécessaire la posologie de l'AVK. Je pense notamment aux antibiotiques, au paracétamol au long court, ou aux AINS qui sont des médicaments courants qui peuvent rapidement perturber l'INR.

3.2.5. La vie quotidienne

- *Les activités à risques hémorragiques*, comme celles qui comportent des risques de blessure, de chute ou de choc. En effet, il est sage d'éviter toutes ces situations comme le sport intense, violent, la manipulation régulière d'outils coupants et tranchants qui peuvent induire des hémorragies parfois graves. Il peut également être utile d'avoir sur soi un spray ou un pansement hémostatique en cas de petite blessure, et d'adopter de préférence un rasage électrique.
- *L'alimentation.* Le principe est simple, aucun aliment n'est interdit, mais une consommation importante de certains aliments peut perturber l'INR. Il s'agit des

aliments riches en vitamine K, qui vont avoir tendance à contrer les effets de l'AVK, et donc, à abaisser l'INR. C'est pourquoi, la prise de tels aliments doit être régulière et sans excès. Il est notamment préférable d'éviter la prise de ces aliments les 2-3 jours précédents la mesure de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont d'une façon générale des légumes verts, avec les brocolis, le chou vert, la laitue, le cresson, les épinards, le chou de Bruxelles, le persil, l'huile de colza et de soja. Les aliments un peu moins riches en vitamine K, mais à consommer avec modération sont par exemple les haricots verts, la fève, le chou rouge, le chou-fleur, le concombre, les poireaux… (25). Certains aliments riches en antivitamine K peuvent également perturber l'INR, même si cela se fait dans une moindre mesure que les aliments riches en vitamine K. On trouve par exemple l'ail, l'anis, l'oignon, le gingembre et l'ananas.

Il est également bien d'attirer l'attention du patient sur le fait que certaines tisanes et compléments alimentaires peuvent contenir du millepertuis ou d'autres substances contre-indiquées ou à éviter avec la prise d'AVK, il faut donc qu'il soit particulièrement vigilant à ce qu'il absorbe. On peut également penser à mentionner les teintures mères d'*Hypericum perforatum* (Millepertuis) qui sont aussi contre-indiquées.

3.2.6. Les professionnels de santé

- La nécessité *d'avertir tous les autres professionnels de santé* qu'il pourra rencontrer (médecin, chirurgien, dermatologue, dentiste, kinésithérapeute, infirmière, pharmacien…) qu'il est sous AVK. A ce moment là, on peut également informer le patient que toute injection intramusculaire est contre-indiquée en raison des risques d'hémorragie, mais que les injections sous-cutanées sont autorisées, et qu'il n'hésite pas à le rappeler s'il doit recevoir les soins d'une infirmière par exemple.
- Le port permanent d'une *carte mentionnant qu'il prend un traitement par AVK*, ce qui peut être très utile, en particulier en cas d'intervention urgente et si le patient est inconscient. Cette carte est détachable à la fin de son carnet de suivi.

3.3. Conclusion de l'entretien

Il est temps de conclure l'entretien, pour cela, il est approprié de demander au patient s'il a besoin d'éclaircissements sur certains points, ou s'il a encore d'autres questions à poser. Ainsi, le pharmacien pourra lever les dernières interrogations, et s'il ne peut répondre aux questions posées, il pourra faire des recherches pour le prochain entretien. Le pharmacien peut aussi proposer la date du prochain rendez-vous qui sera plus ou moins rapproché en fonction du travail qui reste à accomplir, il pourra également préciser les points qui devront être abordés lors du prochain entretien, soit pour approfondir une question, soit pour vérifier la réussite d'objectifs qui auront pu être fixés au patient comme la régularité de la mesure de l'INR, etc… Le pharmacien doit également apprécier le niveau de compréhension du patient, et la nécessité éventuelle d'être accompagné par un proche lors du prochain entretien. Le pharmacien peut également juger utile de réorienter le patient vers le médecin, ou encore de contacter le prescripteur pour l'informer de certains éléments qu'il jugera important. Enfin, le pharmacien et le patient pourront convenir ensemble du rythme des entretiens pour apporter au patient un suivi optimal, ce qui dépendra bien sûr de son niveau de réceptivité.

