Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016 Thèse n°65

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le vendredi 27 mai 2016 à Bordeaux

Par **Jérémy Poujade**

Né le 24 octobre 1987 à Périgueux

LES ANTIVITAMINES K : ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES, CONSEILS ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT À L'OFFICINE

Directeur de Thèse
Vanessa DESPLAT

Jury

Madame P. DUFOURCQ	Professeur	Président
Madame V. DESPLAT	Maitre de Conférences	Juge
Monsieur O. NADAL	Docteur en Pharmacie	Juge

Là où se trouve une volonté, il existe un chemin.

Winston Churchill

Remerciements

A Madame Vanessa Desplat,

Je vous remercie avant tout d'avoir accepté d'être la directrice de cette thèse. J'appréciais déjà votre rigueur et vos cours durant mes études, j'ai retrouvé cette qualité durant ma thèse. Vous avez su vous rendre disponible malgré votre emploi du temps chargé, je vous en remercie. Merci de votre soutien et de vos conseils avisés, ainsi que votre grande patience durant cette longue période.

A Madame Pascale Dufourcq,

Après le départ à la retraite du Professeur Derache, vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury ; vous m'avez soutenu durant ce projet, je vous en remercie.

A Monsieur Olivier Nadal,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je retiendrai votre esprit critique aiguisé, vos nombreux conseils, ainsi que nos multiples conversations plus intéressantes les

unes que les autres. J'ai beaucoup d'estime pour le pharmacien toujours avide de connaissances que vous êtes.

A Madame Marcher et Monsieur Timonet,

Je vous remercie pour m'avoir apporté votre aide dans ce projet, que ce soit pour les entretiens pharmaceutiques ou les enquêtes. Merci également de m'avoir transmis votre expérience durant mes stages et remplacements.

Aux pharmaciens et médecins ayant participés à l'enquête,

Je vous remercie d'avoir accordé du temps et de l'intérêt pour cette étude.

A Leslie,

Je te remercie de m'avoir toujours soutenu durant mes études et le long de cette thèse entrecoupée de longs arrêts. Tu m'as toujours donné l'élan et la motivation pour avancer. Je t'aime, et ton amour m'apporte le courage nécessaire pour toujours chercher à être meilleur. Merci d'être là pour moi, j'ai énormément de chance de t'avoir.

A mes parents,

Sans vous je ne serais jamais devenu pharmacien, vous m'avez toujours épaulé pour réussir. Vous êtes un exemple pour moi, et j'ai toujours voulu vous rendre fier. Je vous serai toujours reconnaissant pour tous les sacrifices que vous avez fait, pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises, votre aide constante, et votre amour. Vous êtes des parents exceptionnels, je vous remercie.

A mon frère,

Je te remercie pour ton aide, pour toute notre complicité depuis petit et qui perdure. Sache que je serai toujours là pour toi mon frère, tu comptes plus que tout pour moi.

A mon grand-père Daniel, et mes grands-parents Odette et André,

Je vous remercie. Vous êtes pour moi un exemple de courage. Vous avez toujours été présents et à l'écoute, j'ai beaucoup d'admiration pour vous. La fierté que vous avez pour vos petits-enfants n'a d'égale que l'amour qu'ils ont pour vous.

A Thomas,

Je te remercie mon vieil ami. Tu as toujours été disponible pour moi depuis fort longtemps, et m'a été à nouveau d'une aide précieuse dans cette dernière étape de mes études. Depuis de nombreuses années nous partageons plusieurs passions communes qui nous rapprochent. Ton esprit rigoureux et scientifique est une qualité exemplaire. C'est un remerciement de longue date que je t'adresse ici.

A Amandine,

Je te remercie pour ton soutien indéfectible et nos moments de complicité à regarder des séries entre autistes. Nos soirées resteront également gravées. Dommage que je sois trop loin pour venir t'embêter ou molester tes peluches plus souvent. Tu as toujours pensé aux autres avant de penser à toi, ceci est remarquable. Je te serai toujours redevable de tous tes précieux conseils que tu m'as apporté si souvent, merci pour tout.

A Stéphanie,

Je te remercie pour tous nos moments de détente à parasiter ton canapé autour d'une bonne raclette ou d'un steak tartare, après que ton fidèle coach t'ait poussé à aller courir. Je retiendrai également le mode ninja dans lequel nous étions passés maître dans l'art du travail en urgence. Je tiens à remercier aussi l'organisatrice de la plupart de nos soirées. Merci pour ton aide précieuse dans cette thèse et durant mes études, je te souhaite toute la réussite que tu mérites dans ton rêve de restaurant.

A Xavier,

Je te remercie pour toutes nos discussions extrêmement intéressantes autour de bonnes pizzas et nos soirées mémorables. J'ai toujours adoré avoir ton avis que ce soit au niveau scientifique ou sociétal, ton esprit critique et ta faculté inégalée de compréhension m'ont toujours bluffé, tu es un grand ami.

A Julie,

Je te remercie pour ta gentillesse. Tu m'as toujours rendu service quand j'en avais besoin, et tu es à l'écoute de tes amis, c'est une grande qualité que j'apprécie. Je retiendrai l'ambiance que tu mettais à toutes nos soirées, à danser toute la nuit dans l'appartement de cette fabuleuse résidence de Budos. Merci également pour ces moments partagés et appréciés, à discuter longuement en dégustant tes fameux petits desserts.

A Pierre et Janine Apaix,

Je vous remercie de m'avoir accueilli pour le début de ma vie sur Lyon. Je remercie Pierre de m'avoir transmis sa passion pour le piano, et Janine pour m'avoir fait redécouvrir les échecs. Merci Pierre pour toutes nos conversations scientifiques toujours très intéressantes et pour tes précieux conseils.

Sommaire

REMERCIEMENTS **3**

SOMMAIRE **6**

TABLE DES FIGURES **11**

TABLE DES TABLEAUX **12**

TABLE DES ANNEXES **12**

LISTE DES ABREVIATIONS **13**

INTRODUCTION GENERALE **17**

1. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE **19**

1.1 Le vaisseau sanguin : rappel anatomique **19**

1.1.1 Struture générale 20

1.1.2 L'endothélium 20

1.2 L'hémostase **21**

1.2.1 L'hémostase primaire 21

1.2.1.1 Les plaquettes 21

1.2.1.1.1 L'adhésion plaquettaire 23

1.2.1.1.2 L'activation plaquettaire 24

1.2.1.1.3 L'agrégation plaquettaire 25

1.2.2 La coagulation plasmatique 25

1.2.2.1 Les facteurs de la coagulation 26

1.2.2.2 La vitamine K 27

1.2.2.2.1 Structure 27

1.2.2.2.2 Origine 27

1.2.2.2.3 Cycle de la vitamine K 28

1.2.2.2.4 Rôle dans l'hémostase 29

1.2.2.3 La cascade de la coagulation 30

1.2.3 La fibrinolyse 32

1.3 Contrôle de l'hémostase 33

1.3.1 Régulation de l'hémostase primaire 33

1.3.2 Régulation de la coagulation 34

1.3.2.1 Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation 34

1.3.2.1.1 Rôle de l'antithrombine 34

1.3.2.1.2 Rôle de la protéine C et de la protéine S 34

1.3.2.1.3 Rôle du TFPI (tissue factor pathway inhibitor) 35

2. PHARMACOLOGIE DES ANTIVITAMINES K 36

2.1 De la découverte de la vitamine K à l'élaboration des premiers antivitamines K 36

2.1.1 La révélation d'une nouvelle vitamine 36

2.2 La découverte des antivitamines K : une innovation thérapeutique majeure 37

2.3 L'utilisation des AVK comme rodenticides 41

2.4 Les AVK commercialisés en France 41

2.4.1 Structure chimique des dérivés coumariniques 42

2.4.2 Structure chimique des dérivés de l'indanedione 43

2.4.3 Autorisation de mise sur le marché et commercialisation des AVK 44

2.5 Les AVK au niveau international 46

2.6 Propriétés pharmacodynamiques des AVK 47

2.6.1 Mécanisme d'action 47

2.7 Propriétés pharmacocinétiques des AVK 48

2.7.1 Absorption 49

2.7.2 Distribution 49

2.7.3 Métabolisation 50

2.7.4 Elimination 50

2.8 Méthodes d'exploration de la coagulation 51

2.8.1 Le temps de céphaline activé 52

2.8.2 Le temps de quick 52

2.8.3 Interprétation des résultats du TCA et du TQ 53

2.8.4 L'INR 53

2.9 Effets indésirables 56
2.9.1 Effets indésirables vasculaires communs aux AVK 56
2.9.2 Effets indésirables non vasculaires 57
2.9.2.1 Effets indésirables immuno-allergiques 57
2.9.2.2 Autres effets indésirables 59

2.10 Interactions possibles avec les AVK 60
2.10.1 Nature des interactions 61
2.10.1.1 Interactions pharmacocinétiques 61
2.10.1.2 Interactions pharmacodynamiques 62
2.10.2 Interactions médicamenteuses 63
2.10.2.1 Associations contre-indiquées 63
2.10.2.2 Associations déconseillées 65
2.10.2.3 Associations nécessitant des précautions d'emploi ou à prendre en compte 66

2.11 Contre-indications des AVK 69

3. ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT SOUS AVK 71

3.1 Indications thérapeutiques des antivitamines K 71
3.1.1 Troubles du rythme 71
3.1.1.1 La fibrillation auriculaire 71
3.1.1.2 Autres types d'arythmie 72
3.1.2 Prévention des complications post infarctus 73
3.1.3 Valvulopathies et patients porteurs d'une prothèse valvulaire 73
3.1.4 Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire 74

3.2 Surveillance d'un traitement AVK 75
3.2.1 INR cible 75
3.2.2 Evaluation du temps passé dans l'intervalle thérapeutique 77
3.2.3 Automesure de l'INR 77
3.2.4 Surdosage en AVK 78
3.2.4.1 Surdosage asymptomatique 79
3.2.4.2 Facteurs favorisants les accidents hémorragiques 79
3.2.4.3 Conduite à tenir en cas de surdosage entrainant une hémorragie majeure 80
3.2.4.4 Conduite à tenir en cas d'hémorragie mineure 81
3.2.4.5 Recommandations lors d'une chirurgie ou d'actes invasifs sous AVK 81
3.2.5 Pharmacogénétique des AVK 82

3.2.5.1 Risques liés à la mutation du gène codant pour le CYP2C9....83
3.2.5.2 Risques liés à la mutation du gène codant pour le VKORC1....84
3.2.5.3 L'utilisation d'algorithmes génétiques....84
3.2.6 Grossesse, allaitement et AVK....85
3.2.7 Prévention des risques d'erreur et confusion à l'officine....86

3.3 Cadre réglementaire des entretiens pharmaceutiques....88
3.3.1 La loi HPST ouvre le droit aux entretiens pharmaceutiques....88
3.3.2 La convention nationale faisant suite à la loi HPST....89
3.3.3 Avenants à la convention nationale du 4 avril 2012....91

3.4 Les entretiens pharmaceutiques : une mission de santé publique....93
3.4.1 Adhésion du patient et enregistrement informatique de l'entretien....94
3.4.2 Déroulement de l'entretien....95
3.4.2.1 Informations générales....95
3.4.2.2 Les principes du traitement....97
3.4.2.3 Surveillance biologique du traitement....100
3.4.2.4 Surveillance des signes évocateurs d'un surdosage....101
3.4.2.5 Interactions avec les autres médicaments....103
3.4.2.6 Vie quotidienne et alimentation....103
3.4.2.7 Les professions de santé....106
3.4.2.8 Fin de l'entretien....106

3.5 Avenir des entretiens pharmaceutiques....107
3.5.1 Les nouveaux anticoagulants vont-ils remplacer à terme les AVK ?....107
3.5.1.1 Indications des AOD suivant leurs dosages....107
3.5.1.2 Synthèse de l'étude RE-LY....109
3.5.1.3 Synthèse de l'étude ROCKET-AF....110
3.5.1.4 Synthèse de l'étude ARISTOTLE....110
3.5.1.5 Un nouvel AOD : l'edoxaban....111
3.5.1.6 Inconvénients et avantages des AOD par rapport à la warfarine....112
3.5.2 Enquête auprès des médecins généraliste, cardiologues et pharmaciens....113
3.5.2.1 Population cible....113
3.5.2.2 Type d'enquête et mise en œuvre....113
3.5.2.3 Résultats de l'enquête auprès des médecins généralistes....114
3.5.2.4 Résultats de l'enquête auprès des cardiologues....117
3.5.2.5 Résultats de l'enquête auprès des pharmaciens....118
3.5.2.6 Conclusion....122

3.5.3 Bilan de l'assurance maladie sur les entretiens 122

CONCLUSION GENERALE.....124

BIBLIOGRAPHIE.....125

ANNEXES 133

Annexe 1 : Courrier de l'assurance maladie visant les patients éligibles 133

Annexe 2 : Bulletin d'adhésion à un entretien pharmaceutique.....134

Annexe 3 : Dépliant remis aux patients ciblés.....136

Annexe 4 : Support power point pour l'entretien pharmaceutique 137

Annexe 5 : Fiche de suivi patient.....142

Annexe 6 : Carnet de suivi AVK et carte détachable 146

Annexe 7 : Questionnaire envoyé aux médecins généralistes et cardiologues.....147

Annexe 8 : Questionnaire destiné aux pharmaciens 148

Table des figures

Figure 1 : Structure de la paroi artérielle 19
Figure 2 : Structure commune des vitamines K 27
Figure 3 : Cycle de la vitamine K 29
Figure 4 : La cascade de la coagulation 32
Figure 5 : Elus au prix Nobel 1943 de physiologie ou médecine 37
Figure 6 : Photo de K.P. Link montrant des affiches publicitaires sur la warfarine 40
Figure 7 : Formule chimique de la coumarine 42
Figure 8 : Structure chimique de l'acénocoumarol et de la warfarine 43
Figure 9 : Structure chimique de la fluindione 44
Figure 10 : Cinétique des protéines vitamine K-dépendantes à l'instauration d'un traitement par AVK 48
Figure 11 : Mention imposée par la CNIL 92
Figure 12 : Enquête auprès des médecins généralistes 115
Figure 13 : Enquêtes auprès des cardiologues 117
Figure 14 : Enquête auprès des pharmaciens 119
Figure 15 : Nombre d'entretiens par pharmacie 119
Figure 16 : Durée moyenne des entretiens 120

Table des tableaux

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation 26
Tableau 2 : Les AVK commercialisés en France 42
Tableau 3 : Interactions médicamenteuses 68
Tableau 4 : INR cible et durée de traitement en fonction de l'indication 75
Tableau 5 : Recommandations de la HAS et du GEHT en cas d'INR élevé 79
Tableau 6 : Aliments riches en vitamine K 104
Tableau 7 : AVK et principales plantes 105
Tableau 8 : Indications thérapeutiques des AOD 108

Table des annexes

Annexe 1 : Courrier de l'assurance maladie visant les patients éligibles 133
Annexe 2 : Bulletin d'adhésion à un entretien pharmaceutique 134
Annexe 3 : Dépliant remis aux patients ciblés 136
Annexe 4 : Support power point pour l'entretien pharmaceutique 137
Annexe 5 : Fiche de suivi patient 142
Annexe 6 : Carnet de suivi AVK et carte détachable 146
Annexe 7 : Questionnaire envoyé aux médecins généralistes et cardiologues 147
Annexe 8 : Questionnaire destiné aux pharmaciens 148

Liste des abréviations

ACD	Advanced Chemistry Development
ADP	Adénosine triphosphate
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulant Oral Direct
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Antivitamine K
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
CSP	Code de la Santé Publique
COX	Cyclo-oxygénases

cv	Coefficient de variation
CYP	Cytochromes p450
DCI	Dénomination Commune Internationale
DP	Dossier Pharmaceutique
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EEN	Excipients à Effet Notoire
EP	Embolie Pulmonaire
ES	Embolie Systémique
FA	Fibrillation Auriculaire
FT	Facteur Tissulaire
GEHT	Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose
Gla	Résidus γ-carboxyglutamique
Glu	Résidus Glutamiques
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	International Normalized Ratio
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
ISI	International Sensitivity Index
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
JO	Journal Officiel
LogD	Coefficient de partage
HPST	Loi Hôpital Patients Santé aux Territoires
KHPM	Kininogène de Haut Poids Moléculaire
MTEV	Maladie Veineuse Thromboembolique
NACO	Nouveaux Anticoagulants Oraux
NO	Monoxyde d'azote
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDF	Produits de Dégradation de la Fibrine
PF4	Facteur 4 plaquettaire
PGI2	Prostacycline
pH	Potentiel Hydrogène
PIVKA	Protéines induites par l'absence de vitamine K
PL	Phospholipides
PPP	Plasma Pauvre en Plaquettes
PPSB	Complexe prothrombinique humain
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SMR	Service Médical Rendu
TCA	Temps de Céphaline Activé

TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
t-PA	Activateur tissulaire du plasminogène
TQ	Temps de Quick
TTR	Percent Time in Therapeutic INR Range
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
USPO	Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine
VKORC1	Vitamine K époxyde-réductase
vWF	Facteur de von Willebrand
WRN	Nephropathy related-warfarin

Introduction générale

Selon le rapport de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) d'avril 2014 intitulé : « les anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux et surveillance », on apprend que les anticoagulants et plus particulièrement les antivitamines K (AVK), seraient, en raison d'effets indésirables graves dû à un médicament, la première cause d'hospitalisation. D'ailleurs, la non-observance ou le mésusage de ces médicaments sont responsables d'environ 17000 hospitalisations et de 4000 décès chaque année **(1)**.

Il est vrai que les antivitamines K sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, le risque de surdosage étant élevé. Un surdosage en antivitamines K peut se traduire par des signes d'hémorragie nécessitant parfois une hospitalisation. De plus, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses possibles avec les AVK. Ces hospitalisations s'expliquent donc par la potentielle gravité de la iatrogenèse.

Le rapport montre que la consommation des anticoagulants est en constante augmentation depuis dix ans, ce qui expliquerait également ce nombre élevé d'hospitalisations. Depuis leur mise sur le marché il y a plus de 50 ans, les antivitamines K en 2014 sont encore très prescrits, mais il est évident qu'aujourd'hui les prescriptions tendent vers des nouveaux anticoagulants, les anticoagulants oraux directs (AOD).

Suite à la loi n°2009-879 du 21 Juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST), une convention a été signée par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), l'Union nationale des organismes complémentaires d'assurance maladie et les syndicats représentatifs de pharmaciens d'officine. Le premier avenant à cette convention a permis de mettre en place officiellement les entretiens pharmaceutiques depuis le 27 Juin 2013 **(2)**.

Ce nouveau service qui vise, dans un premier temps les patients chroniques sous anticoagulants oraux (environ 1,1 million de personnes), laisse entrevoir une orientation du métier de pharmacien vers une meilleure éducation thérapeutique, et vers un rôle clé en tant qu'acteur de santé publique.

Le pharmacien a pour rôle de conseiller au mieux les patients vis-à-vis de leur traitement anticoagulant. Afin de mieux appréhender les conseils et les explications que le pharmacien doit donner lors de cet entretien, il convient de connaître parfaitement le mécanisme pharmacologique et pharmacocinétique des antivitamines K. Cela passe avant tout par une bonne connaissance du processus d'hémostase développé dans cette première partie.

1. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est un processus permettant de stopper l'écoulement du sang lorsque l'endothélium vasculaire est lésé, et maintient la fluidité du sang dans les vaisseaux sanguins.

1.1 Le vaisseau sanguin : rappel anatomique

1.1.1 Structure générale

Avant d'aborder le processus d'hémostase, il est important de connaître la structure des vaisseaux sanguins. La structure du vaisseau sanguin s'organise en trois couches, de l'extérieur vers l'intérieur : l'intima, la média et l'adventice (figure 1).