4. Conclusion

Personnellement, je trouve que ces entretiens sont une excellente innovation, car ils sont vraiment une valeur ajoutée à l'accompagnement du patient. Ils permettent dès aujourd'hui de responsabiliser le patient dans son traitement et d'augmenter ses connaissances sur celui-ci, et sûrement que demain, ils permettront de réduire les accidents iatrogènes imputables aux AVK. De plus, d'un point de vue personnel, je trouve la conduite d'un entretien très agréable, car il s'agit là d'un moment privilégié avec le patient dans lequel on se sent particulièrement utile. Ces entretiens apportent également une nouvelle dimension à notre diplôme et le valorisent, en nous permettant de renforcer notre statut de professionnel du médicament. Ils nous permettent également de cultiver la confiance entre nous et nos patients, ce qui permet par voie de conséquence, une meilleure prise en charge. Malgré tout, il reste à savoir dans quelle mesure les pharmaciens se prêteront « au jeu », et feront de ces entretiens une pratique courante de notre profession, surtout si les classes pharmacologiques éligibles à ces entretiens sont élargies (NACO, anti-diabétiques, anti-asthmatiques…). Seul l'avenir nous le dira.

Toujours est-il que les premiers chiffres disponibles sont encourageants (26). En effet, en décembre 2013, soit 6 mois après la parution de l'avenant au JO, on estime que 79 % des titulaires avaient mis les entretiens en place dans leur officine, et plus de 20 % des pharmaciens, tous postes confondus, avaient déjà reçu plus de 10 patients, ce qui est une excellente nouvelle. En revanche, d'après les pharmaciens titulaires, seuls 48 % des patients concernés adhèrent au projet, 18 % sont intrigués, et 20 % n'en voient pas l'intérêt. On voit donc que le pharmacien a encore un énorme travail à faire pour mobiliser les patients, et les convaincre que ce dispositif est utile à leur prise en charge thérapeutique.

Il est également à noter que la plupart des logiciels informatiques apportent aujourd'hui une aide très appréciable, puisque de nouveaux modules permettent la gestion informatique du recrutement des patients, mais aussi un remplissage informatique des réponses données par les patients au cours de l'entretien. Cette dématérialisation des données permet ainsi de gagner en simplicité, et sera peut-être un atout pour aider les pharmaciens à encore plus s'impliquer dans cette entreprise que sont les entretiens pharmaceutique.

CONCLUSION

Ici se termine notre voyage aux pays de la coagulation et des anticoagulants. Et le sentiment que j'ai à l'issu de ce voyage, c'est que mes craintes étaient justifiées, la coagulation est une machine très complexe, et lorsque celle-ci est déséquilibrée, vouloir la rééquilibrer est un « jeu » compliqué et périlleux. Malgré tout, il est clair que les innovations de ces dernières années sont un signe encourageant de la détermination des professionnels de santé à améliorer leurs pratiques et leur prise en charge des patients sous anticoagulant oral, et surement qu'un jour, cette volonté paiera et se traduira par une baisse des accidents iatrogènes. D'autant que l'avenir risque de voir apparaître de nouveaux anticoagulants encore plus performants. Je pense par exemple à l'edoxaban qui a déjà montré dans les premiers essais (menés auprès de 8240 patients) une non-infériorité en termes de traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires par rapport à la warfarine, mais avec une réduction des hémorragies (27). Il a également montré de meilleurs résultats que la warfarine dans les récidives de ces évènements thromboemboliques. Enfin, en ce qui concerne les NACO déjà sur le marché, surement que dans les mois à venir, de nouvelles recommandations apparaîtront, ce qui permettra, à n'en pas douter, de sécuriser l'utilisation de cette classe médicamenteuse. Je pense particulièrement aux 2 études pharmaco-épidémiologiques nationales menées par la CNAM et l'ANSM (12) qui ont pour but de comparer les effets indésirables observés avec les différentes classes d'anticoagulants, et dont les premiers résultats sont attendus dans les semaines à venir. Il sera également très intéressant de suivre l'évolution des entretiens pharmaceutiques dans les prochains mois, et surtout, d'évaluer leur bénéfice en termes d'amélioration d'implication du patient dans son traitement et de diminution des accidents iatrogènes. Encore une fois, et je sors du cadre de la coagulation, ces entretiens pharmaceutiques sont un tournant important dans notre métier, saurons-nous prendre le virage ? Je l'espère de tout mon cœur, mais j'espère également que les autorités nous donneront les armes pour prendre ce virage de la plus belle des manières. Réponse dans quelques années.