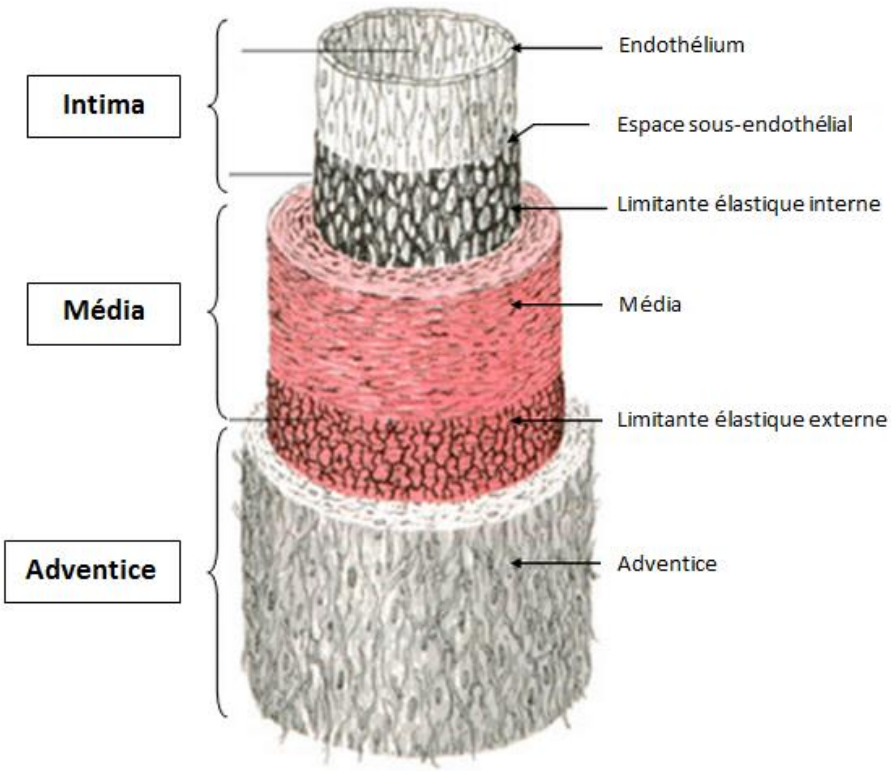


Figure 1 : Structure de la paroi artérielle (3)

L'intima est la tunique la plus interne en contact avec le sang. Il s'agit de la couche la plus fine, formée d'une monocouche de cellules endothéliales formant l'endothélium. Comme tout type d'épithélium, celui-ci repose sur une lame basale et un tissu conjonctif sous-jacent appelé le sous-endothélium ou espace sous-endothélial.

La limitante élastique interne sépare l'intima de la média. Cette dernière est composée principalement de cellules musculaires lisses disposées en plusieurs couches, et de tissu conjonctif. Hormis dans l'aorte thoracique, la média est avasculaire, à l'exception de sa partie externe qui reçoit l'irrigation des vasa vasorum de l'adventice.

La tunique la plus externe est l'adventice, qui est un tissu conjonctif contenant des fibroblastes et des adipocytes, et irriguée par de petits vaisseaux appelés les vasa vasorum. Ce réseau est une importante source de nutrition des artères et des veines **(2, 3, 4)**.

Cependant, cette organisation anatomique diffère suivant le diamètre des artères. La media des artères de petit et moyen calibre a une proportion plus importante en cellules musculaires lisses comparé au tissu conjonctif, tandis que dans les artères de gros diamètre, la composante musculaire est moindre afin d'être plus distensible **(4)**.

Dans le réseau veineux, la structure anatomique est similaire aux artères. Seule une différence morphologique réside dans l'intima, par des invaginations de l'endothélium qui constituent des valves, permettant de ramener le sang veineux vers le cœur. La media, comme pour les artères, a une composition qui varie suivant le territoire veineux **(5)**.

1.1.2 L'endothélium

Les cellules endothéliales constituent une barrière mécanique. De plus, elles exercent des propriétés sécrétoires et contractiles. Elles sécrètent notamment une substance vasodilatatrice : le monoxyde d'azote (NO) et participent aussi à la synthèse d'angiotensine II, peptide impliqué dans la régulation de la pression artérielle. Néanmoins, l'endothélium ne possède pas de propriétés contractiles intrinsèques, mais peut sécréter de l'endothéline qui aura un effet contractile sur les cellules musculaires lisses **(3, 4, 6)**.

La cellule endothéliale participe activement au processus d'hémostase en intervenant à différents niveaux :

- Dans l'interaction entre les plaquettes et la paroi du vaisseau sanguin
- Dans la coagulation
- Dans la fibrinolyse

1.2 L'hémostase

L'hémostase permet de rester dans un équilibre entre deux extrêmes qui sont : l'hémorragie et la thrombose. Ce mécanisme se divise en trois phases qui se produisent en parallèle. Cependant, dans la littérature elles sont décrites dans l'ordre suivant :

- L'hémostase primaire
- La coagulation
- La fibrinolyse

1.2.1 L'hémostase primaire

L'hémostase primaire se décompose elle-même en trois étapes : l'adhésion plaquettaire, l'activation des plaquettes, et l'agrégation plaquettaire. Elle aboutit à la formation du thrombus à prédominance plaquettaire. Ainsi les acteurs majeurs de cette étape sont :

- Les plaquettes
- Les cellules endothéliales
- Les protéines plasmatiques

1.2.1.1 Les plaquettes

Les thrombocytes, plus communément appelés les plaquettes, sont issus de la lignée mégacaryocytaire. En effet, les plaquettes sont produites au niveau de la moelle osseuse, et

proviennent de la fragmentation du cytoplasme de leurs précurseurs, les mégacaryocytes. Ce sont de petites cellules anucléées dont la durée de vie est de 8 à 10 jours. Leur production et leur mise en circulation constituent la thrombopoièse, régulée positivement par la thrombopoïétine **(7)**.

La membrane des plaquettes est constituée d'intégrines et de phospholipides, dont un qui a rôle essentiel dans l'activité procoagulante : la phosphatidylsérine. Les intégrines sont des glycoprotéines de surface servant de récepteur à certains constituants de la matrice extra-cellulaire.

Lors de l'activation des plaquettes, via la liaison aux intégrines, un remodelage membranaire se produit avec un remaniement de la répartition des phospholipides. La phosphatidylsérine subit une translocation qui la fait passer du feuillet cytoplasmique au feuillet externe de la membrane cytoplasmique. La phosphatidylsérine en présence de calcium, catalyse la formation des complexes enzymatiques de la coagulation **(8, 9)**.

Les plaquettes contiennent trois types de granules :

- Les granules denses
- Les granules α
- Les lysosomes

Le contenu de ces granules est sécrété après l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et permet le recrutement d'autres plaquettes. Ils sont indispensables à l'hémostase, en effet, un déficit en granules denses peut se traduire par un syndrome hémorragique.

Les granules denses contiennent de l'adénosine diphosphate (ADP), du calcium ionisé, et des glycoprotéines GP Ib et GP IIb-IIIa qui sont des intégrines.

Les granules α contiennent des protéines spécifiques tel que le facteur 4 plaquettaire (PF4), et non spécifiques tel que le fibrinogène, le facteur de von Willebrand (vWF) et des protéines de la coagulation (les facteurs V, VIII, XI, XIII et la protéine S, qui seront présentés ultérieurement). De même que pour les granules denses, un déficit en granules α aurait des conséquences hémorragiques **(6, 9, 10)**.

L'ADP participe aussi au phénomène d'agrégation plaquettaire en se liant au récepteur plaquettaire P2Y12, mais dans une moindre mesure par rapport à la thrombine. Il reste néanmoins une cible pour inhiber l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel (PLAVIX®), un antiagrégant plaquettaire fréquemment rencontré à l'officine, utilise ce mécanisme d'action **(9)**.

La thrombine est l'enzyme la plus puissante pour induire l'agrégation plaquettaire. C'est l'enzyme finale de la cascade de la coagulation sanguine. Tout comme le vWF, elle peut se lier au complexe GP Ib-IX-V, et sur deux autres récepteurs plaquettaires nommés PAR1 et PAR4. De même qu'avec le vWF, cette interaction induit l'activation des plaquettes avec changement de conformation, sécrétion de thromboxane A2 et la libération du contenu des granules **(9, 10)**.

1.2.1.1.1 L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes n'adhèrent pas à un endothélium sain, c'est donc lors d'une situation pathologique telle qu'une brèche vasculaire, que celles-ci vont se fixer aux structures sous-endothéliales. Cette adhésion est favorisée par le flux sanguin qui exerce des forces tangentielles sur la paroi vasculaire, ces forces sont dites forces de cisaillement. Le facteur de von Willebrand joue alors un rôle majeur dans cette adhésion et dans l'agrégation plaquettaire. Il s'agit d'une glycoprotéine présente dans les granules α des plaquettes, et dans les corps de Weibel-Palade qui sont des granules de stockage de la cellule endothéliale **(6, 11)**.

Lors d'une brèche vasculaire et sous l'action de forces de cisaillements élevées, le vWF présent au niveau du sous endothélium va servir de ligand à un type de récepteur situé sur les plaquettes, le complexe glycoprotéique Ib-IX-V. Cette interaction permet l'adhésion des plaquettes au collagène sous-endothélial via le vWF qui est lié à celui-ci également. Le vWF circulant sous sa forme globulaire plasmatique ne se fixe pas aux plaquettes. Mais lorsque le sous-endothélium est mis à nu, ce facteur interagit avec les fibres de collagènes et adopte une nouvelle conformation reconnu par le récepteur GP Ib-IX-V. Ce complexe formé, est une étape indispensable dans le processus global d'hémostase **(9, 10, 11)**.

Lorsque les forces de cisaillements sont faibles, d'autres intégrines comme la α2β1 permettent aux plaquettes d'adhérer directement au collagène sans l'interaction du vWF avec GP Ib-IX-V **(9)**.

1.2.1.1.2 L'activation plaquettaire

La liaison avec les intégrines de surface des plaquettes, déclenche une cascade de transduction du signal d'activation à l'intérieur de la cellule. Il s'en suit, au final de chacun des signaux, l'activation du complexe GP IIb-IIIa (intégrine α2bβ3 dans une autre nomenclature biochimique) qui aura pour conséquence l'augmentation de l'affinité de ce récepteur pour son ligand plasmatique principal : le fibrinogène. Cette activation étant un évènement majeur de l'hémostase, il n'est pas étonnant de retrouver en thérapeutique un anticorps monoclonal liant celui-ci, l'abciximab (REOPRO®), utilisé afin de prévenir une nouvelle sténose après une intervention coronarienne percutanée **(9)**.

Une autre glycoprotéine adhésive présente dans la matrice extracellulaire, la fibronectine, intervient également dans l'interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire. Les fibronectines possèdent des sites de liaison pour les intégrines et les composants de la matrice extracellulaire comme le collagène, ce qui explique qu'elles puissent fixer les plaquettes au sous-endothélium **(6)**.

Cette activation déclenche trois réactions :

- La transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, via deux voies principales qui sont celles des lipoxygénases, et celles des cyclo-oxygénases (COX). Cette dernière donnant naissance à une substance pro-agrégante, le thromboxane A2.
- La sécrétion des granules intraplaquettaires
- L'activation du complexe GP IIb-IIIa

Il est important de rappeler le rôle des cyclo-oxygénases dans ce métabolisme. En effet, ces enzymes catalysent la synthèse des prostanoïdes à partir de l'acide arachidonique. Il existe deux types de COX, la COX-1 et la COX-2. La COX-1 est ubiquitaire et constitutive, elle s'exprime dans la majorité des cellules, y compris les plaquettes. La COX-2 est inductible, on ne la retrouve donc pas dans les plaquettes. En effet, celles-ci étant dépourvues de noyaux,

elles sont incapables de synthèse protéique. L'importance de ces enzymes dans l'agrégation plaquettaire en fait des cibles de choix pour de nombreux médicaments : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques, comme par exemple, l'ibuprofène (ADVIL®, ANTARENE®, SPIFEN®…), ainsi qu'une autre famille d'AINS, les coxibs, qui sont des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 comme le celecoxib (CELEBREX®). L'inhibition de ces enzymes leurs confèrent donc leur pouvoir antiagrégant plaquettaire **(9)**.

1.2.1.1.3 L'agrégation plaquettaire

Il s'en suit un remodelage du cytosquelette des plaquettes, passant d'une forme sphérique à discoïdale, et l'apparition de pseudopodes à leur surface qui vont leur permettre de s'étaler sur le collagène du sous-endothélium. Puis grâce au fibrinogène, protéine présente dans le plasma, des « ponts » entre les plaquettes vont pouvoir se créer et former le « clou plaquettaire », encore appelé thrombus blanc. Le fibrinogène se lie au complexe GP IIb-IIIa activé, une autre intégrine présente sur la membrane des plaquettes et servant de récepteur. Dès lors, cette liaison renforce le signal d'activation des plaquettes et permet aux cellules de s'agréger **(9, 10)**.

Le vWF, la fibronectine et le fibrinogène ont une séquence peptidique commune RGD. Il s'agit d'une séquence tripeptidique Arg-Gly-Asp identifiée par les intégrines présentes à la surface de la membrane des plaquettes qui jouent le rôle de récepteurs à ces glycoprotéines. Par conséquent le fibrinogène n'est pas le seul ligand du récepteur GP IIb-IIIa, mais ces autres ligands ont une affinité moindre et leur concentration plasmatique est plus faible. Cette séquence est indispensable au phénomène d'adhésion des plaquettes avec la paroi vasculaire **(10)**.

1.2.2 La coagulation plasmatique

La coagulation est la seconde phase du processus d'hémostase. Son but va être de venir renforcer le thrombus déjà formé lors de l'hémostase primaire. Pour ce faire, elle requiert des facteurs de la coagulation (tableau 1), et une vitamine indispensable : la vitamine K.

1.2.2.1 Les facteurs de la coagulation

Parmi ces nombreux facteurs de la coagulation, quatre nous intéresse particulièrement, car ils sont dépendants de la vitamine K : les facteurs II, VII, IX, X **(12).**

Forme non active		**Forme active**	
FI	Fibrinogène	**FIa**	Fibrine
FII	Prothrombine	**FIIa**	Thrombine
FVII	Proconvertine	**VIIa**	Convertine
FIX	Anti-hémophilique B	**FIXa**	Anti-hémophilique B activé
FX	Stuart	**FXa**	Stuart activé
FV	Proaccélérine	**FVa**	Accélérine
FVIII	Anti-hémophilique A	**FVIIIa**	Anti-hémophilique A activé
FXI	Rosenthal	**FXIa**	Rosenthal activé
FXII	Hageman	**FXIIa**	Hageman activé
FXIII	Stabilisant de la fibrine	**FXIIIa**	Stabilisant de la fibrine activé
PK	Prékallicréine	**K**	Kallicréine

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation (11, 12)

Ces facteurs sont des protéines plasmatiques synthétisées par le foie, et sont pour la plupart des zymogènes. Cela signifie que ce sont des proenzymes qui circulent dans le sang de manière inactive. Ils ne peuvent assurer leur fonction dans la cascade de coagulation qu'après une activation qui va nécessiter une enzyme protéolytique et un cofacteur. Pour que le zymogène interagisse avec son enzyme et son cofacteur, ces trois doivent être fixés sur une même surface d'aminophospholipides. En effet, les aminophospholipides sont chargés négativement, ce qui permet des liaisons ioniques en présence de calcium. Dans cette phase, cette surface correspond à la membrane plasmique des plaquettes après le changement conformationel de leur membrane. La coagulation ne peut donc se faire sans activation préalable des plaquettes.

Certains facteurs font exception à cette fonction de zymogène, il s'agit du fibrinogène, qui a une fonction de substrat ; et les facteurs V et VIII qui sont des cofacteurs **(6, 13)**.

1.2.2.2 La vitamine K

1.2.2.2.1 Structure

Il existe trois formes de vitamine K : la plus importante, la vitamine K1 ou phylloquinone (encore appelé la phytoménadione), les vitamines K2 ou ménaquinones (qui se compose de nombreux sous-groupes en fonction de la longueur de leur chaîne latérale), et la ménadione ou vitamine K3.

Leur structure commune est un noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone (figure 2).

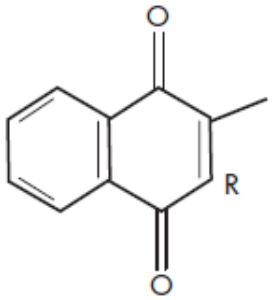


Figure 2 : Structure commune des vitamines K

Seul le radical (R) en position trois les différencie. La phylloquinone possède un radical aliphatique mono-insaturé, tandis que les ménaquinones ont une chaîne aliphatique polyinsaturée. Quant à la ménadione, elle ne présente qu'un radical hydrogène **(13)**.

1.2.2.2.2 Origine

La vitamine K a pour origine deux sources : endogène, produite par les bactéries intestinales, et exogène via l'alimentation.

Ce sont les végétaux qui fournissent la phylloquinone, notamment les légumes verts. Pour la ménaquinone, elle se retrouve surtout dans le lait, le fromage, et le soja fermenté. La vitamine K2 est également synthétisée par certaines bactéries intestinales. Enfin, la forme ménadione n'est pas présente dans notre alimentation, elle est obtenue par synthèse.

Une alimentation équilibrée assure les besoins recommandés en vitamine K. Pour la vitamine K1, ils sont de 60 à 100µg par jour. On la retrouve à hauteur de 40 à 100 µg dans la salade verte, les choux, les brocolis et épinards, et en plus faible quantité, de 5 à 40 µg, dans les petits pois, les carottes, et l'huile de soja **(14)**.

Ces vitamines ont une répartition différente dans l'organisme, en effet on retrouve majoritairement la vitamine K1 dans le foie, alors que la vitamine K2 se retrouve plutôt au niveau des artères **(13)**.

1.2.2.2.3 Cycle de la vitamine K

La vitamine K active sous forme hydroquinone, est régénéré par l'intermédiaire de trois réactions successives formant le cycle de de la vitamine K (figure 3).

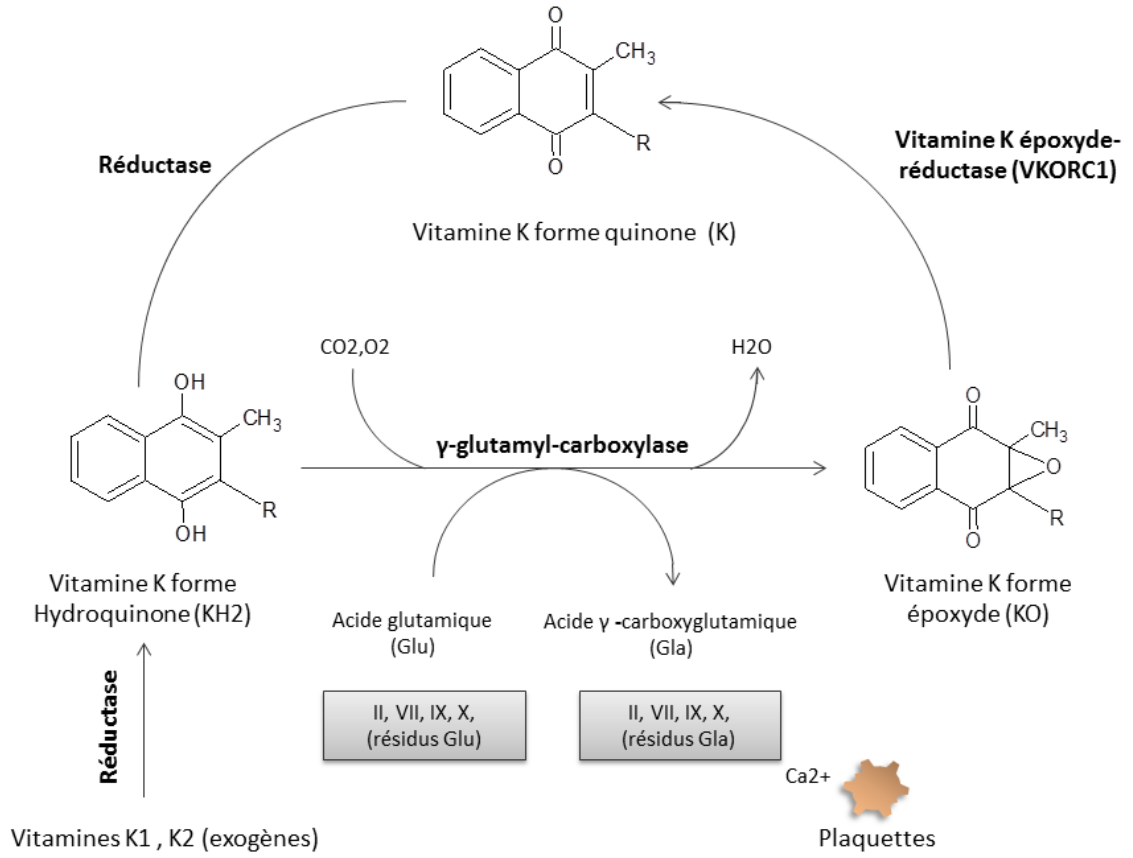


Figure 3 : Cycle de la vitamine K (13)

Les vitamines K1 et K2 apportées par l'alimentation nécessitent une étape de réduction afin de devenir actives, elles se retrouvent sous forme hydroquinone. Il s'en suit une réaction de γ-carboxylation, qui les fait passer sous forme époxyde. Le cycle se termine par deux étapes de réduction successives via des réductases dont la VKORC1 qui permettent alors de revenir à une forme KH2 afin de pouvoir être réutilisé dans un nouveau cycle **(10, 13)**.

1.2.2.2.4 Rôle dans l'hémostase

Les facteurs de la coagulation II, VII, IX et X ont besoin d'être activé pour agir au niveau de la phase de coagulation. Ces protéines vont subir une modification post-traductionnelle nécessitant une carboxylase hépatique. La réaction est une γ-carboxylation (ajout d'un groupement carboxyle COOH en position γ) qui a comme co-substrat la vitamine K1

majoritairement, c'est pour cela qu'ils sont dits facteurs vitamine K-dépendants. Cette réaction est indispensable à leur adhésion à la membrane des plaquettes, qui est un prérequis à l'activation de ces facteurs, ainsi qu'à l'étape de la coagulation. Cette adhésion s'explique par la transformation des résidus glutamiques (Glu) de leur structure en résidus γ-carboxyglutamique (Gla). Les deux groupements carboxyles ionisés du Gla chargés négativement forment une liaison ionique avec le calcium (Ca^{2+}), qui leur permet par la suite de se lier aux aminophospholipides de la membrane plaquettaire chargée négativement. La vitamine K1 interviendra également dans le contrôle de la coagulation, car les protéines C, S et Z, régulatrices de la coagulation, sont aussi dépendantes de la vitamine K **(10, 13)**.

Cette réaction permet donc aux protéines plasmatiques vitamines K-dépendantes d'interagir avec le calcium et la surface des plaquettes.

Il faut savoir que la vitamine K n'intervient pas que dans le processus d'hémostase, elle joue aussi un rôle clef dans le métabolisme osseux. Cet aspect ne sera cependant pas développé.

1.2.2.3 La cascade de la coagulation

La deuxième étape qui fait suite à l'hémostase primaire se présente sous forme de cascade enzymatique comportant plusieurs réactions, dont certaines sont calcium dépendantes. Cette dernière peut emprunter deux voies distinctes qui permettent d'aboutir à la formation de thrombine, qui va catalyser la formation de fibrine insoluble à partir du fibrinogène soluble. On obtient alors un réseau de fibrine qui va venir renforcer le thrombus blanc et former le caillot définitif, le thrombus rouge. Ce phénomène est limité à la brèche vasculaire et s'interrompt dès que celle-ci est comblée.

La voie extrinsèque, ou encore appelé exogène, constitue la cascade de coagulation qui est activée lorsqu'un saignement se produit suite à une blessure au niveau d'un vaisseau sanguin. Au départ de celle-ci, on retrouve une protéine de la coagulation : le facteur tissulaire (FT). Ce facteur est inséré dans la membrane des fibroblastes de l'adventice, c'est donc une protéine membranaire. Il n'y a que lors d'une brèche vasculaire qu'il se retrouve en contact avec le sang, et permet alors l'initiation de la coagulation. Ces étapes se localisent au niveau du sous endothélium mis à nu et sur la surface des plaquettes activées.

Le facteur FT, exprimé à la surface du sous-endothélium lésé, rentre en contact avec le facteur VII et forme un complexe FVIIa-FT qui va activer le facteur IX en facteur IXa ainsi que le facteur X en facteur Xa. Le facteur IXa renforce également l'activation du facteur X en Xa. Ce dernier facteur forme alors un complexe prothrombinique avec le facteur Va, qui convertit la prothrombine en thrombine (figure 4).

La thrombine active les plaquettes pour l'assemblage d'un complexe d'enzymes procoagulant supplémentaire, il s'agit alors de la phase d'amplification. Durant celle-ci, la thrombine active le facteur VIII pour former un complexe d'activation avec le facteur IXa sur le facteur X. La thrombine permet également l'activation du facteur V qui vient renforcer la production de thrombine.

Lorsque la concentration de thrombine se retrouve en quantité suffisante, elle va convertir efficacement le fibrinogène soluble en fibrine insoluble, qui forme alors un maillage pour stabiliser le thrombus. Il est alors consolidé par un dernier facteur, le XIIIa, qui établit des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine **(9, 12)**.

La voie intrinsèque, ou encore appelée endogène, fait intervenir des facteurs plasmatiques dits du contact, car elle est la conséquence du contact du sang avec le sous-endothélium lésé. Elle met en jeu la prékallicréine, le facteur XII et XI qui sont tous les trois des zymogènes. A savoir qu'une autre protéine de la coagulation intervient également dans cette voie, le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). Ce dernier a un rôle de cofacteur, dans la transformation du précurseur inactif, la prékallicréine, en sa forme activée, la kallicréine. Il est à noter que cette voie intervient de façon minoritaire dans le processus de coagulation. En effet, un déficit constitutionnel en facteurs du contact n'entraine pas d'augmentation du risque hémorragique, malgré un temps de coagulation plus long. Toutefois, un déficit en facteur XI, peut entrainer des manifestations hémorragiques, le plus souvent de type post-traumatiques ou post-chirurgicales **(6, 12)**.

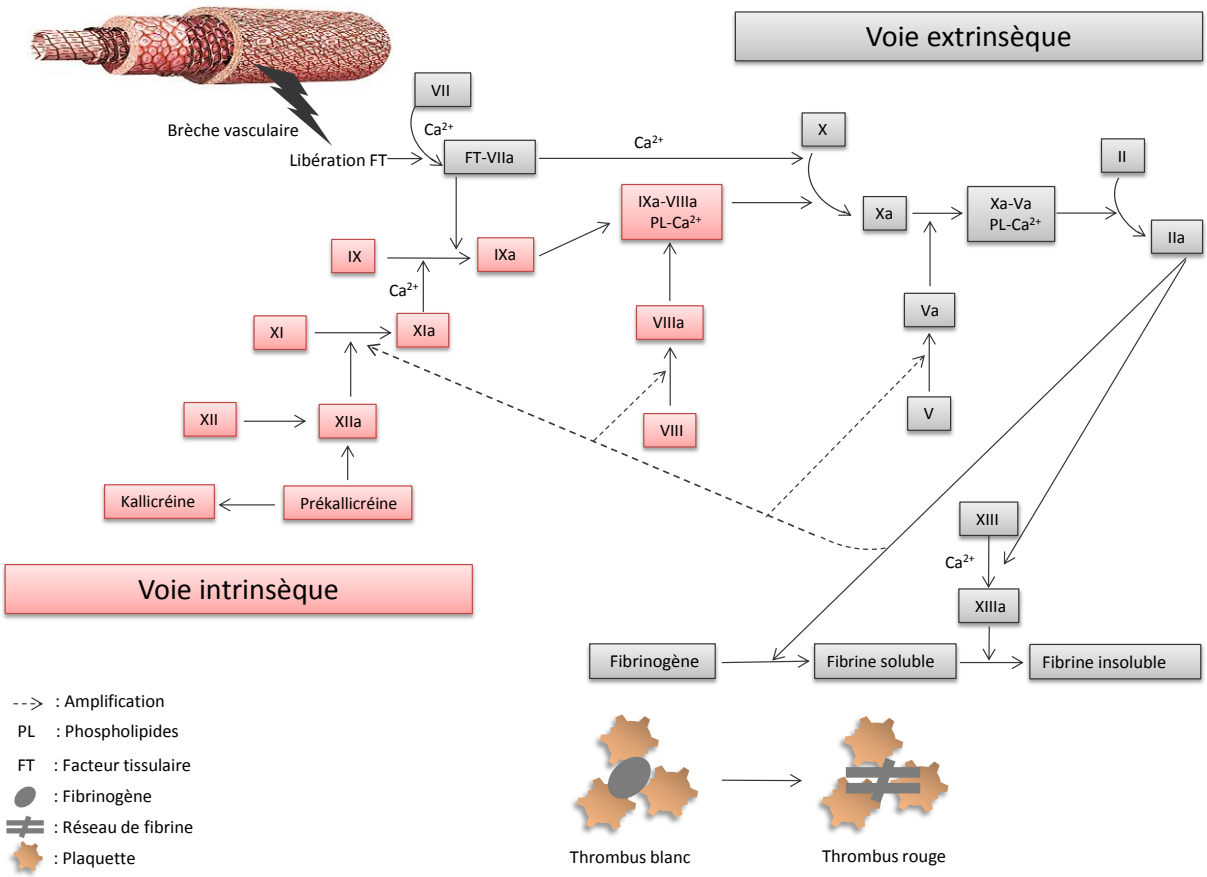


Figure 4 : La cascade de la coagulation

1.2.3 La fibrinolyse

La fibrinolyse, comme l'indique son étymologie, va consister en une dégradation du caillot de fibrine formé, et facilite ainsi la reperméabilisation du vaisseau. Cette dernière étape de l'hémostase fait intervenir le plasminogène, qui est un zymogène synthétisé par le foie. Ce dernier est donc un précurseur inactif et donnera après activation, la plasmine, qui a une capacité de protéolyse de la fibrine, mais aussi de remodelage vasculaire.

Afin d'activer le plasminogène en plasmine, cette réaction nécessite un activateur, dont le chef de file est l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), synthétisé par la cellule endothéliale. Le plasminogène et le t-PA ayant tous deux une forte affinité pour la fibrine, un complexe entre ces trois protéines peut se faire d'autant plus facilement, et permet donc de cibler la fibrinolyse sur le caillot de fibrine **(10)**.

Néanmoins, d'autres activateurs interviennent dans cette dernière étape de l'hémostase, mais ont un rôle secondaire par rapport au t-PA. Il s'agit du système pro-urokinase/urokinase, et le système activateur facteur XII dépendant. L'urokinase, présente essentiellement dans la paroi vasculaire, possède la capacité d'activer le plasminogène en plasmine, qui aura au niveau de la paroi une capacité de remodelage vasculaire **(10)**.

Par conséquent, tous ces facteurs du système fibrinolytique, vont permettre la lyse des caillots de fibrine. Il s'en suit la libération de produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui sont solubles dans le sang. Ces PDF représentent des marqueurs diagnostics intéressants car ils sont des marqueurs de choix dans le diagnostic de la maladie thrombo-embolique veineuse **(9)**. Cette dernière étape vient donc conclure le processus d'hémostase.

1.3 Contrôle de l'hémostase

Toute l'hémostase est sous le contrôle de l'endothélium. C'est à partir de celui-ci que sont synthétisés les différents inhibiteurs de l'hémostase.

1.3.1 Régulation de l'hémostase primaire

L'étape d'hémostase primaire peut être inhibée par :

- La prostacycline (PGI2). Elle est issue du métabolisme de l'acide arachidonique et produite par la cellule endothéliale. Au niveau plaquettaire, elle augmente les concentrations en adénosine monophosphate cyclique (AMPc), ce qui a pour conséquence d'empêcher l'agrégation plaquettaire. En effet, l'AMPc inhibe la libération des granules d'ADP, ces derniers étant essentiels dans l'agrégation plaquettaire.

- Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé sous l'action d'une enzyme, la NO synthase, présente dans la cellule endothéliale. Le NO, par son action vasodilatatrice, va venir contrer la vasoconstriction réflexe qui se crée au départ de l'hémostase primaire.

- L'ecto-ADPase, présente à la surface des cellules endothéliales. Elle est capable de dégrader l'ADP en AMP, limitant ainsi le recrutement des plaquettes **(10)**.

1.3.2 Régulation de la coagulation

La régulation de la coagulation va avoir pour but d'inhiber principalement la thrombine et certains facteurs de la coagulation, et de limiter l'extension du processus d'hémostase au-delà de son site d'initiation. Pour cela, elle met en jeu le flux sanguin, qui va permettre de diluer les facteurs de la coagulation, ainsi que différents inhibiteurs physiologiques **(9)**.

1.3.2.1 Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

1.3.2.1.1 Rôle de l'antithrombine

L'antithrombine est une serpine, c'est-à-dire un inhibiteur de sérine protéases, synthétisée par le foie, et activée par liaison aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire.

L'antithrombine inhibe la cascade de la coagulation, en formant des complexes stables avec les enzymes activées possédant un domaine sérine protéase. En effet, ce domaine moléculaire présent sur certains zymogènes, permet, après leur activation, la protéolyse d'autres zymogènes les rendant à leurs tours actifs. Le processus de cascade enzymatique se retrouve donc inhibé.

L'antithrombine inhibe la thrombine, les facteurs Xa, IXa, XIa, XIIa et la kallicréine **(8, 10, 12)**.

1.3.2.1.2 Rôle de la protéine C et de la protéine S

Ce sont tous deux des inhibiteurs de la coagulation produits par les hépatocytes et sont dépendants de la vitamine K. Leur différence réside dans leurs fonctions. En effet, la protéine

C assure une fonction de zymogène, tandis que la protéine S est le cofacteur d'activation de la protéine C.

Par ailleurs, l'activation de la protéine C est régulée par la thrombomoduline, présente en grande quantité dans la microcirculation. La protéine C, au niveau de la surface des plaquettes activées, et en présence de la protéine S, va pouvoir devenir active. Dès lors, elle va permettre d'inhiber la coagulation de par ses propriétés protéolytiques sur le facteur Va et VIIa, empêchant donc toute amplification de la chaîne enzymatique de la voie extrinsèque, et ainsi de diminuer fortement la vitesse de formation de la thrombine **(8, 10, 12)**.

1.3.2.1.3 Rôle du TFPI (tissue factor pathway inhibitor)

Le TFPI est une protéine synthétisée par l'endothélium. Elle circule librement dans le sang, mais est majoritairement fixée aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire. Cette protéine possède dans sa structure trois domaines de liaison, qui permettent de lier les facteurs Xa, VIIa et le facteur tissulaire. Dès lors, le complexe quaternaire FXa-TFPI-VIIa-FT ainsi formé va empêcher le facteur tissulaire et le facteur VIIa d'amorcer la cascade enzymatique de la coagulation **(10, 12)**.

2. Pharmacologie des antivitamines K

Avant d'entamer cette seconde partie consacrée à la pharmacologie des antivitamines K, Il paraît important de s'attarder sur leur découverte ainsi que celle de la vitamine K. Les AVK sont depuis longtemps le pilier de l'anticoagulation avec l'héparine. Leur histoire fascinante aboutira à une évolution thérapeutique majeure, et fera de leur chef de file, la warfarine, l'anticoagulant le plus prescrit au monde.

2.1 De la découverte de la vitamine K à l'élaboration des premiers antivitamines K

2.1.1 La révélation d'une nouvelle vitamine (15, 16, 17)

Entre 1929 et 1935, deux chercheurs danois, Henrik Carl Peter Dam et F.Schonheyder, étudiaient le rôle physiologique du cholestérol dans l'alimentation. Ils observèrent qu'un régime dépourvu de stérols chez des poussins amenait une maladie ressemblante au scorbut, se manifestant par des hémorragies spontanées, qui ne peuvent pas être prévenues par une supplémentation en vitamine C. Les travaux de ces deux chercheurs les amenèrent à penser qu'une substance inconnue, ayant une propriété antihémorragique, avait été privée de l'alimentation des poussins.

De son côté, Dam continua les expériences sur de nombreux groupes de poussins et multiplia les différents régimes expérimentaux. Il pratiqua des autopsies afin d'identifier les sites hémorragiques, détermina les temps de coagulation, ainsi que la teneur en hémoglobine des poussins. Il s'aperçut qu'avec certains régimes alimentaires, les poussins souffraient d'hémorragies sous-cutanées et internes fatales, tandis que certains aliments en prévenaient l'apparition. Il trouva que la substance recherchée était en forte concentration dans le foie de porc, les graines de chanvres, et dans certains légumes et céréales. Les régimes qui conduisaient à des hémorragies étaient dépourvus de lipides et de ces derniers aliments. Il conclut que la substance recherchée était liposoluble et qu'elle devait être une vitamine. A

cette époque, les autres vitamines liposolubles étaient déjà connues, il s'agissait de la vitamine A, D et E. Il écarta la piste que cette substance soit une de celles-ci en montrant qu'avec une supplémentation de chacune d'elle cela n'empêchait en rien la survenue des hémorragies.

Dam compris qu'il venait de découvrir une nouvelle vitamine indispensable dans le processus de coagulation, qu'il nomma vitamine K, en rapport avec la première lettre du mot « Koagulation » en langue germanique.

Les études se poursuivirent afin de découvrir la nature chimique de cette molécule, et d'étudier son action sur d'autres animaux.

En 1939, Edward Adelbert Doisy réussit à isoler la vitamine K, puis en 1940, il établit la distinction entre la vitamine K1, isolée à partir de la luzerne, et la vitamine K2.

En 1943, le prix Nobel de physiologie ou médecine a été conjointement attribué à Dam pour la découverte de la vitamine K, et à Doisy pour la découverte de la structure chimique de la vitamine K (figure 5).



Figure 5 : Elus au prix Nobel 1943 de physiologie ou médecine (17)

2.2 La découverte des antivitamines K : une innovation thérapeutique majeure (18-22)

L'histoire des antivitamines K débuta dans l'Alberta au Canada, et dans le Dakota du Nord au Etats-Unis. En 1920, une épidémie qui se manifestait par des hémorragies fatales toucha les bovins de ces régions.

Les vétérinaires et chercheurs, Schofield et Roderick, étudièrent ce phénomène et conclurent que la cause de cette maladie n'était pas due à un organisme pathogène, ni à une carence nutritionnelle contrairement aux expériences de Dam. Ils enquêtèrent sur l'origine de la pathologie et trouvèrent que la cause était une plante : le mélilot (Melilotus alba et Melilotus officinalis). Ces deux espèces étaient utilisées comme fourrage pour l'alimentation du bétail. La maladie se déclarait progressivement après l'ingestion régulière de foin mal séché et fermenté, et se manifestait par des hémorragies internes généralement mortelles dans les 30 à 50 jours. Ils démontrèrent également que la maladie était réversible, à un stade non avancé, en retirant le foin gâté de l'alimentation et/ou en transfusant du sang de bovins sains. Cette maladie porta le nom de « maladie du mélilot moisi ».

Roderick souligne en 1931, dans une étude approfondie de la pathologie, que cette coagulation anormale était due à un déficit en prothrombine, et qu'il y avait une corrélation entre la diminution du taux de prothrombine et la sévérité des hémorragies.

En 1933, aucune personne n'avait encore réussi à trouver, ni à isoler cette substance hémorragique. Cette année-là, un biochimiste américain, du nom de Karl Peter Link, entreprit de rejoindre un groupe de chercheurs qui essayait d'élucider ce problème, mais ce fut un travail infructueux.