ANNEXES

ANNEXE 1a

Lettre de l'Assurance Maladie aux patients sous AVK

l'Assurance Maladie

ELSM DE BORDEAUX

Numéro de l'assuré :
2 34 05 33 318 002 06

Pour tout contact : ☎ 3646
(prix d'un appel local depuis un poste fixe)

ELSM - PL DE L EUROPE
33085 BORDEAUX CEDEX
0015730539 183640 150
DT MD NAT/11/031-AN 10.07.13 14 BASSE NORMANDIE PIC

Mme [redacted]
20 RUE [redacted]
33600 PESSAC

mon parcours d'assuré

Le 2 juillet 2013

Vous voulez agir pour votre santé ?

Consultez rapidement www.ameli-sante.fr pour vous informer sur les maladies cardiovasculaires et trouver simplement des clés en vue de réduire les risques de leur apparition.

> L'ACCOMPAGNEMENT DE MON TRAITEMENT PAR MON PHARMACIEN

Chère madame [redacted]

Votre médecin vous a prescrit un traitement par Antivitamine K PREVISCAN.

Afin de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité de ce traitement, il vous a prescrit un suivi biologique régulier (INR). Ce traitement nécessite aussi une vigilance particulière pour prévenir certains risques d'interaction entre médicaments.

Ainsi, en plus du suivi médical de votre médecin traitant, vous pouvez bénéficier de l'accompagnement et des conseils personnalisés de votre pharmacien.

Pour cela, **il vous suffit de vous rendre auprès du pharmacien de votre choix. Il pourra procéder en ligne à votre inscription au dispositif.** Vous pouvez également remplir avec lui l'imprimé d'adhésion prévu à cet effet.

Partenaire « santé » de proximité, votre pharmacien vous fera profiter de ses conseils pour le bon usage de vos médicaments en tenant compte de vos habitudes de vie (notamment alimentaires). En vous accompagnant dans la durée, il contrôlera la bonne réalisation de votre INR. Il vous orientera vers votre médecin traitant si besoin.

Votre première prise de contact avec votre pharmacien sera l'occasion de définir ensemble, selon votre situation, les modalités de l'accompagnement dont vous bénéficierez. Celui-ci prévoit que vous rencontriez votre pharmacien au moins deux fois par an à l'occasion d'un entretien personnalisé.

D161 V22.00.04

ANNEXE 1b

Lettre de l'Assurance Maladie aux patients sous AVK

Si vous le souhaitez, une coordination sera mise en place par votre pharmacien avec votre médecin.

Parlez-en simplement avec votre pharmacien, il saura répondre à vos questions.

Avec toute notre attention,

Votre médecin conseil de l'Assurance Maladie.

C'est libre et gratuit !
L'accompagnement dont je bénéficie pour le suivi de mon traitement Antivitamine K est libre et gratuit.
Si je décline cette proposition, il n'y aura aucune incidence sur le niveau de remboursement de mes médicaments.

→ Bulletin d'adhésion à remplir en deux exemplaires avec le pharmacien de son choix.

→ Les constatations ont été faites au moyen du système d'information de l'Assurance Maladie mis en oeuvre par le service du contrôle médical après avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés du 29/04/2009. Conformément à la loi Informatique et Liberté, chaque assuré dispose d'un droit d'accès et de rectification à ces données ainsi qu'un droit d'opposition à leur traitement. Ce droit s'exerce auprès du médecin conseil du contrôle médical de l'Assurance Maladie.