Link continua sa carrière dans un laboratoire de biochimie dédié à la recherche dans le domaine agricole. Son travail le mena de nouveau vers le mélilot, mais cette fois-ci sans rapport avec la recherche de l'agent hémorragique. Son travail, en collaboration avec son équipe de chercheurs et d'étudiants, consistait à créer une souche de mélilot encore plus résistante aux conditions climatiques du Wisconsin, et possédant une faible teneur en coumarine. En effet, cette dernière était connue pour donner cette odeur agréable de « foin fraichement coupé », mais avait le désavantage de donner un goût amer que le bétail dédaignait. Les travaux de Link permirent un essor de la pratique agricole.

En 1933, le bétail d'un fermier nommé Ed Carlson fut fortement touché par « la maladie du mélilot moisi ». En cette époque de grande crise économique, c'était une tragédie pour Carlson. La pauvreté de ce fermier ne lui permettait pas d'acheter du nouveau foin sec, ni même de faire transfuser ses bêtes. Cette rencontre fortuite entre Carlson et Link, et l'impuissance de ce dernier face à cette personne qui avait fait plus de 300km pour venir

demander de l'aide au pôle de recherche agricole, lui donna l'élan de continuer ses recherches avec zèle sur l'agent hémorragique.

Enfin, en 1939, Link et son équipe identifièrent et isolèrent l'agent hémorragique en cause qu'ils nommèrent le dicoumarol. Un an plus tard sa structure fut élucidée : le 3,3'-Méthylène-bis(4-hydroxycoumarine). Ils expliquèrent que l'oxydation de la coumarine en 4-hydroxycoumarine, et le couplage avec le formaldéhyde et une autre molécule de coumarine, catalysé par les moisissures (Penicillum et Aspergillus) présentes dans le foin gâté, formaient le dicoumarol. L'épidémie s'expliquait par le contexte économique difficile et le climat humide de ces régions qui obligeaient les agriculteurs à donner du foin moisi à leurs bêtes.

Les recherches qui suivirent montrèrent que la vitamine K était un antidote efficace contre un surdosage en dicoumarol. Le dicoumarol deviendra un médicament après son succès dans de nombreux essais cliniques entre 1941 et 1944, et son utilisation fut un bon thérapeutique. Ce fut le premier anticoagulant oral, à cette époque il n'existait qu'un seul autre anticoagulant, l'héparine. Mais de nombreux cliniciens sceptiques face aux caractéristiques du dicoumarol, ajouté à une mauvaise utilisation de celui-ci et de son antidote, conduisirent Link et son équipe à chercher de nouveaux dérivés de la coumarine.

Entre 1945 et 1946, après un long séjour dans un sanatorium, Link qui s'intéressait à l'histoire de la lutte contre les rongeurs, entreprit de revoir toutes les données cliniques et biologiques de son laboratoire. Lorsqu'il revint dans son laboratoire, et qu'une partie de son équipe revenait de l'armée engagée dans la seconde guerre mondiale, il testa les composés qui lui semblaient assez puissants pour être utilisés comme rodenticides. Une molécule sortit du lot, il s'agissait de la warfarine. Il la nomma ainsi pour les initiales de « Wisconsin Alumni Research Foundation » qui finançait ses recherches. Son utilisation commença en 1948, ce fut un succès sans précédent dans la lutte contre les rongeurs (figure 6).



Figure 6 : Photo de K.P. Link montrant des affiches publicitaires sur la warfarine (19)

La warfarine, qui était plus puissante que le dicoumarol et qui offrait une manipulation clinique plus aisée, fut par la suite utilisée à des fins thérapeutiques et commercialisée sous le nom de COUMADIN®. Cet anticoagulant connut un essor fulgurant, lorsqu'en 1955, le président Dwight David Eisenhower reçut un traitement par la warfarine à la suite de son infarctus.

Pour finir, une histoire non confirmée, rapportée par le journal en ligne « Surgical Neurology International » termine de donner à ce médicament un caractère historique indéniable. La warfarine serait à l'origine de la mort de Joseph Staline en 1953. L.P. Beria, un haut dirigeant soviétique, aurait affirmé à plusieurs témoins, avoir empoisonné Staline en lui mélangeant une dose massive de warfarine dans son vin. Il avait eu vent qu'un complot, organisé par Staline, visait à le faire assassiner. La poudre de warfarine sodique étant très soluble dans l'eau et l'alcool, insipide, incolore et inodore, cela en fait un poison idéal. La warfarine venait d'être brevetée en 1950 et était disponible en Russie. Le rapport d'autopsie de l'époque amène à penser à la véracité de cet empoisonnement, car il révéla des hémorragies au niveau cérébral, cardiaque, gastrique et intestinal.

Le mécanisme pharmacologique de la warfarine ne sera complétement élucidé qu'en 1978, date à laquelle on mit en évidence que cet anticoagulant inhibait la régénération de la vitamine K dans l'organisme. Le lien était désormais clairement établi entre la vitamine K et la warfarine, 50 ans après les observations de Dam, et la recherche sur la maladie du mélilot

moisi. Ces anticoagulants devinrent depuis cette date, ce que l'on nomme aujourd'hui : les antivitamines K.

2.3 L'utilisation des AVK comme rodenticides

De par leurs propriétés pharmacologiques, les anticoagulants sont connus depuis plus de 50 ans pour être d'excellents rodenticides, c'est-à-dire destinés à tuer les rats, les souris et autres rongeurs considérés comme nuisibles. L'annexe I de l'arrêté relatif "au contrôle de la mise sur le marché des substances actives biocides et à l'autorisation de mise sur le marché des produits biocides" en date du 19 mai 2004, dresse la liste des substances AVK rodenticides. De manière exhaustive, on peut citer les molécules autorisées de nos jours dans l'Union européenne : difféthialone, difenacoum, coumatétralyl, bromadiolone, chlorophacinone, flocoumafen, warfarine sodique, warfarine, brodifacoum **(23)**.

Il est à noter que d'après le rapport d'étape de mars 2010, du comité de coordination de toxicovigilance travaillant sur les intoxications aux biocides entre 1999 et 2009, les données collectées auprès des centres antipoison et de toxicovigilance de France, placent les AVK rodenticides comme la deuxième cause d'exposition à un biocide. Chaque année, les centres anti poison reçoivent de nombreux appels pour des cas d'intoxications aux antivitamines K rodenticides chez l'enfant, l'adule, et également chez l'animal domestique **(24)**.

2.4 Les AVK commercialisés en France

Les antivitamines K commercialisés en France appartiennent à deux familles chimiques, les dérivés de la coumarine et les dérivés de l'indanedione (tableau 2).

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial et dosage	Présentation
Dérivés coumariniques	Acénocoumarol	MINISINTROM®1mg	Boîte de 20 comprimés sécables
		SINTROM®4mg	Boîte de 30 comprimés quadrisécables
	Warfarine	COUMADINE®2mg	Boîte de 20 comprimés sécables
		COUMADINE®5mg	Boîte de 30 comprimés sécables
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	PREVISCAN®20mg	Boîte de 30 comprimés quadrisécables

Tableau 2 : Les AVK commercialisés en France (1)

2.4.1 Structure chimique des dérivés coumariniques

La coumarine (figure 7) a été découverte en 1820 par A. Vogel dans la fève tonka qui est contenue dans le fruit du tek brésilien (*Dipteryx odorataet*), et synthétisée en 1868 par W.H.Perkin. Comme on l'a vu dans la partie précédente, elle est présente à l'état naturel dans le mélilot, mais on la trouve aussi dans de nombreuses plantes dont les principales sont l'aspérule odorante (*Galium odoratum*), la lavande vraie (*Lavandula augustifolia vera*) et la cannelle de chine (*Cinnamomum aromaticum*). Dans la nomenclature IUPAC (the international union of pure and applied chemistry), la coumarine se nomme 2H-1-benzopyrane-2-one ou chromen-2-one **(25)**.

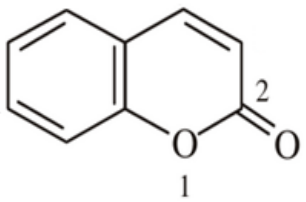


Figure 7 : Formule chimique de la coumarine (25)

Sa structure montre un composé cyclique avec des doubles liaisons conjuguées. En chimie organique ce type de structure qualifie ce composé d'aromatique.

La coumarine est très utilisée depuis un siècle en tant qu'ingrédient entrant dans la composition de parfum. Elle est également connue pour être utilisée comme ingrédient dans la vanille artificielle, car son odeur sucrée caractéristique est similaire à cette dernière **(22, 25)**.

Deux antivitamines K dérivent de la coumarine, l'acénocoumarol et la warfarine (figure 8) :

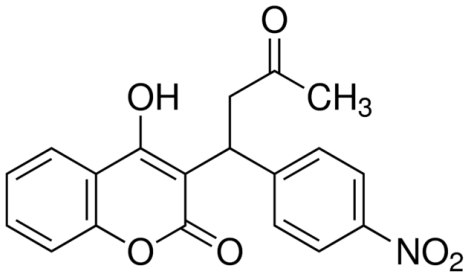
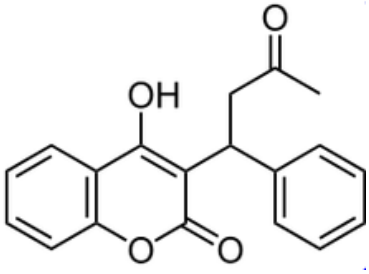
Acénocoumarol	Warfarine
	
Nom IUPAC : 4-hydroxy-3-[1-(4-nitrophenyl)-3-oxobutyl]chromen-2-one	**Nom IUPAC :** 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)chromen-2-one

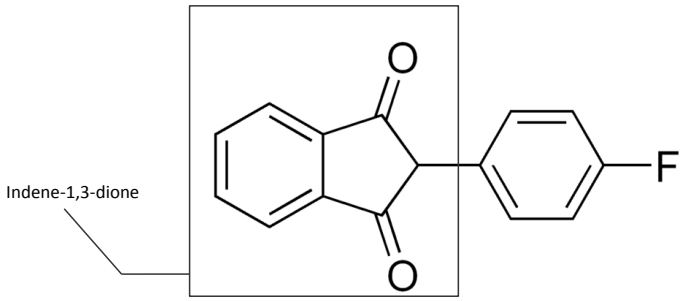
Figure 8 : Structure chimique de l'acénocoumarol et de la warfarine (26, 27)

La différence structurale entre ces deux molécules réside seulement dans l'ajout du radical « NO2 » sur l'acénocoumarol. Ce simple ajout change pourtant fondamentalement la demi-vie plasmatique de ce dernier. Cet aspect sera développé par la suite.

2.4.2 Structure chimique des dérivés de l'indanedione

L'indanedione, de nom IUPAC indene-1,3-dione, forme le squelette de la fluindione qui correspond à l'ajout d'un radical fluorophenyl en position 2 sur l'indanedione (figure 9) **(28)**.

Fluindione



Nom IUPAC : 2-(4-fluorophenyl)indene-1,3-dione

Figure 9 : Structure chimique de la fluindione (28)

2.4.3 Autorisation de mise sur le marché et commercialisation des AVK

Afin d'être commercialisée, toute molécule doit obtenir préalablement une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les laboratoires pharmaceutiques souhaitant cette autorisation doivent alors constituer un dossier de demande d'AMM, incluant les données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans l'indication revendiquée, et le présenter aux autorités compétentes. Cette autorisation peut être obtenue à deux niveaux, soit au niveau européen, sous l'autorité de la Commission européenne, après évaluation par le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments. Soit au niveau national, délivré par l'ANSM **(29)**.

Le premier antivitamine K à avoir eu une AMM fut la phénindione (PINDIONE®), qui n'est autre que le composé non fluoré de la fluindione, commercialisé par le laboratoire « Merck Lipha Santé » en 1952. Cet AVK fut suivi en 1959 par la commercialisation de la warfarine, sous le nom de spécialité COUMADINE®10mg, par le laboratoire « Dupont Pharma ». L'autorisation de cette dernière sera abrogée en 2006. En 1960, le dosage « 2mg » de la COUMADINE arriva sur le marché **(30, 31)**.

Des articles publiés dans les années cinquante font part de deux autres molécules qui agrandirent le panel des antivitamines K disponibles : le biscoumacétate d'éthyle

(TROMEXANE®), un dérivé coumarinique qu'on retrouve dans la base de données de l'assurance maladie comme remboursé depuis 1962 et retiré du marché depuis 1994, et l'anisindione (UNIDONE®), un dérivé de l'indanedione commercialisé en 1964 et retiré également en 1988 **(32, 33)**.

Les molécules prescrites aujourd'hui sont assez récentes. En 1974, « Merck Lipha santé » commercialise le tioclomarol (APEGMONE®), retiré du marché en même temps que la phénindione, en 2004, pour des raisons non communiquées. Puis, en 1988, ce fut la fluindione (PREVISCAN®) qui fut mise sur le marché par les laboratoires « Procter et Gamble Pharmaceuticals France ». La COUMADINE®5mg vient compléter les dosages déjà existants en 2001, commercialisé de nos jours par le laboratoire Bristol-Myers-Squibb. Quant à l'acénocoumarol, il fut commercialisé en 1990 pour le SINTROM®, et 1993 pour le MINISINTROM®, par le laboratoire « Novartis Pharma SA » **(30, 31)**.

Les AVK sont des médicaments classés sur liste I, c'est-à-dire qu'ils sont soumis à prescription médicale obligatoire et leur renouvellement ne peut se faire que si le prescripteur le mentionne expressément, précisant le nombre de renouvellements ou la durée du traitement, selon l'article R5132-22 du code de la santé publique (CSP). Ces médicaments ne font pas partie des médicaments à dispensation particulière. Les anticoagulants oraux étants, dans la majorité des cas, prescrits en tant que traitement chronique, ils peuvent faire l'objet d'une procédure de renouvellement exceptionnelle en cas de fin de validité d'une ordonnance renouvelable. Il n'existe aucun générique des AVK en France **(34)**.

Leurs résultats cliniques dans la prévention et/ou le traitement des événements thromboemboliques veineux ou artériels, les classent toujours dans les molécules ayant un service médical rendu (SMR) important. De part ce niveau de SMR, l'UNCAM a fixé leur taux de remboursement à 65%. Le niveau de SMR est évalué et fixé par la commission de transparence de la haute autorité de santé (HAS) **(34, 35)**.

L'avis de cette commission est ensuite transmis au comité économique des produits de santé (CEPS) qui détermine le prix du médicament. Pour les spécialités commercialisées, le prix, hors honoraire de dispensation, est actuellement de 1,56€ pour la COUMADINE®2mg, 5,68€ pour la COUMADINE®5mg, 2,79€ pour le PREVISCAN®, et respectivement de 1,17€ et 2,00€ pour le MINISINTROM® et le SINTROM® **(34, 35)**.

L'amélioration du service rendu (ASMR), également évalué par la commission de transparence de la HAS, n'a pas lieu d'être pour les antivitamines K, comme ce sont les premiers anticoagulants oraux qui ont été commercialisés dans le monde. Par contre, nous discuterons ultérieurement de l'amélioration du service rendu avec les anticoagulants oraux directs (AOD), anciennement dénommés les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), par rapport aux AVK, qui est déjà qualifié d'insuffisant **(34, 35)**.

2.5 Les AVK au niveau international

Dans le monde, l'antivitamine K le plus utilisé est la warfarine. D'ailleurs, la majeure partie de la littérature scientifique repose sur l'étude de celle-ci. Elle reste, à ce jour, la molécule de référence tant au niveau expérimental que clinique **(36)**.

Cette dernière n'est pourtant pas la molécule la plus prescrite en France. En effet, selon le rapport de l'ANSM intitulé « Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance », celui-ci mentionne que la fluindione est le principal AVK utilisé en France. En effet, ce rapport précise que 80% des patients sous antivitamines K utilisent cette molécule. D'ailleurs, il est à noter que la fluindione n'est commercialisée qu'en France et au Luxembourg **(1, 37)**.

Parmi le panel de molécules disponibles, ou qui ont été commercialisées dans le monde, nous en citerons quelques-unes retrouvées dans la littérature scientifique : le dicoumarol, le cyclocoumarol, la nicoumalone, le cumetharol, ainsi que des dérivés chlorés et bromés de la phénindione, respectivement la chlorphénindione et la bromindione. Pour finir, nous citerons également l'anisindione, qui a été commercialisée aux Etats-Unis sous le nom de spécialité MIRADON®. On la retrouve préférentiellement prescrite en seconde intention lors d'hypersensibilité avérée à la warfarine **(38, 39)**.

Au niveau européen, une molécule non commercialisée en France, la phenprocoumone, connue sous le nom de spécialité MARCOUMAR® est présente en Suisse. En Belgique d'autres noms de spécialités apparaissent tel que le MAREVAN® pour la warfarine **(40)**.

Il faut également savoir qu'une forme injectable de la warfarine est disponible aux Etats-Unis, « COUMADIN® for injection » commercialisée par le laboratoire « Bristol-Myers-Squibb Company » **(41)**.

2.6 Propriétés pharmacodynamiques des AVK

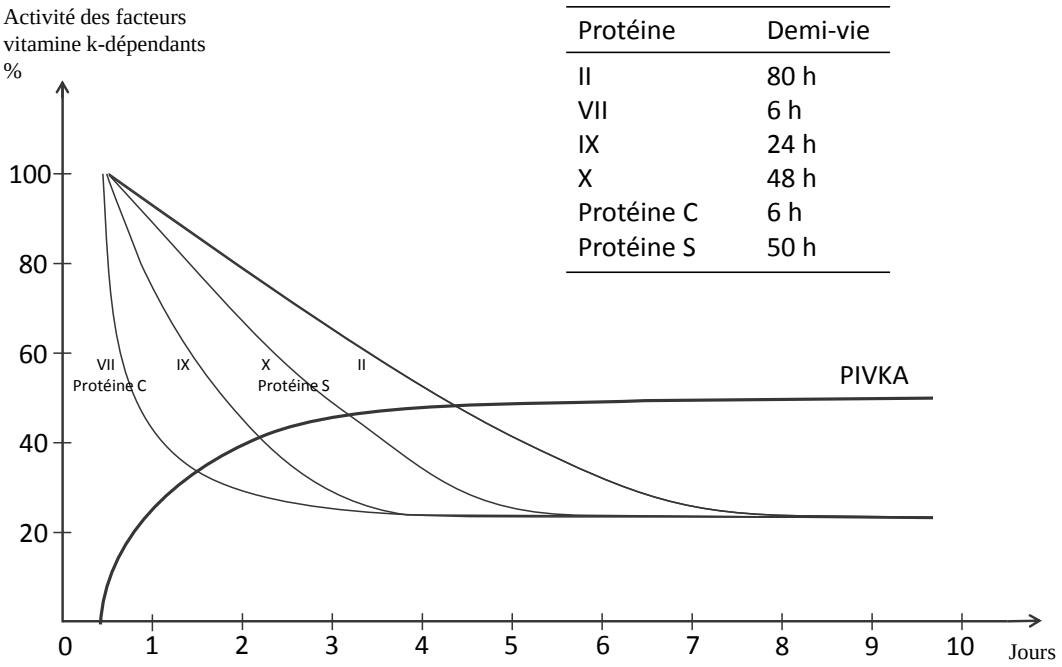
2.6.1 Mécanisme d'action

Les AVK ont une action indirecte sur la coagulation en agissant sur la synthèse des facteurs vitamine K dépendants.

De par leur structure proche de la vitamine K, les AVK agissent au niveau des hépatocytes, et entrent en compétition avec la vitamine K au niveau des sites de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1), ainsi que de la seconde enzyme réductase qui permet le passage de la forme quinone de la vitamine K à la forme hydroquinone (figure 3).

Les AVK bloquent ces deux enzymes. Il s'en suit une inhibition de la réaction de γ-carboxylation, qui empêche donc la modification post-traductionnelle des précurseurs des facteurs vitamine K dépendants et des protéines C et S. Il en résulte une diminution de leur concentration plasmatique, dont la cinétique est propre à chacun d'eux, et dépend de leur demi-vie biologique. C'est cette cinétique qui explique la latence du délai d'action des AVK.

Il s'en suit une synthèse des précurseurs inactifs, nommés protéines induites par l'absence de vitamine K ou la présence d'antivitamines K (PIVKA) (figure 10) **(42, 43)**.



Protéine	Demi-vie
II	80 h
VII	6 h
IX	24 h
X	48 h
Protéine C	6 h
Protéine S	50 h

Figure 10 : Cinétique des protéines vitamine K-dépendantes à l'instauration d'un traitement par AVK (42, 43)

2.7 Propriétés pharmacocinétiques des AVK

Les propriétés pharmacocinétiques des AVK sont essentielles dans la compréhension des nombreuses interactions possibles avec une, ou plusieurs, des quatre étapes suivantes : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du médicament. Néanmoins, il faut préciser que l'on trouve assez peu de données concernant la pharmacocinétique de la fluindione comparé aux AVK coumariniques.

Ces étapes dépendent de plusieurs facteurs, dont par exemple l'âge du patient, l'équipement enzymatique, ou encore une insuffisance hépatique ou rénale. Il y a une importante variabilité intra et interindividuelle avec ces médicaments. Nous reviendrons plus en détail sur ces différences.

2.7.1 Absorption

Les AVK sont tous absorbés rapidement au niveau de l'estomac et du jéjunum. Ils ont une bonne biodisponibilité, qui est d'au moins de 60% pour l'acénocoumarol. Leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 3 heures pour l'acénocoumarol et 90 minutes pour la warfarine **(36, 44)**.

La warfarine et l'acénocoumarol sont des mélanges racémiques de leur énantiomère R et S. En effet, si on regarde leur structure chimique (figure 8), on remarque qu'ils possèdent un carbone asymétrique central, conférant à ces deux molécules leur pouvoir rotatoire. Pour l'acénocoumarol, le pouvoir optique de chacun des énantiomères est donné : l'énantiomère R est dextrogyre (+) et l'énantiomère S est lévogyre (-) **(1, 36)**.

Chaque énantiomère de la warfarine n'a pas les mêmes propriétés pharmacocinétiques ni la même puissance. On rappelle qu'en pharmacologie la puissance définit une notion caractérisée par la CE50 (la concentration qui induit la moitié de l'effet maximal) ; plus cette CE50 est faible, plus la molécule est puissante.

2.7.2 Distribution

Une fois franchi les membranes biologiques du tractus digestif, le médicament atteint la circulation générale, et se distribue dans l'organisme. La quantité de médicament qui est distribuée par rapport à sa concentration plasmatique lorsque l'équilibre est atteint définit le volume apparent de distribution. Il est de 0,16 à 0,18 L/kg pour l'énantiomère R(+) de l'acénocoumarol.

Arrivés dans la circulation générale, les AVK se lient fortement aux protéines plasmatiques (97% pour la fluindione et la warfarine selon leur résumé des caractéristiques du produit (RCP)). Cette propriété pharmacocinétique expose à des interactions médicamenteuses.

Différentes protéines plasmatiques sont impliquées dans la fixation des médicaments, dont les deux principales sont l'albumine et l'α1 glycoprotéine acide.

Comme nous l'avons vu précédemment, la lente décroissance de la concentration en facteurs de la coagulation explique leur délai d'action long, se situant entre 36 et 72 heures **(1, 45)**.

2.7.3 Métabolisation

La métabolisation hépatique des AVK se fait via les cytochromes p450 (CYP). Les cytochromes p450 reconnus comme impliqués dans leur métabolisation sont :

- Le CYP2C9
- Le CYP1A2
- Le CYP2C19
- Le CYP3A4

La variabilité des gènes codant pour ces cytochromes explique une partie des différences de métabolisation interindividuelles **(1, 36)**.

Le détail de cette métabolisation, ainsi que la pharmacogénétique des AVK, seront précisés ultérieurement.

2.7.4 Elimination

Les formes libres et liées sont en équilibre réversible, il y a donc une élimination de la forme libre et un rééquilibre constant des formes liées et libres.

La fluindione et la warfarine sont éliminées par voie urinaire sous forme inchangée ou d'un métabolite dégradé. L'acénocoumarol est majoritairement éliminé sous forme de métabolites, à 60% dans l'urine et 29% dans les fèces.

Leur différence réside surtout dans leur demi-vie (t½) :

- t½ warfarine = 35 à 45h (t½ R-warfarine = 45h ; t½ S-warfarine = 29h)
- t½ fluindione = 31h (t½ R-acénocoumarol = 9h ; t½ S-acénocoumarol = 0,5h)
- t½ acénocoumarol = 8 à 11h

La durée d'action est de 3 à 4 jours pour la warfarine, 4 jours pour la fluindione, et de 2 à 4 jours pour l'acénocoumarol **(1, 45)**.

2.8 Méthodes d'exploration de la coagulation

Du mécanisme pharmacologique des AVK découle leur effet sur la coagulation. Cet effet doit pouvoir être quantifié afin d'adapter le traitement, pour cela un test spécifique est utilisé. Avant de présenter ce dernier, il convient de présenter les autres méthodes d'exploration de la coagulation.

Afin de dépister chez un patient une éventuelle anomalie de la coagulation, il faut en explorer le bon fonctionnement par des tests spécifiques. Les deux examens principaux qui sont utilisés à ces fins sont :

- le temps de quick (TQ)
- le temps de céphaline activé (TCA)

Le TQ explore la voie extrinsèque de la coagulation, tandis que le TCA explore la voie intrinsèque.

Ceux-ci sont effectués sur le plasma du malade, qui représente le surnageant jaunâtre obtenu après centrifugation du sang prélevé. Le plasma correspond à la partie liquide du sang dépourvu de ses éléments figurés, qui sont les plaquettes, les leucocytes et les hématies, mais contenant les facteurs de la coagulation. Comme vu précédemment dans la figure 4, la coagulation nécessite du calcium. Le prélèvement de sang veineux doit donc se faire dans des tubes contenant du citrate de sodium, qui aura pour rôle de chélater le calcium afin que le sang ne coagule pas immédiatement.

D'autres tests sont réalisables comme le dosage du fibrinogène, le temps de thrombine ou le dosage individuel de chacun des facteurs de la coagulation. Nous citerons par exemple le dosage du facteur VIII qui permet le diagnostic de l'hémophilie classique de type A, mais nous ne détaillerons pas ces tests **(46, 47)**.

2.8.1 Le temps de céphaline activé

Afin d'évaluer le TCA, on doit ajouter au plasma citraté pauvre en plaquettes (PPP), de la céphaline, un réactif composé de phospholipides mimant les phospholipides plaquettaires, du calcium, et un activateur qui peut être : le kaolin, la silice micronisée, ou l'acide ellagique. Ce temps est exprimé sous la forme d'un rapport entre le TCA du malade et celui d'un groupe témoin, avec une valeur normale située entre 0,80 à 1,20. Ce temps permet d'explorer les facteurs du contact, les facteurs II, V, VIII, IX, X et le fibrinogène **(46, 47)**.

2.8.2 Le temps de quick

Ce test porte le nom de son inventeur, Armand J. Quick, un des pionniers de la recherche sur l'hémostase, qui a mis au point ce temps de coagulation en 1935. Ce test sera utilisé dans les recherches sur l'isolement de la vitamine K et l'identification des antivitamines K coumariniques **(48)**.

Le temps de quick consiste à recalcifier le PPP en présence d'un excès de thromboplastine. Ce réactif contient du facteur tissulaire et des phospholipides, il va donc induire la coagulation. Le temps de quick exprimé en secondes représente alors le temps de coagulation du plasma qui se situe entre 12 et 13 secondes pour un individu sain. En France, ce temps est habituellement converti en pourcentage d'activité, par rapport à un groupe témoin, à l'aide d'une droite d'étalonnage, la droite de Thivolle. Il est alors nommé taux de prothrombine (TP), avec une valeur de référence comprise entre 70 et 130%. Il explore les facteurs II, V, VII, X et le fibrinogène. Le TP explorant trois des quatre facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K, ce test permet d'apprécier l'effet thérapeutique des antivitamines K. Cependant, le TQ varie suivant la thromboplastine fournie par le fabricant et les équipements employés. Les résultats, mesurés avec ces réactifs différents, sont peu comparables entre eux. Afin de minimiser les différences liées à la sensibilité des réactifs utilisés, le TQ sera exprimé en INR (International Normalized Ratio) réservé à la surveillance des traitements par AVK **(46, 47)**.

2.8.3 Interprétation des résultats du TCA et du TQ

Un allongement du TQ, c'est-à-dire un taux de prothrombine diminué, et un allongement du TCA, se retrouvent lors d'une hypovitaminose K, qui peut être due à un apport alimentaire en vitamine K insuffisant, à certains médicaments dont les AVK, à un défaut d'absorption, ou une immaturité hépatique notamment chez le nouveau-né. D'autres causes peuvent être impliquées comme une insuffisance hépatocellulaire, ou une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) **(46, 49)**.

Un allongement du TCA avec un TQ normal se retrouve par exemple dans l'hémophilie de type A, l'hémophilie de type B et la maladie de Willebrand. Retenons que cette dernière représente la plus fréquente des pathologies héréditaires de l'hémostase **(10, 46)**.

Un allongement du TQ avec un TCA normal est observé notamment lors d'un déficit constitutionnel ou acquis en facteur VII **(46, 49)**.

2.8.4 L'INR

La surveillance d'un traitement AVK, qui requiert un suivi rigoureux, se fera grâce à un test utilisé exclusivement à cette fin : l'INR. Ce mode d'expression du TQ permet de diminuer les variabilités inter-laboratoires. Le rapport normalisé international se définit par :

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

Le TQ patient représente le temps de quick du patient. Le TQ témoin est le temps de quick moyen d'un groupe témoin sain. L'exposant ISI (international sensitivity index) est l'indice de sensibilité international spécifique de la thromboplastine utilisée. Chaque fabricant de thromboplastine doit calibrer son réactif par rapport à une thromboplastine standard fournie et approuvée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Cet étalonnage permet au fabricant d'obtenir l'indice de sensibilité de son réactif en le comparant à une thromboplastine internationale de référence dont l'ISI est donnée par l'OMS, et qui dépend du type de thromboplastine qui peut être bovine, recombinante humaine, ou de lapin **(50, 51)**.

L'INR peut être mesuré par des dispositifs d'automesure, ou en laboratoire par des automates d'hémostase obéissant à des normes de certification. L'INR offre donc la possibilité de s'affranchir des différences entre thromboplastines, et permet donc de comparer les résultats obtenus entre plusieurs laboratoires et méthodes utilisées, que ce soit au niveau national, comme au niveau international.

Néanmoins, les recommandations précisent aux patients d'effectuer leur contrôle de l'INR dans le même laboratoire. Les annales 2013 du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale, organisé par l'ANSM, montrent un aperçu clair des différents résultats possibles. Les échantillons de sang sont envoyés déplétés en facteurs de coagulation pour mimer le plasma d'une personne sous anticoagulant. Ce contrôle permet à chaque laboratoire de vérifier la valeur de ses techniques et son bon fonctionnement, en comparant les résultats obtenus par l'ensemble des laboratoires habilités à exécuter ces mêmes analyses **(52)**.

1381 laboratoires participent à la mesure de l'INR sur deux échantillons de plasma ayant un INR différent. Ces laboratoires regroupants au total 10 thromboplastines différentes, classées suivant leur ISI, et 14 automates différents **(52)**.

Prenons l'exemple du premier échantillon : l'ensemble des résultats, tous automates et thromboplastines confondus, donne une moyenne, notée μ, des mesures qui est de 3,02. On considère cette moyenne comme la valeur « vraie » de l'INR du plasma. L'aspect intéressant de cette étude est la dispersion de cette variable autour de la moyenne, c'est-à-dire son écart-type (σ). Le coefficient de variation (cv), qui l'écart-type exprimé en pourcentage par rapport à la moyenne, est de 11,1% pour cet échantillon. On a donc :

$$\sigma = \frac{cv \times \mu}{100}$$

Ce qui nous donne un écart-type de 0,33. La distribution de la variable quantitative « INR » se distribuant de manière gaussienne, on peut dire que les valeurs mesurées ont 95% de chance de se situer dans l'intervalle $[\mu \pm 2\sigma]$, donc dans $[3{,}02 \pm 0{,}66]$ **(53)**.

La valeur « vraie » de l'INR de cet échantillon pourrait correspondre à la valeur obtenue pour un patient sous traitement par AVK. Sachant qu'un INR normal se situe entre 2 et 3 (cette normalité n'est pas le cas pour toutes les pathologies, nous détaillerons cela ultérieurement), il apparait donc qu'un INR normal puissent être mesuré anormal, ou l'inverse. Mais cette valeur

« vraie » de 3,02 n'est pas une bonne valeur pour pouvoir conclure cela, car elle est trop proche de la limite anormale. Par conséquent, même avec un coefficient de variation très petit on pourrait affirmer cela. Statistiquement nous ne pouvons pas calculer, ni estimer, la dispersion des mesures si celle-ci avait été faite pour un INR entre 2 et 3, il nous faudrait un autre échantillon de mesure comprenant une moyenne dans cette intervalle.

Pour le deuxième échantillon de plasma envoyé aux 1381 laboratoires, le cv est dans ce cas de 15,2% pour une moyenne des INR mesurés de 4,5.

Pour émettre une conclusion, on s'appuie donc sur une autre étude. Elle concerne les normes d'acceptabilité en hémostase, qui a été publiée en août 2014 par le GEHT (Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose) en collaboration avec les principales associations de contrôle de qualité et l'ANSM. Ils définissent que le coefficient de variation maximum acceptable pour un INR ≥ 3 doit être de 8,5% **(54)**.

Nous pouvons donc en conclure que les coefficients de variation dans ces échantillons ne sont pas des cv acceptables, et que de ce fait la reproductibilité inter-technique (pour l'ensemble des thromboplastines et automates utilisés) est mauvaise. Par ailleurs, la reproductibilité intra technique, avec le même automate et/ou pour des thromboplastines à ISI proche, est bonne car l'étude montre qu'il y a dans la majeure partie des cas une faible dispersion des résultats avec un cv inférieur à 7%.

L'étude de contrôle de l'ANSM tempère tout de même en expliquant que cette mauvaise dispersion pourrait venir du fait que le plasma n'est pas un véritable plasma anticoagulé par des anticoagulants oraux, et que les échantillons sont envoyés lyophilisés.

Malgré que le but premier de l'expression du TQ en INR soit de diminuer les variabilité inter laboratoires, cette étude montre qu'un patient aura tout intérêt à ce que la mesure de son INR soit toujours faite dans le même laboratoire, car dans le cas contraire on augmente les chances que la mesure soit faite par des thromboplastines à ISI différent et/ou avec des automates différents **(52)**.

Les notions de surveillance, d'automesure, et d'INR cible, seront exposées lors de la partie relative à l'accompagnement du patient.

2.9 Effets indésirables

L'iatrogénie des AVK est à l'origine des nombreuses hospitalisations et décès. Les effets indésirables parfois gravissimes de ces médicaments peuvent être en partie prévenus en faisant un INR régulier, et en accompagnant le patient dans son traitement. Il convient donc de présenter ces effets secondaires qui sont de deux types.

2.9.1 Effets indésirables vasculaires communs aux AVK

Avec ce type de molécule, les accidents hémorragiques représentent l'effet indésirable le plus fréquent, ils sont la conséquence d'une hypocoagulabilité. Les signes cliniques, le siège, et l'intensité de l'hémorragie permettent de déterminer la gravité de ces complications.

Avant de présenter les effets indésirables vasculaires imputés aux antivitamines K, il convient de préciser ce qui caractérise une hémorragie mineure et une hémorragie dite majeure. Deux classifications font consensus, l'une émanant de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), et l'autre de la BARC (Bleeding Academic Research Consortium). L'ISTH définit une hémorragie majeure en trois points qui sont :

- Hémorragie fatale, et/ou
- Hémorragie touchant un territoire ou un organe critique : intracrânien, rétropéritonéal, intra-oculaire, intrarachidien, intra-articulaire, péricardique, et/ou
- Hémorragie provoquant une chute de l'hémoglobinémie de plus de 2g/dL, ou nécessitant une transfusion de deux unités de sang total ou de concentré de globules rouges.

Cette définition s'applique uniquement aux patients n'ayant pas reçu un acte chirurgical. Une autre définition de l'ISTH vient compléter cette dernière dans les cas de patients opérés, mais nous resterons sur cette définition concise. Il faut savoir également que la BARC a établi une classification intéressante qui décrit cinq types d'hémorragies, mais nous simplifierons par le fait qu'une hémorragie mineure se définira par l'absence des trois points caractérisant une hémorragie majeure **(44, 55)**.

Les manifestations comme des ecchymoses, une épistaxis, une gingivorragie, une hémorragie oculaire ne compromettant pas la vision, une ménorragie, une métrorragie ou une hématurie, sont des manifestations hémorragiques mineures pouvant avoir lieu lors d'un traitement avec les AVK, mais devront néanmoins alerter le patient si certains de ces signes persistent ou s'intensifient, et en informer son médecin **(1, 45)**.

Toutefois, des hémorragies majeures ont été rapportées lors d'un traitement anticoagulant avec les AVK. En effet, le rapport de l'ANSM, sur les anticoagulants en France en 2014, estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an**.** Comme on l'a vu plus haut, toutes les structures anatomiques peuvent en être le siège ou le point de départ. On retrouve notamment des cas d'hémorragie intra-abdominale, ou d'hémorragie intra-articulaire touchant surtout le genou. On retrouve aussi un hématome du psoas, systématiquement recherché pour un patient sous anticoagulants et souffrant d'une cruralgie, se traduisant par une douleur principalement ressentie à la face antérieure de la cuisse et liée à l'atteinte du nerf crural. Pour finir, les cas les plus graves d'effets indésirables vasculaires sont les hémorragies intracérébrales ou les hématomes intra-cérébraux lorsque le diamètre de l'hémorragie dépasse 3 cm. Il faut savoir que les hémorragies intra-cérébrales représentent 10 à 15% des accidents vasculaires cérébraux **(1, 45, 56, 57, 58)**.

2.9.2 Effets indésirables non vasculaires

2.9.2.1 Effets indésirables immuno-allergiques

Les AVK peuvent engendrer un autre type d'effet indésirable, moins fréquent que les hémorragies, il s'agit de manifestations immuno-allergiques. Les dérivés de l'indanedione sont les plus souvent mis en cause. Des cas sont tout de même décris avec les dérivés coumariniques.

Les signes cliniques observables pour les dérivés coumariniques sont, pour une fréquence indéterminée, des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles après l'arrêt du traitement. Dans de très rares cas, cette affection du système immunitaire pourra engendrer une vascularite, ou une atteinte hépatique **(1, 45)**.

Pour les dérivés de l'indanedione, il est décrit un état d'hypersensibilité humorale ou cellulaire, c'est-à-dire médiée soit par des anticorps, soit par d'autres acteurs du système immunitaire. La monographie de la fluindione décrit des signes cliniques variés qui peuvent être les suivants :

- Un œdème local, un œdème de Quincke, un prurit et/ou une urticaire, un eczéma.
- Une cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire. Chaque lignée peut être atteinte, on peut donc avoir, par exemple, une leucopénie, une neutropénie, ou une thrombopénie. Dans certains cas on pourra avoir une agranulocytose si le taux d'une des lignées atteint un seuil très faible. Exceptionnellement, une atteinte de plusieurs lignées est possible, on parlera alors de pancytopénie lorsque le taux de leucocytes, de plaquettes et d'hémoglobine, sont diminués **(59)**.
- Une insuffisance rénale. Elle peut s'installer suite à une inflammation des tubules rénaux et du tissu interstitiel, on parlera de néphrite tubulo-interstitielle. Elle peut être aussi due à une atteinte du glomérule, richement vascularisé, secondaire à une vascularite allergique. Des cas d'aggravation d'insuffisance rénale préexistante ont été également rapportés.
- Une hépatite se traduisant par l'augmentation des transaminases, qui sont l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT), et une augmentation des phosphatases alcalines. La monographie précise qu'il s'agit d'une forme mixte d'hépatite à prédominance cholestatique, c'est-à-dire une hépatite cytolytique avec une forte atteinte des voies biliaires.
- Rarement, une dyspnée, qui peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle.
- Une éruption cutanée dont les lésions élémentaires peuvent être de différentes natures : maculo-papuleuses, desquamantes, vésiculo-bulleuses ou pustuleuses. Plus rarement cette hypersensibilité peut se manifester par une vascularite cutanée purpurique, ou bien encore une stomatite.
- Pour finir, une fièvre et une hyperéosinophilie peuvent se manifester de manière isolée et constituer chacune le premier signe du développement d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) **(45)**.