ANNEXE 2a

Bulletin d'adhésion

l'Assurance Maladie

Traitement anticoagulant oral par antivitamine K

DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien

Adhésion possible en ligne avec votre pharmacien

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

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

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

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

Identification de l'adhérent :

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

.....

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

- Nom de la pharmacie : .....
- Adresse : .....

.....

- N° d'identification Assurance Maladie : .....
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement : .....

ANNEXE 2b

Bulletin d'adhésion

l'Assurance Maladie

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui :

☐ OUI ☐ NON

Nom du médecin traitant : .....

Nom du médecin prescripteur si différent : .....

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.
L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Adhésion établie à l'initiative du pharmacien ☐ (si oui, cocher la case)

Fait le

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire
Signature et cachet de la pharmacie

La mise en oeuvre de cet accompagnement peut nécessiter le traitement de données à caractère personnel vous concernant. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification à ces données ainsi qu'un droit d'opposition à leur traitement. Ces droits s'exercent auprès du médecin chef de l'échelon local du service du contrôle médical de l'Assurance Maladie et du pharmacien que vous avez désigné.
Vous êtes informé(e) que le refus de participer au dispositif d'accompagnement que peut vous proposer votre pharmacien n'a aucune conséquence sur vos remboursements.

ANNEXE 3a

Questionnaire servant de trame à l'entretien

Téléchargez et renseignez ce document via votre **Espace pro**

Nom : .....

Prénom : .....

Date de naissance : .....

N° d'immatriculation : .....

Régime d'affiliation : .....

Adresse : .....

Date entretien 1 et nom du pharmacien : .....

Date entretien 2 et nom du pharmacien : .....

Date entretien 3 et nom du pharmacien : .....

L'Assurance Maladie

La santé progresse avec vous

ANNEXE 3b

Questionnaire servant de trame à l'entretien

Poids			
Nom de l'AVK prescrit			
Nom du prescripteur			
Autres médicaments prescrits			
Autres médicaments/compléments alimentaires consommés par le patient			
Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement AVK (alimentation, difficultés à effectuer les contrôles d'INR, observance...)			
Historique de la prescription des AVK			
Difficultés motrices/cognitives/sensorielles			
Laboratoire qui dose habituellement l'INR			
Le patient a-t-il un carnet de suivi et une carte AVK ?			
Demander au patient comment il vit globalement son traitement			

ANNEXE 3c

Questionnaire servant de trame à l'entretien

Ces items sont explicités dans le document **Guide d'accompagnement des patients sous antivitamine K**.

1. Le patient sait-il à quoi sert « *nom de la spécialité AVK prescrite* » ?	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
2. Le patient sait-il pourquoi « *nom de la spécialité AVK prescrite* » lui a été prescrit ? Si oui, est-il capable de restituer en termes simples l'indication thérapeutique ?									
3. Le patient sait-il si ce médicament comporte certains risques ? Si oui, le patient les connaît-il ?	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
4. Le patient connaît-il la dose qu'a prescrit son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
5. Le patient sait-il à quelle heure il doit prendre ce médicament et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
6. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, explicitez.									
7. Le patient sait-il qu'il est important : - de noter les prises sur son carnet de suivi ? - de noter tout oubli éventuel dans son carnet de suivi ?	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA

A : Acquis ; PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

ANNEXE 3d

Questionnaire servant de trame à l'entretien

8. Le patient connaît-il la valeur de son INR cible ? Si oui, quelle est-elle ?	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
9. Le patient sait-il que le dosage de l'INR doit être effectué impérativement selon le calendrier établi par le médecin et toujours dans le même laboratoire ? Vérifiez avec le patient qu'il dispose bien du calendrier de suivi de son INR.	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
10. Le patient sait-il pourquoi il doit faire sa prise de sang pour dosage de l'INR, le matin (transmission au médecin) ?	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
11. Le patient sait-il que, dès qu'il la connaît, il doit immédiatement noter la valeur de l'INR dans son carnet de suivi et appeler son médecin si cette valeur de l'INR sort de la fourchette ?	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA	☐A	☐PA	☐NA
12. À quelle fréquence le patient réalise-t-il le contrôle de l'INR ?									