Une étude publiée en 2012 a recensé, avec l'aide de la base de données des centres de pharmacovigilance français, 36 cas de DRESS avec la fluindione entre les années 2000 et

2012, dont 5 cas avaient leur pronostic vital engagé. C'est un syndrome qui peut donc être très grave, et qui se traduit le plus souvent par des signes cutanés sévères pouvant être associés à une atteinte d'un ou plusieurs organes, principalement le rein et le foie. Le nombre de sujets traités en 2013 par anticoagulant oral était estimé à environ 1,49 million. Soixante-deux pour cent de cette population est sous fluindione, ce qui donne 925290 personnes. Sachant que les ventes d'AVK ont pratiquement doublé entre 2000 et 2012, il est aisé de voir que la fréquence d'apparition de ce syndrome reste bien en dessous d'une personne sur 10000, donc malgré son potentiel risque létal, il reste d'apparition très rare **(1, 37)**.

Pour conclure, contrairement aux effets indésirables vasculaires, ces effets indésirables immuno-allergiques ne sont pas dose-dépendants, ce qui signifie qu'ils n'ont aucun rapport avec un quelconque surdosage en AVK. Si le patient présente ce type de symptômes, un arrêt du traitement s'impose. Il faudra alors voir avec son médecin pour changer de famille d'antivitamine K, ou utiliser, si l'indication le permet, les AOD. En effet, ce type de complication contre-indique une nouvelle utilisation de la molécule en cause, ainsi que les autres molécules appartenant à la famille incriminée en raison d'allergie croisée. La guérison est en générale sans séquelles.

2.9.2.2 Autres effets indésirables

Les autres effets indésirables possibles sont des troubles gastro-intestinaux se traduisant par une diarrhée accompagnée ou non de stéatorrhée, c'est-à-dire avec la présence ou non d'un taux anormal de graisse dans les selles, dont la fréquence d'apparition est indéterminée. Dans de rares cas, c'est-à-dire pour une fréquence supérieure à une personne sur 10000, mais inférieure à une personne sur 1000, les AVK peuvent induire une alopécie, ou une nécrose cutanée localisée. Cette dernière serait liée à un déficit congénital en protéine C ou S. Pour finir, dans de très rares cas, touchant moins d'une personne sur 10000, des affections musculosquelettiques de type arthralgies isolées peuvent apparaître sous traitement par AVK **(45)**.

Un dernier effet indésirable est à l'étude et n'est pas encore répertorié dans les monographies, il s'agit de la « nephropathy related-warfarin » (WRN). La WRN est une insuffisance rénale congestive due à l'accumulation d'hématies dans les tubules rénaux en contexte de surdosage en antivitamines K, c'est-à-dire avec un INR supérieur à 3. Il ne s'agit pas ici d'une

complication immuno-allergique comme vu plus haut. Une élévation de la créatinémie avec un INR supérieur à 3, associé à une hématurie, doit faire envisager une WRN. La seule stratégie thérapeutique est l'administration de vitamine K. Cet effet indésirable n'est pas sans conséquence. En effet une étude a été réalisée chez des patients atteints d'une insuffisance rénale chronique (IRC) et des patients non atteints d'IRC. Cette étude conclut que la WRN est plus fréquente avec une IRC, et qu'elle accélère souvent la progression de l'insuffisance rénale chronique. Elle augmente la mortalité des patients qui en sont atteints : 31,1% de décès à un an dans le groupe atteint d'une WRN contre 18,9% dans le groupe sans WRN, soit une augmentation du risque de 65% **(60, 61)**.

2.10 Interactions possibles avec les AVK

Les antivitamines K sont des molécules qui présentent un grand nombre d'interactions aussi bien avec d'autres médicaments, qu'avec des aliments ou plantes.

L'ANSM définit quatre niveaux de contrainte :

- La contre-indication : « elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée ».
- L'association déconseillée : « elle doit être le plus souvent évitée, sauf après un examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient »
- La précaution d'emploi : « l''association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique et biologique »).
- L'association à prendre en compte : « le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association » **(62)**.

2.10.1 Nature des interactions

Il existe deux grands types d'interactions, les interactions agissant sur une des étapes de la pharmacocinétique du médicament, ou les interactions pharmacodynamiques.

2.10.1.1 Interactions pharmacocinétiques

Il s'agit des interactions qui pourront se faire sur une ou plusieurs étapes de la pharmacocinétique du médicament, comme vu précédemment. Ces interactions concernent la relation dose-concentration du médicament dans l'organisme. Le médecin et le pharmacien restent parfois dans l'incapacité de pouvoir prévoir les interactions lorsque celles-ci concernent plusieurs médicaments.

On retrouve plusieurs mécanismes pharmacocinétiques. Ceux qui nous intéressent particulièrement avec les AVK sont :

- Une diminution de l'absorption : les AVK étant des acides faibles, les antiacides ou les substances alcalinisantes augmentent la fraction ionisée de principe actif, ce qui diminue leur passage à travers les membranes biologiques, et de ce fait leur absorption **(6)**.

- La fixation aux protéines plasmatiques : un médicament après avoir été absorbé, passe la barrière intestinale, puis se retrouve dans la circulation générale. Pour les médicaments qui se fixent fortement à ces protéines, principalement à l'albumine, ils circulent liés à celles-ci, et un faible pourcentage circule de manière libre. C'est cette fraction libre qui est active. Deux médicaments M1 et M2 se liant fortement aux protéines plasmatiques sont à éviter en association, car M1 pourra déplacer la liaison de M2, et augmenter la concentration plasmatique libre de M2, entrainant un surdosage de ce dernier. **(45, 63).**

- Induction ou inhibition du métabolisme hépatique : les études sur la warfarine montrent qu'elle est métabolisée par les CYP et plus particulièrement par l'isoenzyme CYP2C9 pour l'énantiomère S de la warfarine (l'énantiomère le plus puissant) et le

CYP1A2 et le CYP3A4 pour l'énantiomère R. Pour l'acénocoumarol, son isomère R, le plus puissant, est métabolisé par le CYP2C9 et le CYP2C19, tandis que l'isomère S est métabolisé par le CYP2C9. Le rapport sur les anticoagulants de l'ANSM n'émet pas de différence avec la fluindione, elle serait donc métabolisée de manière plus ou moins importante par les CYP2C9, CYP1A2 et CYP2C19, mais les études sur le métabolisme de la fluindione sont quasiment inexistantes. Plusieurs médicaments peuvent être des inhibiteurs ou des inducteurs puissants des CYP, ou parfois plus spécifiquement d'un type d'isoenzyme. Dans le cas des AVK, il faudra avoir une attention toute particulière aux médicaments agissant sur l'isoenzyme CYP2C9. Tout médicament qui inhibera fortement un des cytochromes p450, diminuera le métabolisme des AVK, et entrainera une augmentation de leur demi-vie, et donc un risque de surdosage. A l'inverse, un fort inducteur enzymatique entrainera un risque thrombotique, en diminuant la demi-vie du médicament **(36, 63)**.

2.10.1.2 Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques, concernent toutes les interactions agissant sur la relation dose-effet du médicament, c'est-à-dire qui pourraient augmenter ou diminuer l'effet anticoagulant des AVK, sans agir sur une des quatre étapes de leur pharmacocinétique.

Parmi les interactions médicamenteuses de type pharmacodynamique, on trouvera ceux qui auront une action sur la coagulation en inhibant par exemple l'agrégation plaquettaire, ou en affectant la synthèse de certains facteurs de la coagulation. On peut citer aussi dans cette catégorie d'interactions, tout antagonisme d'action avec la vitamine K1, utilisée lors d'un surdosage en AVK.

Les interactions non médicamenteuses concerneront par exemple toute pathologie pouvant induire une carence en vitamine K, ou une destruction de la flore intestinale par des antibiotiques oraux à large spectre qui influence la synthèse de vitamine K2. L'alimentation riche en vitamine K interagira également en diminuant l'effet thérapeutique des AVK. Les interactions alimentaires seront décrites en dernière partie de cette thèse **(50, 63)**.

2.10.2 Interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent augmenter l'effet anticoagulant des antivitamines K et donc le risque hémorragique, tandis que d'autres diminueront l'effet de ceux-ci et exposeront à un risque thrombotique. Certains médicaments pourront avoir la double capacité d'augmenter ou de diminuer cet effet dans certaines conditions (tableau 3). Les interactions médicamenteuses sont communes à tous les AVK.

2.10.2.1 Associations contre-indiquées

L'acide acétylsalicylique, plus connu sous le nom d'aspirine, sera contre-indiqué dans les cas suivant :

- Pour des doses supérieures ou égales à 1g par prise et/ou supérieures ou égales à 3g par jour.
- Pour des doses supérieures ou égales à 500mg par prise et/ou inférieures à 3g par jour, et ceci en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

L'aspirine est un AINS qui possède des propriétés anti-inflammatoires à forte dose, antalgique et antipyrétique pour des doses inférieures à 3g par jour, et à plus faible dose, inférieure ou égale à 325mg par jour, une activité antiagrégante plaquettaire.

Ces différentes propriétés s'expliquent par le fait que l'aspirine est un inhibiteur irréversible des cyclo-oxygénases, vues dans la première partie de cette thèse. A faible dose, des études montrent que l'aspirine a une action majoritaire sur le thromboxane A2 par rapport aux autres prostaglandines synthétisées à partir de l'acide arachidonique via les cyclo-oxygénases. Il est établi qu'à des doses de 30mg par jour, l'aspirine avait même une action totalement exclusive sur le thromboxane A2. Ceci permet d'avoir un effet antiagrégant plaquettaire sans effet antalgique, antipyrétique ou anti-inflammatoire. Une des spécialités utilisée fréquemment pour cette action antiagrégante plaquettaire à faible dose est le KARDEGIC®75mg. Le caractère irréversible de l'action sur les COX-1 plaquettaires permet d'expliquer la persistance de cet effet à l'arrêt du traitement, même après une prise unique. En effet les plaquettes étant anucléées, elles ne peuvent pas resynthétiser de COX- l, l'effet durera donc le

temps de la durée de vie des plaquettes, c'est à dire huit à dix jours. Néanmoins, en pratique, les plaquettes récupèrent une compétence hémostatique acceptable en 3 à 4 jours **(43, 45, 64)**.

A forte dose l'aspirine aura des effets identiques aux AINS non salicylés, en plus de son pouvoir antiagrégant plaquettaire. L'aspirine subit un fort effet de premier passage hépatique, et est désacétylé en son métabolite actif, l'acide salycilique. Cette hydrolyse hépatique étant saturable, l'aspirine, après passage dans la circulation portale, se distribuera dans la circulation générale tout comme son métabolite actif.

Il y a une majoration du risque hémorragique en association avec les AVK, de par l'effet sur l'agrégation plaquettaire, mais la contre-indication pour les hautes doses d'aspirine vient de la forte fixation aux protéines plasmatiques de l'acide salicylique (90%). Cet effet est d'autant plus renforcé par le fait que ce métabolite actif possède une demi-vie de 2 à 3h comparé à celle de l'aspirine qui est de 15 à 27 minutes. A forte dose, l'acide salicylique va déplacer la liaison des AVK aux protéines plasmatiques et augmenter leur concentration en forme libre active. Les antivitamines K étant des médicaments à marge thérapeutique étroite, cette interaction amène à une situation de surdosage **(43, 45, 62, 64)**.

Malgré un déplacement moins important de la fixation des AVK aux protéines plasmatiques aux doses antalgiques et antipyrétiques, l'association sera tout de même contre-indiquée en cas d'antécédent d'ulcération gastro-duodénale. En effet, les AINS sont connus pour avoir une toxicité digestive, due en partie à l'inhibition des autres types de prostanoïdes (prostaglandines et prostacyclines). Ces derniers sont des protecteurs gastriques et digestifs, en diminuant la sécrétion d'acide gastrique et en augmentant la production de mucus le long du tractus digestif. Par conséquent, le risque d'hémorragie digestive contre-indiquera cette association **(45, 65)**.

On retrouve dans les monographies, la contre-indication avec les AINS pyrazolés contenant de la phénylbutazone, sous toutes leurs formes y compris locale. En officine, les spécialités qui en contenaient (DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE® pommade, et BUTAZOLIDINE®100mg) ont été retirées du marché depuis plus de deux ans **(32, 45, 66)**.

Les AVK sont contre-indiqués avec le miconazole par voie orale et bucco-gingivale. En pharmacie, on le trouve par exemple sous la forme de gel buccal dans le traitement des mycoses buccales, dont la spécialité est DAKTARIN®, qui doit être conservé dans la bouche 2 ou 3 minutes avant d'être avalé. On le trouve aussi sous forme de comprimés bucco-

gingivaux muco-adhésifs dont la spécialité est le LORAMYC®. Le miconazole est contre-indiqué du fait de sa double action pharmacocinétique, celle de se fixer fortement aux protéines plasmatiques et d'être un puissant inhibiteur du CYP3A4. Le miconazole entraine donc une augmentation de la forme circulante libre des AVK et une diminution de leur métabolisme, majorant ainsi l'effet anticoagulant **(34, 45, 62, 63)**.

Le millepertuis, *Hypericum perforatum*, également appelé « herbe de la Saint-Jean », qui est utilisé en phytothérapie par voie orale dans le traitement des dépressions légères à modérées, est également contre-indiqué. On retrouve comme spécialités disponibles à l'officine, par exemple, le MILDAC® ou le PROCALMIL®. L'huile de millepertuis est également reconnue par l'OMS comme usage « traditionnel » et non « cliniquement établi » pour soigner les coupures, irritations, brûlures légères et infections virales de la peau. Le millepertuis expose à un risque thrombotique par son fort effet inducteur enzymatique sur les principaux cytochromes p450, les AVK seront métabolisés plus rapidement, diminuant leur demi-vie plasmatique **(45, 67)**.

2.10.2.2 Associations déconseillées

L'acide acétylsalicylique est déconseillé dans les cas suivants :

- Pour des doses supérieures ou égales à 500mg par prise et/ou inférieures à 3g par jour, en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.
- Pour des doses antiagrégantes de 50mg à 375mg par jour, et ceci en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Les AINS non salicylés sont déconseillés. Contrairement à l'aspirine, la plupart des AINS inhibent de manière réversible les cyclo-oxygénases. Ceci explique leur propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires et donc leur effet majoritairement anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique par inhibition de la synthèse des prostanoïdes. Certains sont plus sélectifs de la COX-2 comme les coxibs par exemple, et d'autres inhibent de manière irréversible les cyclo-oxygénases comme l'indométacine (CHRONO-INDOCID®75mg) par exemple. Comme pour l'aspirine, ils sont déconseillés à cause de leur pouvoir ulcérigène et favorisant les perforations et saignements digestifs. Malgré cela, et malgré une fixation aux protéines plasmatiques de 99%, il est légitime de se demander

pourquoi ils ne sont pas contre-indiqués. Il est probable que leur dosage maximal journalier ne dépassant rarement celui des spécialités contenant de l'ibuprofène (1200 mg/jour), le déplacement devient moins dangereux qu'avec des doses de 3g/jour d'aspirine. Nonobstant cela, on préfèrera éviter, si possible, cette association **(45, 65)**.

Les AVK sont déconseillés avec le fluorouacile et la capécitabine qui sont des anticancéreux de la classe des antimétabolites. Leurs nombreux effets indésirables, notamment hématologiques, imposent une surveillance plus fréquente de l'INR si l'association avec les AVK est décidée. Nous y reviendrons plus en détails ultérieurement **(45)**.

2.10.2.3 Associations nécessitant des précautions d'emploi ou à prendre en compte

En ce qui concerne les associations nécessitant des précautions d'emploi, ou celle à prendre en compte, il existe de nombreux médicaments pouvant interagir avec les antivitamines K. Ces médicaments présents dans les monographies Vidal des antivitamines K sont présentés dans le tableau ci-après (tableau 2). Certaines précisions sont tout de même à apporter :

- L'abréviation HBPM signifie héparine de bas poids moléculaire, et HNF signifie héparine non fractionnée.

- La monographie Vidal des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), antidépresseurs fréquemment dispensés à l'officine, n'évoque aucun mécanisme d'action dans cette interaction. Il est clairement démontré par plusieurs études, l'augmentation du risque de saignement lorsque les ISRS sont associés aux AVK. De récentes études impliquent directement la sérotonine. En effet, ce neuromédiateur joue un rôle dans la capacité des plaquettes à s'agréger. Les plaquettes ne pouvant le synthétiser, il est capté par celles-ci dans la circulation sanguine, puis stocké ensuite dans les granules denses. Les ISRS empêcheraient cette recapture et entraineraient une diminution de l'agrégation favorable aux saignements sous AVK **(6, 68)**.

- L'association avec l'acide acétylsalicylique, à doses antiagrégantes et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal, est à prendre en compte **(45)**.

- La Phénytoïne pourrait dans de rare cas augmenter l'effet anticoagulant par un mécanisme inconnu **(45)**.

- Parmi les antiagrégants plaquettaires fréquemment rencontrés en officine, on citera, en plus des spécialités contenant de l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel (PLAVIX®) et la ticlopidine (TICLID®)

- L'alcool est capable de moduler l'effet anticoagulant des AVK. En cas d'alcoolisme chronique, l'alcool diminue l'effet anticoagulant par un mécanisme inducteur enzymatique des cytochromes p450. En cas d'intoxication aiguë, l'effet inverse est observé, par un mécanisme inconnu **(45)**.

- Les glucocorticoïdes, par leur effet secondaire hypocalcémiant, entrainent une moins bonne hémostase, la cascade de coagulation nécessitant du calcium pour se faire correctement. De plus, les glucocorticoïdes peuvent entrainer des effets secondaires hématologiques, comme une thrombocytose, favorisant un risque hémorragique. Pour finir, ils agiraient également sur le métabolisme des AVK, mais le mécanisme reste encore à élucider **(45)**.

Ce tableau, ci-après, n'est pas une liste exhaustive de toute les interactions médicamenteuses existantes, mais seulement un récapitulatif de celles mentionnées dans le RCP des AVK. On citera par exemple le Glucagon (GLUCAGEN®) mentionné dans sa monographie « vidal » comme augmentant l'effet anticoagulant de la warfarine par un mécanisme non établi. Cette interaction n'apparait pourtant pas dans le RCP des AVK. Cet exemple montre que le pharmacien doit avoir la curiosité de regarder la monographie des autres molécules associées aux AVK sur une ordonnance, notamment lors de la préparation d'un entretien pharmaceutique **(45)**.

Associations	Contre-indiquées	Déconseillées	Nécessitant des précautions d'emploi	A prendre en compte	Types d'interaction
Augmentant l'effet anticoagulant et/ou le risque hémorragique	Miconazole	Acide acétylsalicylique AINS	Allopurinol Aminogluthétimide Cimétidine Glucocorticoïdes Propafénone Econazole Fluconazole Itraconazole Voriconazole Griséofulvine Nitro-5-imidazolés Sulfaméthoxazole Sulfafurazole Sulfaméthizol ISRS		**Pharmaco-cinétique**
	Acide acétylsalicylique	AINS	Danazol Glucocorticoïdes HBPM et apparentés HNF Hormones thyroïdiennes Tibolone Tramadol Androgènes Tamoxifène	Antiagrégants plaquettaires Acide acétylsalicylique Thrombolytiques	**Pharmaco-dynamique**
		Fluorouracile Capécitabine	Amiodarone Benzbromarone Fibrates Statines Céphalosporines Cisapride Cyclines Fluoroquinolones Vitamine E Macrolides Orlistat Paracétamol Pentoxifylline Proguanil		**Mécanisme inconnu**
Diminuant l'effet anticoagulant	Millepertuis		Carbamazépine Fosphénytoïne Phénytoïne Aprepitant Bosentan Phénobarbital Primidone Azathioprine Colestyramine Ritonavir Sucralfate Mercaptopurine Névirapine Efavirenz Rifampicine		**Pharmaco-cinétique**
Modulant l'effet anticoagulant				Alcool	**Pharmaco-cinétique**
					Pharmaco-dynamique
			Phénytoïne		**Mécanisme inconnu**

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses (45)

2.11 Contre-indications des AVK

Des effets secondaires graves décris précédemment découlent les contre-indications des anti-vitamines K. En effet ces médicaments sont contre-indiqués :

- En cas d'hypersensibilité connue au médicament AVK utilisé, ou à l'un des excipients.
- En cas d'insuffisance hépatique sévère.
- En association avec certains médicaments vus précédemment.
- Pour le PREVISCAN®20mg, l'allaitement est contre-indiqué car la fluindione passe dans le lait maternel.

Le passage dans le lait maternel est fonction de la lipophilie du principe actif. Les modèles fournis par ACD/labs (Advanced Chemistry Development) permettent de prédire les propriétés physico-chimiques d'une molécule donnée. Le coefficient de partage (LogD) mesure la capacité d'une molécule, en fonction du potentiel hydrogène (pH), à se dissoudre dans deux phases non miscibles qui sont l'eau et l'octanol. Plus le LogD est élevé, et plus la molécule est soluble dans l'octanol, un solvant hydrophobe, donc plus celle-ci est lipophile. Le LogD, à pH physiologique, de l'acénocoumarol et de la warfarine est respectivement de 0.16 et 0.30, alors que celui de la fluindione est de 2.77. Ce qui explique que la warfarine et l'acénocoumarol ne soient pas contre-indiqués dans l'allaitement, leur passage dans le lait maternel étant négligeable comparé à la fluindione **(69, 70)**.

En cas d'hypersensibilité à l'un des excipients ou d'intolérance à un excipient, l'ANSM fournit la liste des excipients à effet notoire (EEN). Toutes les spécialités AVK ont en commun comme EEN dans leur composition, le lactose. De par la présence de cet excipient, ces spécialités sont déconseillées dans le cas de certaines maladies rares héréditaires qui sont : un déficit en lactase de lapp, une intolérance au galactose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose. Le lactose étant un disaccharide constitué d'une molécule de glucose et d'une molécule de galactose, on comprend aisément les trois dernières maladies qui déconseillent le lactose. Par contre il y a quelques précisions, pour le moins atypiques, à apporter sur le nom de « déficit en lactase de lapp ». Il ne s'agit pas de la diminution physiologique en lactase, observé dans plus de la moitié de la population mondiale, mais du

déficit congénital en lactase présent dès la naissance. Le terme « lapp » viendrait du fait que plusieurs cas ont été rapportés en Finlande, et vraisemblablement du peuple autochtone des lapons (encore appelés les Samis) qui étaient présents en Finlande, « Lapp » étant la traduction anglaise de « lapons » **(34, 71)**.

Le lactose des antivitamines K n'excède pas 5g/jour pour la dose maximale journalière du médicament. L'ANSM définit, que la quantité de lactose par unité de prise doit figurer dans le RCP, seulement si cette quantité, pour la dose maximale journalière du médicament, dépasse 5g/jour. N'étant pas mentionnée dans le RCP, la quantité n'a pas lieu d'être prise en compte dans la ration journalière des patients diabétiques ou devant suivre un régime pauvre en sucres. Pour les personnes digérant mal le lactose et ressentant des symptômes d'intolérance au lactose à faible dose, il est possible que celles-ci ressentent des ballonnements, des flatulences, des borborygmes et plus rarement des douleurs abdominales, et éventuellement une diarrhée liquide de mécanisme osmotique **(34, 72)**.

Seul le PREVISCAN®20mg contient un autre excipient à effet notoire, l'amidon de blé. En cas d'allergie au blé, cette spécialité sera contre-indiquée. Cette allergie apparait dès le plus jeune âge et se traduit le plus fréquemment par une diarrhée chronique, des ballonnements et une cassure de la courbe de poids. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, ce médicament pourra donc être administré en cas de maladie cœliaque. La maladie cœliaque est une hypersensibilité au gluten qui se traduit par des symptômes assez similaires à l'allergie au blé, ce qui peut créer de réelles difficultés de diagnostic. Pour les différencier, un dosage des anticorps anti transglutaminase et anti-endomysium spécifique de la maladie cœliaque sera nécessaire, confirmé par une biopsie du grêle. Contrairement à la maladie cœliaque, l'évolution à long terme de l'allergie au blé tend vers une guérison, c'est la raison pour laquelle il faut régulièrement essayer de réintroduire de petite quantité de blé après de longues périodes de régime d'exclusion **(24, 34, 72)**.

3. Accompagnement du patient sous AVK

La pharmacologie des AVK étant présentée, il convient désormais d'exposer les notions d'indications thérapeutiques et de surveillance du traitement, indispensables pour mener à bien un entretien pharmaceutique.

3.1 Indications thérapeutiques des antivitamines K

Les antivitamines K sont indiqués dans la prévention des complications thrombo-emboliques des troubles du rythme comme la fibrillation auriculaire (FA), le flutter atriale, ou encore la tachycardie atriale. Ils sont prescrits aussi, en relais de l'héparine, dans la prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués. Ils sont indiqués dans la prévention de ce type de complication chez les patients ayant une valvulopathie mitrale, et chez les patients porteurs de prothèses valvulaires. Les AVK sont également indiqués dans le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine, ainsi que la prévention de leurs récidives **(45)**.

Lors d'un relai, en règle générale, l'administration d'héparine est maintenue durant le temps de latence d'action des AVK, puis elle est arrêtée lorsque l'INR se trouve dans la zone thérapeutique recherchée, sur deux jours consécutifs.

3.1.1 Troubles du rythme

3.1.1.1 La fibrillation auriculaire (74)

La fibrillation auriculaire est une pathologie cardiaque, encore appelée fibrillation atriale. Il s'agit d'une arythmie des oreillettes accompagnée d'une perte de leur efficacité hémodynamique. Cela se traduit chez le patient par une tachycardie irrégulière au repos qui ne s'accélère que peu ou pas à l'effort. Il s'agit du trouble du rythme le plus fréquent chez le

sujet âgé, il représente entre 500 000 patients et 750 000 patients en France. Cette pathologie peut exposer à un risque élevé d'embolie systémique (ES), ce qui impose un traitement anticoagulant. En effet, la FA est responsable d'un sixième de tous les accidents vasculaires cérébraux (AVC) par embolie cérébrale en France.

Les AVK sont indiqués dans la prévention des risques thrombo-emboliques dans toutes les formes de FA, aussi bien au long court, que lors du premier accès de FA persistante. Dans ce dernier cas, si la FA est mal tolérée, et qu'elle nécessite une hospitalisation, les AVK seront associés à l'HNF en l'attente d'efficacité de ceux-ci. Il est à noter que les AOD ont une extension de leur indication, depuis 2012, pour les personnes souffrant d'une FA non valvulaire, c'est-à-dire non causée par une valvulopathie mitrale, et présentant plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires.

Dans tous les cas, les anticoagulants oraux sont recommandés lorsque le niveau de risque thrombo-embolique évalué est élevé, voir intermédiaire pour certains patients. Si le risque est faible, l'aspirine aux doses antiagrégantes est une alternative possible.

L'éducation des patients vis-à-vis des anticoagulants est donc primordiale, compte tenu des complications possibles de leur pathologie en cas de mauvaise observance, et de la dangerosité de ces médicaments. Les entretiens pharmaceutiques se présentent alors comme un bénéfice indéniable pour le patient présentant une FA.

3.1.1.2 Autres types d'arythmie

Les AVK sont également indiqués dans deux autres types d'arythmies, moins fréquentes, afin de prévenir les évènements thrombo-emboliques potentiels :

- Le flutter atrial, qui est un trouble du rythme supraventriculaire considéré comme ayant une prévalence inférieure à la FA. Il se différencie de cette dernière par une tachycardie le plus souvent régulière et moins rapide.
- La tachycardie atriale, qui est une arythmie moins courante et de fréquence cardiaque moins élevée que le flutter atrial **(74)**.

3.1.2 Prévention des complications post infarctus

L'infarctus du myocarde fait partie des syndromes coronariens aigus. Il peut être à l'origine de nombreuses complications précoces ou tardives, tel que des troubles du rythme et de la conduction, des complications hémodynamiques, mécaniques ou bien encore thrombotiques. Les AVK sont utilisés pour éviter les accidents thrombo-emboliques dans certaines de ces complications, en relai de l'HNF ou de l'HBPM. Ils sont notamment indiqués dans les cas de dysfonction ventriculaire gauche, de thrombus mural, et de dyskinésie emboligène **(74)**.

3.1.3 Valvulopathies et patients porteurs d'une prothèse valvulaire (45, 74, 74)

Les valvulopathies sont des cardiopathies exposant au risque de thrombus et d'embole, particulièrement en cas de valvulopathie mitrale. Le RCP des AVK précise donc leur utilisation dans la prévention de ces complications chez les patients ayant une valve mitrale pathologique, et présentant des facteurs favorisants. Ces derniers sont par exemple une FA ou un flutter atriale, qui à terme, se développe fréquemment dans ce type de pathologie, ainsi que des antécédents thromboemboliques. Précisons que la valve mitrale est positionnée entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche.

Dans le cas de patients ayant subi un acte chirurgical de remplacement valvulaire, le risque thromboembolique est évalué suivant le type de prothèse implantée. Il existe deux grands types de prothèses :

- les prothèses mécaniques, pour lesquelles le risque de thrombose au niveau de la prothèse est présent, nécessitent l'utilisation préventive des AVK à vie. Ce risque est plus élevé avec une prothèse mitrale fonctionnant à basse pression que pour une prothèse aortique.
- Les prothèses biologiques, d'origine porcine le plus souvent, n'imposent pas la mise sous anticoagulant au-delà du 3ème mois post-opératoire, en l'absence de troubles du rythme.

Les évènements thromboemboliques sont les complications les plus fréquentes des prothèses de valves cardiaques. Elles se manifestent soit sous la forme d'une embolie systémique due à un détachement d'un thrombus formé sur la prothèse, soit par une thrombose obstructive gênant les mouvements de l'élément mobile de la prothèse et pouvant s'avérer mortel. Dans ce dernier cas, cela signifie que l'anticoagulation est insuffisante. De ce fait, la surveillance régulière de l'INR, dans la zone thérapeutique souhaitée, est primordiale.

L'âge, le risque d'un traitement anticoagulant, ainsi que la présence ou non d'un trouble du rythme associé, conditionnent le choix du type de prothèse.

3.1.4 Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire (74)

Enfin, les AVK sont aussi indiqués dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine.

La TVP et l'EP sont deux présentations cliniques de la maladie veineuse thromboembolique (MTEV). L'EP représente la complication précoce de la TVP.

La TVP se définit par l'obstruction thrombotique d'un tronc veineux profond localisé le plus souvent au niveau des membres inférieurs. On distingue deux types de TVP :

- Les TVP proximales, dont le territoire veineux touché se situe au niveau sus-poplité.
- Les TVP distales, qui concernent les veines dans la zone sous-poplitée.

L'EP est la conséquence d'un thrombus ayant migré dans la circulation artérielle pulmonaire. Dans 70% des cas, une TVP évoluera vers une EP, qui serait responsable de 5000 à 10000 décès par an.

Une immobilisation prolongée ou une chirurgie orthopédique sont des facteurs prédisposants majeurs d'une MTEV. Plusieurs facteurs de risques existent, mineurs ou permanents, comme par exemple un voyage en avion d'une durée supérieure à 5 heures, une grossesse, une contraception orale, ou bien encore une anomalie de l'hémostase.

De plus, en l'absence d'anticoagulation, 50% des patients atteints de MTEV symptomatique récidivent dans les 3 mois. Les AVK sont donc indispensables dans ce type de pathologies, et permettent de prévenir des complications parfois fatales.

3.2 Surveillance d'un traitement AVK

Comme nous l'avons vu en deuxième partie de cette thèse, la surveillance d'un traitement AVK est effectuée grâce à l'INR.

3.2.1 INR cible

L'INR cible représente la valeur idéale à atteindre pour que le patient soit anticoagulé de manière optimale. Il représente la médiane de l'intervalle thérapeutique recommandé. Dans la plupart des pathologies qui nécessitent ce traitement, l'INR cible est de 2,5 (tableau 4).

Indication thérapeutique	INR cible	Intervalle thérapeutique	Durée de traitement
Prévention dans les troubles du rythme supraventriculaires	INR cible = 2,5	2 < INR < 3	Long terme
Prévention dans les valvulopathies mitrales	INR cible = 2,5	2 < INR < 3	Long terme
Prévention chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique	En fonction du type de prothèse et des facteurs de risque liés au patient	En fonction du type de prothèse et des facteurs de risque liés au patient	Long terme
Prévention chez les patients porteurs de prothèse valvulaire biologique	INR cible = 2,5	2 < INR < 3	3 mois
Prévention dans les complications de l'infarctus du myocarde	INR cible = 2,5	2 < INR < 3	≥ 3 mois
Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de leurs récidives	INR cible = 2,5	2 < INR < 3	≥ 3 mois

Tableau 4 : INR cible et durée de traitement en fonction de l'indication (45)

Dans le cas de patients porteurs d'une prothèse mécanique, l'INR cible varie suivant le type de prothèse mécanique et les facteurs de risque liés au patient.

Il existe trois types de prothèses mécaniques :

- Les prothèses mécaniques à bille
- Les prothèses mécaniques à disque
- Les prothèses à double ailette

Les prothèses à double ailette sont les plus récentes et les moins thrombogènes. Ce sont celles implantées de nos jours. Les patients les plus à risque thromboembolique sont donc ceux opérés il y a plus de dix ans et porteurs de prothèses d'ancienne génération **(74, 75)**.

Parmi les facteurs de risque inhérents au patient, on peut citer par exemple :

- La position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse
- Des antécédents thromboemboliques
- Une sténose mitrale
- Un trouble du rythme supraventriculaire associé (FA, flutter, tachycardie atriale)

L'intervalle thérapeutique de l'INR sera entre 3 et 4,5 pour des patients porteurs de prothèse mécanique en position mitrale. Il en sera de même pour ceux porteurs de prothèse mécanique en position aortique, s'il existe au moins un des facteurs de risques cités au-dessus **(76)**.

L'INR cible sera de 3,5 à 4 pour les prothèses de première génération, et de 2,5 à 3,5 dans le cas de prothèses plus récentes et dont le risque thromboembolique a été évalué faible à moyen, ceci en fonction de l'absence ou de la présence d'au moins un facteur de risque associé **(45)**.

Dans ce cas, il conviendra au pharmacien de prendre contact avec le prescripteur si possible et de demander au patient d'amener ses résultats d'INR rendus par le laboratoire, afin de connaître l'INR cible.

3.2.2 Evaluation du temps passé dans l'intervalle thérapeutique

Le TTR (Time in Therapeutic Range) est le pourcentage de temps passé dans la fenêtre d'efficacité de l'INR. Il permet d'évaluer la stabilité du patient sous AVK, et est utilisé pour comparer l'efficacité des AVK avec les AOD, ainsi qu'entre chaque AOD. Il se calcule le plus souvent avec la méthode dite de Rosendaal **(1)**.

Cette méthode consiste à reporter sur un graphique l'INR en fonction du temps exprimé en jours. En extrapolant de manière linéaire les valeurs que peuvent prendre l'INR entre deux mesures de celui-ci, on peut lire chaque jour une valeur probable de l'INR. En traçant deux droites horizontales représentant l'intervalle thérapeutique souhaité, on lit le nombre de jours où l'INR est compris entre ces deux droites. Ce nombre rapporté au nombre total de jours, multiplié par 100, donne le TTR **(77)**.

Même dans les meilleures conditions d'utilisation, ainsi qu'une très bonne observance de la part du patient, le rapport de l'ANSM sur les anticoagulants en 2014 affirme que le TTR obtenu avec un traitement par AVK est inférieur à 70%. C'est-à-dire qu'un patient passe plus de 30% de son temps hors de l'intervalle d'INR recommandé. On considère que le patient n'est pas correctement stabilisé sous AVK si son TTR est inférieur à 60%, et donc à risque élevé d'évènements thromboemboliques ou hémorragiques. En 2013, plusieurs études montraient que la moyenne française était inférieure à 60%. Les professionnels de santé ont donc un travail d'amélioration à faire sur ce TTR et cela passe, pour le pharmacien, par un accompagnement du patient **(1, 77, 78)**.

3.2.3 Automesure de l'INR

Un traitement par antivitamines K nécessite un suivi régulier de l'INR du fait de leur marge thérapeutique étroite. Les AVK représentent 12,3% des hospitalisations pour effet iatrogène en 2007. Ainsi, des appareils d'automesure ont été créés afin de faciliter le suivi pour les patients **(79)**.

Ils fonctionnent selon le même principe que les appareils mesurant la glycémie. De ce fait, les patients peuvent le faire chez eux et n'ont plus besoin de se rendre dans un laboratoire afin de

faire un prélèvement veineux. D'après plusieurs études, des résultats d'INR ont été comparés entre ceux analysés par un laboratoire et ceux donnés par ces appareils. Il a été conclu que les résultats étaient concordants. De plus, le fait de pouvoir réaliser la lecture de l'INR chez soi permet un suivi plus fréquent facilitant la rapidité de la correction de l'INR. Selon ces mêmes études, le temps passé dans l'intervalle thérapeutique serait meilleur, on noterait également une diminution non négligeable des incidents thromboemboliques. Des études françaises montrent aussi qu'un quart des patients n'allait pas faire leur bilan mensuel dans les laboratoires **(80)**.

Toutefois pour pouvoir permettre les automesures et éventuellement les corrections nécessaires, les patients doivent être formés. Ainsi, la HAS a reconnu l'utilité de ces dispositifs mais a déconseillé leur remboursement par l'assurance maladie dans l'attente de la mise en place de séquences d'éducation thérapeutique. Elle a cependant permis le remboursement de ces appareils de 65% à 100% si l'affection de longue durée est reconnue, pour tous les enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours et prescrit par un service spécialisé de cardiologie ou de pédiatrie. Les enfants, ayant un taux de coagulation difficile à stabiliser, doivent être prélevés plus souvent, ce qui épuise leur capital veineux. D'autant que certains laboratoires refusent de réaliser des prélèvements. De plus, les enfants sont très suivis à l'hôpital, l'automesure s'avère donc être une bonne alternative. A ce jour, il existe 24 centres en France qui suivent et éduquent les enfants sur l'automesure de leur INR. Deux appareils sur quatre figurent dans la liste des produits et prestations remboursables, il s'agit des lecteurs INRatio® et CoaguCheck XS®. Pour les adultes, ces lecteurs d'automesure d'INR restent peu abordables. L'appareil seul coûte entre 750 et 790 euros et la boîte des 24 bandelettes quant à elle coûte 114 euros **(81, 82, 83)**.

3.2.4 Surdosage en AVK

En cas de surdosage avec des antivitamines K, la HAS et le GEHT ont mis en place des recommandations pour les professionnels de santé **(84)**.