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

ANNEXE 3e

Questionnaire servant de trame à l'entretien

13. Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un surdosage et la conduite à tenir ?
- signes banals : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes ; ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non
- signes plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant ;
- signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexpliqué.

14. Lui est-il déjà arrivé de ressentir certains de ces signes ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non
Si oui, qu'a-t-il fait ?

15. Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non

16. Le patient connaît-il les médicaments qui sont contre-indiqués avec son traitement ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non
Si oui, peut-il citer des médicaments d'usage courant contre-indiqués avec son traitement ?

17. Arrive-t-il au patient de prendre, sans avis médical ou conseil pharmaceutique, d'autres médicaments qu'il a par exemple dans son armoire à pharmacie ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non
Si oui, lesquels ?

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

ANNEXE 3f

Questionnaire servant de trame à l'entretien

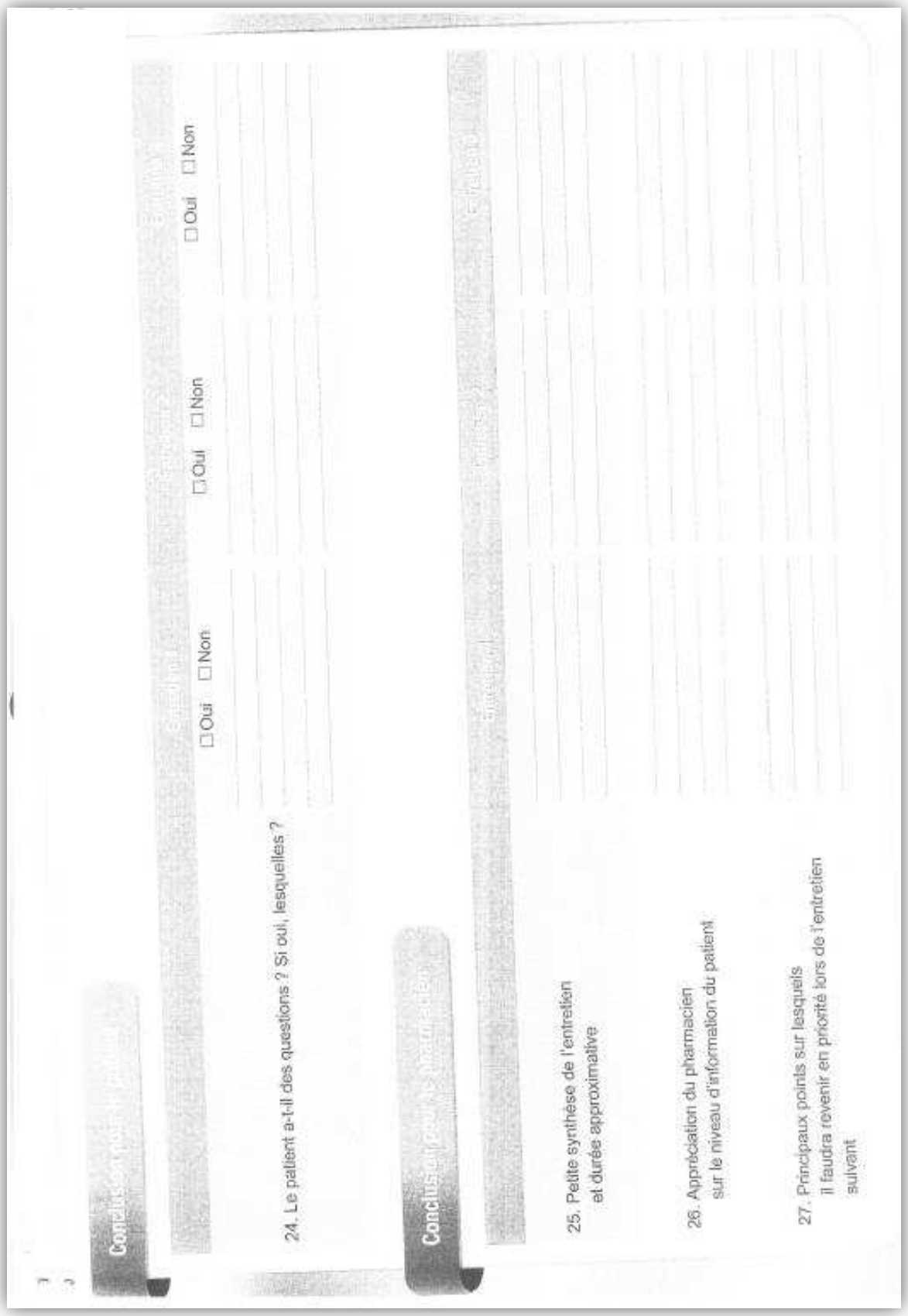
18. Le patient connaît-il les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique dans la vie quotidienne (prévention des chocs et blessures lors d'activités sportives ou de loisirs) ? Peut-il en citer 3 ?	☐ Oui	☐ Non	☐ Oui	☐ Non	☐ Oui ☐ Non
19. Le patient connaît-il les règles à suivre en matière d'alimentation et les principaux aliments riches en vitamine K ?	☐ A	☐ PA	☐ NA	☐ A ☐ PA ☐ NA	☐ A ☐ PA ☐ NA
20. Le patient sait-il qu'il ne doit pas prendre certaines tisanes, ni de complément alimentaire, sans en parler à son médecin ou son pharmacien ?	☐ A	☐ PA	☐ NA	☐ A ☐ PA ☐ NA	☐ A ☐ PA ☐ NA

21. En dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?					
22. Le patient leur présente-t-il la carte « Je prends un traitement anticoagulant par AVK » qui lui a été remise ?	☐ Oui	☐ Non	☐ Oui	☐ Non	☐ Oui ☐ Non
23. Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale (extraction dentaire, petite chirurgie, etc.) ou changement dans sa situation (par exemple survenue d'une grossesse) ?	☐ Oui	☐ Non	☐ Oui	☐ Non	☐ Oui ☐ Non

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

ANNEXE 3g

Questionnaire servant de trame à l'entretien



24. Le patient a-t-il des questions ? Si oui, lesquelles ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non

25. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative

26. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient

27. Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant

ANNEXE 3h

Questionnaire servant de trame à l'entretien

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
28. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non
29. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non
30. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non

Suivi de l'accompagnement

Convenir avec le patient des modalités de suivi de l'accompagnement.

Envisager avec lui le nombre et la fréquence des entretiens.

Insister sur l'importance du suivi biologique.

Remplacement du traitement AVK par un autre antithrombotique ☐ Oui ☐ Non

Date :

Le switch vers un autre antithrombotique implique l'arrêt de l'accompagnement AVK.

Arrêt du traitement anticoagulant ☐ Oui ☐ Non

Date :

L'arrêt du traitement anticoagulant implique l'arrêt de l'accompagnement AVK.

ANNEXE 4a

Récapitulatif des données du patient disponibles sur le site Ameli.fr

le 12/11/2013

L'Assurance Maladie

Accompagnement des patients sous traitement anti-vitamine K (AVK)

Adhésion au dispositif d'accompagnement

Informations du pharmacien désigné

Nom de la pharmacie : SNC[redacted]
N° d'identification AM : 332017821
Nom du pharmacien désigné : [redacted]
N° RPPS : 10002074770

Informations du patient adhérent

Nom du patient : [redacted]
Date de naissance : 18/02/1929
N° d'immatriculation : [redacted]
Régime d'affiliation : 02 - MSA

Mode de recrutement : A l'initiative du pharmacien

Accord de l'adhérent

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui : **OUI**

Nom du médecin traitant : [redacted]

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.

L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Accord du pharmacien

Mon patient me donne mandat pour signer les présentes en son nom et pour son compte. J'accepte la convention de preuve et les conditions de la transmission et j'ai pris connaissance des textes applicables : **OUI**

Date d'adhésion : 12/11/2013

Convention_pharmacie_AVK_332017821_20131112144545.pdf

Transmis le 12/11/2013 14:45:37

ANNEXE 4b

Récapitulatif des données du patient disponibles sur le site Ameli.fr

le 12/11/2013

L'Assurance Maladie

Accompagnement des patients sous traitement anti-vitamine K (AVK)

Suivi des entretiens

Informations du patient sous traitement AVK

Nom du patient :	[redacted]
Date de naissance :	18/02/1929
N° d'immatriculation :	[redacted]
Régime d'affiliation :	02 - MSA

Dates des entretiens

Date de l'entretien 1 :	12/11/2013
Nom du pharmacien :	[redacted]

Convention_pharmacie_AVK_suivi_332017821_20131112144741.pdf

Imprimé le 12/11/2013 14:47:41

Bibliographie et Sitographie

1. « L'hémostase » : Cours du Dr A. BOREL DERLON, exerçant au CHU de Caen
2. « Hémostase 2005-2006 » Cours du Pr P. DE MOERLOOSE et du Dr F. BOEHLEN exerçants aux Hôpitaux Universitaires de Genève
3. « L'Hémostase » : Cours de l'Association pour le Développement de l'Hématologie et de la Transfusion rédigé en collaboration par les enseignants du laboratoire d'Hématologie du CHU de Montpellier et de Nîmes (http://www.adhet.info/#!hemostase/c1l56)
4. « Physiologie et sémiologie de l'hémostase » : Cours du Pr. P. SIE exerçant au CHU de Toulouse
5. « L'Hémostase » du site : www.corpshumain.ca/Coagulation_hemostase.php
6. « Physiologie de l'hémostase » : cours du Pr J.F SCHVED exerçant au CHU de Montpellier
7. « Hématologie clinique et biologique » 2eme édition, livre de Gérard SEBAHOUN
8. « L'hémostase… autrement ? », livre de Jacques SZEFNER
9. « Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) », document de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf.
10. « Spécial AVK et Nouveaux Anticoagulants oraux, 1re partie » : Cahier 2 du Moniteur des pharmacies du 19 janvier 2013
11. « Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance », document de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/content/download/42641/553644/version/1/file/Rapport_Anticoagulants_Juillet2012.pdf.
12. « Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux – Communiqué », document de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Point-sur-l-utilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-et-Eliquis-apixaban-Communique
13. « Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie », document de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/version/1/file/DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf.
14. « Gestion du patient sous anti-vitamine K : rôle du pharmacien d'officine » du Journal des Maladies Vasculaires de Juillet 2009

15. Le Dictionnaire VIDAL 2014
16. « Traitement par AVK » : Le VIDAL Recos
17. « TP/INR au laboratoire » : http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/CIME/TPCIME.html
18. « Dabigatran etexilate : A Novel Oral Direst Thrombin Inhibitor » : http://www.medscape.com/viewarticle/748180
19. « Quand faut-il remplacer les AVK par les nouveaux anticoagulants? » : La revue du praticien de septembre 2013
20. « Fac-similé JO du 27/06/2013, texte 11 » : http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20130627&numTexte=11&pageDebut=10620&pageFin=10629
21. « Top départ, suivi des patients sous AVK » du Moniteur des pharmacies de juillet 2013
22. « Spécial AVK, 2eme partie – Les entretiens de suivi» du Moniteur des pharmacies de Mars 2013
23. « Réussir les Entretiens pharmaceutiques », livret du laboratoire Sandoz
24. « Conseils et accompagnement, suivi personnalisé, entretien confidentiel », livret de l'Assurance Maladie
25. « A la conquête des AVK » : Le Pharmacien de France de Janvier 2013
26. « 2014, ce qui vous attend… » : La revue pharma de Décembre 2013
27. « L'Edoxaban marque des points » : Le Panorama du médecin du 16 au 22 Septembre 2013

Serment de Galien

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, de respecter le secret professionnel.

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.