3.2.4.1 Surdosage asymptomatique

En cas de surdosage asymptomatique, la prise en charge ambulatoire est à privilégier en l'absence de facteur de risque hémorragique tel que l'âge, une comorbidité ou des antécédents hémorragiques.

Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible		
INR mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	
4 ≤ INR < 6	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale	Saut d'une prise Un avis spécialisé est recommandé pour discuter d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandée

Tableau 5 : Recommandations de la HAS et du GEHT en cas d'INR élevé (84)

L'INR est mesuré chaque jour et les mesures correctrices sont appliquées jusqu'au retour à une valeur comprise dans la fenêtre thérapeutique.

3.2.4.2 Facteurs favorisants les accidents hémorragiques

Les facteurs favorisants les accidents hémorragiques des patients traités par AVK sont multiples et doivent conduire à une vigilance accrue sans être considérés comme des contre-indications.

Les situations à risques sont en particulier les suivantes **(45)** :

- Lésion organique susceptible de saigner
- Intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale
- Ulcère gastroduodénal récent ou en évolution
- Varices œsophagiennes
- Hypertension artérielle non contrôlée
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique)
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min)
- Un âge supérieur à 65 ans

Il est à noter que le risque d'accident hémorragique dû aux AVK seuls est plus élevé à l'introduction de ceux-ci et durant toute la phase de recherche de l'équilibre posologique.

On précisera également que l'association des AVK avec des antiagrégants plaquettaires est parfois retrouvée dans certains cas de prothèses valvulaires et chez des patients porteurs d'endoprothèses coronaires actives ou à haut risque thromboembolique **(85)**.

3.2.4.3 Conduite à tenir en cas de surdosage entrainant une hémorragie majeure

Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessitera une hospitalisation. Les critères définissant une hémorragie majeure ont été vus dans la partie concernant les effets indésirables.

L'objectif de la prise en charge hospitalière consistera à faire descendre l'INR en deçà de 1,5. Les AVK sont évidemment arrêtés, et une mesure en urgence de l'INR sera faite. Le patient se verra administrer du CCP (concentré de complexe prothrombinique humain) par voie IV, et aux doses adaptées à la connaissance ou non de l'INR mesuré. Le CCP est aussi appelé PPSB, car ce complexe se compose des facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (stuart) et X (anti-hémophilique B) **(84)**. Les spécialités disponibles sont réservées aux hôpitaux, et sont

le CONFIDEX®, le KANOKAD®, et l'OCTAPLEX® **(86)**. Il faut préciser que le PPSB contenu dans ces médicaments est associé aux protéines C et S.

Avec le CCP sera ajouté 10mg de vitamine K par voie oral préférentiellement. L'INR est contrôlé 30 minutes après l'injection de CCP, et une nouvelle dose de complexe prothrombinique sera injectée si l'INR est supérieur à 1,5. Une nouvelle mesure de l'INR sera effectuée 6 à 8h après cette deuxième injection **(84)**.

3.2.4.4 Conduite à tenir en cas d'hémorragie mineure

La prise en charge ambulatoire sera tout de même à privilégier selon les recommandations de la HAS et du GEHT. La cause de l'hémorragie sera recherchée, et en cas de surdosage avéré, la posologie de l'AVK du patient sera adaptée. L'éducation thérapeutique, par le médecin et le pharmacien, permet de lutter contre un mésusage du médicament, fréquemment impliqué dans les surdosages.

3.2.4.5 Recommandations lors d'une chirurgie ou d'actes invasifs sous AVK (84)

Les actes responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés, peuvent être réalisés sans interrompre les AVK, en l'absence de risque médical associé. Cependant, il convient que l'INR soit mesuré et soit dans l'intervalle thérapeutique. Cela ne concerne que les patients dont l'INR thérapeutique se situe entre 2 et 3. Ces actes sont :

- Une chirurgie cutanée
- Une chirurgie de la cataracte
- Les actes de rhumatologie à faible risque hémorragique :
    - une infiltration périarticulaire
    - une ponction-infiltration simple des articulations périphériques hors coxo-fémorales
    - une infiltration canalaire superficielle

  - une biopsie des glandes salivaires accessoires
- Certains actes de chirurgie bucco-dentaire. Dans ce cas, la société francophone de médecin buccale et chirurgie buccale rappelle qu'aucune séquelle et aucun décès n'ont été observés chez les patients sous AVK tant que ceux-ci sont maintenus. Au contraire, elle ajoute que des complications mortelles sont survenues après l'arrêt ou la diminution de la posologie des AVK. Le maintien des AVK à la posologie habituelle est donc privilégié pour l'ensemble des actes de chirurgie bucco-dentaire, y compris pour les actes à haut risque hémorragique. Pour se faire, le médecin traitant est informé et l'INR mesuré, 24 heures avant l'intervention, doit être inférieur à 3. Au-dessus de cette valeur, la pratique de ville laisse place à une prise en charge hospitalière. Un arrêt des AVK avec un relai par L'HBPM ou l'HNF en milieu hospitalier est envisageable dans certains cas particuliers **(85)**.
- Certains actes d'endoscopie digestive, décris dans les recommandations de la Société française d'endoscopie digestive.

Il faut rappeler que les injections sous-cutanées peuvent être réalisées sans interruption des AVK, mais que les injections intramusculaires présentent un risque hémorragique et sont déconseillées.

En ce qui concerne les autres actes chirurgicaux non cités, il est conseillé un arrêt des AVK, avec une reprise de ceux-ci dans les 24 à 48 heures. Un relai par l'héparine sera nécessaire dans les situations à haut risque thrombo-embolique telles que :

- Les patients ayant une MTEV idiopathique récidivante (en l'absence de facteurs déclenchants comme lors d'une immobilisation prolongée par exemple)
- Les patients porteurs de valve mécanique
- Les patients ayant une FA avec antécédent embolique **(84)**

3.2.5 Pharmacogénétique des AVK

Afin de renforcer la surveillance d'un traitement par AVK, des études récentes se sont intéressées à la pharmacogénétique de ces molécules, qui sont difficiles à manier. Nous avons vu que leur marge thérapeutique est étroite et qu'il existe une grande variabilité

intraindividuelle au traitement. Mais ajouté à cela, il existe une variabilité interindividuelle liée à leur pharmacogénétique.

Deux gènes ont été identifiés comme des déterminants majeurs de la réponse au traitement, il s'agit des gènes codant pour l'enzyme VKORC1 et le CYP2C9. Ceux-ci présentent un polymorphisme suivant les individus et marqué suivant l'origine ethnique.

Plus récemment un autre gène a été mis en cause dans la variabilité de la réponse au traitement, il s'agit du gène codant pour le cytochrome P450 4F2 (CYP4F2), impliqué dans l'hydroxylation de la vitamine K, et responsable également de la variabilité interindividuelle de la dose à l'équilibre, mais dans une moindre mesure.

Il pourrait y avoir un intérêt à faire un génotypage à l'échelon individuel pour une médecine personnalisée plus sûre, avec des modèles prédictifs de la dose d'AVK à instaurer suivant la personne. De nombreuses récentes études s'y intéressent de près et étudient la pharmacogénétique de la warfarine **(87)**.

3.2.5.1 Risques liés à la mutation du gène codant pour le CYP2C9

Le gène codant pour le CYP2C9 présente des polymorphismes qui affectent son activité, et ceux-ci varient selon l'ethnie. Quarante pour cent des individus caucasiens sont porteurs d'au moins un allèle muté. Ces mutations diminuent l'activité de l'enzyme CYP2C9 qui intervient majoritairement dans le métabolisme des AVK. Les doses doivent donc être diminuées dans ce cas pour être dans l'intervalle d'INR thérapeutique. Il peut y avoir une réduction pouvant aller jusqu'à moins de 35% de la dose par rapport aux patients homozygotes sauvages **(87)**.

Il existe un fort risque hémorragique à l'instauration du traitement pour une personne qui présenterait ce type de mutation et serait hypersensible aux AVK. Des cas de surdosage massif avec un INR supérieur à 9 ont été observés chez des patients porteurs d'allèles mutés, alors qu'ils ne prenaient qu'un comprimé de 4mg d'acénocoumarol par jour **(87)**.

3.2.5.2 Risques liés à la mutation du gène codant pour la VKORC1

Les mutations sur ce gène peuvent également conduire à une hypersensibilité au traitement, et dans de rares cas à une certaine résistance au traitement par AVK. En effet, le mécanisme de ces médicaments réside dans la seule inhibition de l'enzyme VKORC1.

Pour les personnes hypersensibles présentant cette mutation, la diminution de la dose considérée comme normale peut être de 25 à 50% suivant l'allèle muté. Ces mutations sont de l'ordre de 15% chez les caucasiens mais atteignent 80% dans certaines populations asiatiques.

A l'inverse, certains polymorphismes de ce gène provoquent une résistance. Les patients nécessitent alors des doses très élevées d'AVK pour être à l'équilibre. Grâce au génotypage, il serait possible de débuter le traitement avec de fortes doses en toute sécurité. A savoir que ces cas de résistance se retrouvent aussi chez les rongeurs **(87)**.

3.2.5.3 L'utilisation d'algorithmes génétiques

L'utilisation d'algorithme de prédiction de dose d'AVK s'avère être un outil de prévention fort, pour pouvoir adapter la dose à l'instauration du traitement suivant le type de mutation présente ou non chez l'individu.

Deux principaux essais ont évalué l'intérêt du génotypage :

- UE-PACT est un essai européen contrôlé randomisé, portant sur 455 patients devant débuter un traitement par warfarine. Ces patients ont été divisés en deux groupes, l'un recevant la dose standard de warfarine à l'instauration du traitement, et l'autre recevant une dose déterminée suivant le génotype de chaque individu. Les résultats ont montré une différence significative à $p<0,001$ sur le TTR à 12 semaines. En effet, celui-ci était de 67,4% dans le groupe de génotypage contre 60,3% dans l'autre. On sait que cet intervalle de temps passé dans le bon intervalle d'INR est un très bon prédicteur d'effets indésirables graves. De plus, 27% des patients dans le groupe génotypage avaient un INR supérieur à 4 contre 37% à 12 semaines. On rappelle que

dans une population de personnes âgées, le risque hémorragique est 25 fois plus élevé lorsque l'INR est supérieur 4 que lorsque qu'il se situe entre 2 et 3. Cet essai montre également que le temps pour atteindre l'intervalle thérapeutique a été plus court de 8 jours pour le groupe génotypage. L'UE-PACT démontre donc l'utilité d'un algorithme génétique comme outil de prévention **(88)**.

- COAG est un essai américain en double aveugle randomisé concernant 1015 patients. La différence avec UE-PACT réside dans le fait qu'un groupe a eu une dose déterminée par un algorithme clinique qui adapte la dose suivant le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, la nutrition, les interactions médicamenteuses et la physiopathologie du patient. L'autre groupe suivant un dosage guidé par un algorithme génétique. Cet essai n'a constaté aucune différence significative entre les deux groupes concernant le TTR et l'INR à 4 semaines, et sur la fréquence de survenue d'évènements hémorragiques ou thromboemboliques **(88)**.

Ces études contradictoires continuent d'alimenter le débat sur l'importance ou non de prendre en compte la pharmacogénétique. Le coût étant de plus en faible pour ce genre de test, d'autres essais sont à faire pour démocratiser ce type de test à l'instauration d'un traitement AVK. Les AOD se développant et ne nécessitant pas ce genre de test risquent de limiter le nombre d'études malgré une utilisation toujours aussi importante des AVK **(89)**.

3.2.6 Grossesse, allaitement et AVK (75)

On conseille aux femmes en âge de procréer d'avoir une contraception efficace et en cas de désir d'enfant de programmer la grossesse. En effet, les AVK son tératogènes dans 4 à 7 % des cas, surtout lors du premier trimestre.

On retrouvera majoritairement des malformations des os du nez et des malformations épiphysaires. Passé le 3ème mois, on peut retrouver des lésions cérébrales dans 1 à 2% des cas. Il existe également un risque de fausse couche sur toute la période de la gestation.

Le relai par héparine est indiqué pour toutes ces raisons, il sera principalement prescrit lors du premier trimestre et dès la 36ème semaine de grossesse en vue de l'accouchement, car il existe

un risque accru d'hémorragie fœtale liée à une demi-vie plus longue chez le fœtus que chez la mère.

Cependant, certains experts laisseront les AVK lors de situations à haut risque de thrombose notamment pour les patientes porteuses de valves mécaniques car le risque est majoré sous héparine. De plus, les femmes enceintes présentent déjà un état d'hypercoagulabilité dû à une augmentation des facteurs de la coagulation.

Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques sont donc exposées à de graves complications telles qu'une thrombose de la prothèse dans 9% des cas ou encore une embolie périphérique, une hémorragie voire un risque de décès dans 5% des cas.

Au niveau de l'allaitement, nous avons vu que celui-ci est possible avec la warfarine qui passe peu dans le lait, aucun effet indésirable n'ont été répertorié chez les enfants allaitants. Toutefois, nous avons vu que la fluindione pouvait passer dans le lait maternel et a donc été contre-indiquée.

3.2.7 Prévention des risques d'erreur et confusion à l'officine

Le laboratoire « Merck Serono » commercialisant le PREVSICAN® a envoyé une lettre aux professionnels de santé, pour les avertir d'un changement de couleur du comprimé, à compter du 13 Avril 2015, en accord avec l'ANSM. Depuis le 13 Avril 2015, le comprimé est passé de blanc à une coloration rose par l'ajout d'oxyde de fer rouge dans la formulation **(90)**.

Ce changement fait suite à de nombreuses erreurs médicamenteuses potentiellement graves. Les comprimés de PREVISCAN® sont quadrisécables en forme de trèfle légèrement bombés à cassure cruciforme sur les deux faces. Cette forme est destinée à en faciliter le fractionnement pour obtenir quatre parts égales.

En effet, si l'INR du patient n'est pas dans la zone cible, la posologie est ajustée fréquemment par l'ajout ou la diminution d'un quart de comprimé, de plus les quarts obtenus doivent être égaux pour éviter les fluctuations de l'INR et assurer un fort TTR.

La plupart des comprimés ayant une forme similaire sont blancs, des confusions sont alors très probables lorsque les médicaments sont déconditionnés pour être disposés dans un pilulier.

En 2010, l'AFFSSAPS avait déjà informé les pharmaciens de la similitude du comprimé de PREVISCAN® avec les comprimés de Lisinopril®20mg du laboratoire EG labo **(91)**. Cette confusion était également possible avec les comprimés de Nébivolol®5mg de certains laboratoires de génériques **(92)**.

A l'officine, des confusions ont été rapportées entre le PRESERVISION® (un complément alimentaire à visée oculaire), le PERMIXON® (médicament à visée prostatique), et le PREVISCAN®. Cette apparente similitude nominative, renforcée par des ordonnances parfois illisibles, a entrainé des erreurs de délivrance aux conséquences graves. Plusieurs patients ont dû être hospitalisés en raison de la survenue de manifestations hémorragiques.

Afin de limiter ces risques de confusions, le décret n° 2014-1359 du 14 novembre 2014 a fixé au 1er janvier 2015 l'entrée en vigueur de l'obligation, lors de toutes prescriptions d'une spécialité pharmaceutique, de mentionner ses principes actifs désignés par leur dénomination commune internationale (DCI) **(93, 94)**.

3.3 Cadre réglementaire des entretiens pharmaceutiques

Les entretiens pharmaceutiques sont une nouvelle mission du pharmacien d'officine, dans le but d'accompagner les patients avec un traitement chronique sous AVK, afin de diminuer les accidents iatrogènes potentiellement graves liés à cette thérapeutique, et d'améliorer l'observance du patient.

3.3.1 La loi HPST ouvre le droit aux entretiens pharmaceutiques (2)

Ce projet prend naissance dans la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST). L'article 38 de cette loi définit huit actions pouvant être menées par les pharmaciens d'officine, dont trois sont relatives aux entretiens pharmaceutiques.

Premièrement, les pharmaciens d'officine participent à la coopération entre professionnels de santé. Ce dispositif peut se faire sans l'accord préalable du médecin, mais cela n'aurait que peu d'intérêt vis-à-vis du patient. Il convient au pharmacien de savoir impliquer dans ce dispositif les médecins, qui y sont favorables. Lors de cette thèse, une enquête a été faite auprès de médecins généralistes et cardiologues afin de connaitre leur avis sur cette mission.

Deuxièmement, les pharmaciens d'officine peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L1161-1 à L1161-5 du CSP. L'éducation thérapeutique est définie par l'article L1161-1 comme ayant pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. L'article L1161-3 précise que les actions d'accompagnement font partie de l'éducation thérapeutique, et ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades, ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie.

Enfin, la loi ajoute que les pharmaciens d'officine peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

L'entretien pharmaceutique est donc une prestation s'intégrant parfaitement dans les actions édictées par cette loi. L'accompagnement des patients sous AVK renforce le pharmacien dans

sa position d'acteur de santé publique, ainsi que la collaboration qu'il entretient avec le médecin.

3.3.2 La convention nationale faisant suite à la loi HPST (95, 96)

Suite à la loi HPST, une convention nationale, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie, a été signée le 4 avril 2012. Celle-ci a été approuvée par arrêté interministériel du 4 mai 2012. Elle vise à promouvoir la qualité de la dispensation et à mettre en valeur l'engagement des pharmaciens d'officine dans des missions de santé publique.

Cette convention a été signée entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens d'officine :

- La Fédération des syndicats pharmaceutiques de France
- L'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO)
- L'Union nationale des pharmacies de France.

Elle offre de nouvelles perspectives au rôle du pharmacien d'officine qu'elle consacre comme un acteur à part entière du système de soins. Cela ouvre ainsi la possibilité d'élargir et de valoriser les compétences de ce dernier. Cette possibilité est concrétisée par les dispositions de l'article 74 de la loi de financement de la sécurité sociale n° 2011-1906 du 21 décembre 2011, qui ouvre la voie de la diversification des modes de rémunération du pharmacien d'officine. Cette loi prévoit une rémunération versée par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en contre partie du respect d'engagements individualisés tel que l'accompagnement de patients atteints de pathologies chroniques. Cette convention est une véritable évolution du métier de pharmacien, elle apporte, entre autres, un honoraire de dispensation, et une prime générique suivant le taux de substitution de l'officine.

L'accompagnement de patients peut se faire sous la forme d'un entretien pharmaceutique, dans un espace de confidentialité prévu ou aménagé dans l'officine.

L'article 10 de cette convention décrit ce nouveau mode de prise en charge comme permettant :

- De renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients
- De valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament
- D'évaluer la connaissance par le patient de son traitement
- De rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement
- D'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement

Les parties signataires se sont accordées à cibler dans un premier temps les patients sous anticoagulants oraux. La priorité de cette action découle du nombre d'hospitalisation qui s'élevait à 17300 chaque année et de 4000 décès liés aux anticoagulants oraux.

Le pharmacien aura pour but de venir renforcer la prévention des risques iatrogéniques, en s'assurant de la bonne observance et du suivi biologique de l'INR. Il apparait clairement que ce dispositif, optimisé par une coordination interprofessionnelle, a la capacité de diminuer ces chiffres. Les parties signataires se sont engagées à favoriser cette approche avec le prescripteur, mais nous verrons que les prescripteurs ne répondent pas tous favorablement en pratique.

L'accompagnement des patients sous anticoagulants devra s'organiser de la façon suivante :

- Un entretien à l'initiation du traitement
- La réalisation d'au moins deux entretiens pharmaceutiques annuels, au cours desquels le pharmacien informe et conseille le patient sur le bon usage des médicaments qui lui ont été prescrits dans le cadre de son traitement
- Le contrôle de la réalisation de l'INR
- En cas de besoin, la prise de contact avec le prescripteur, avec l'accord du patient

Enfin, cette convention prévoit également l'accompagnement des patients asthmatiques.

La rémunération des entretiens a été fixée annuellement à 40 € par patient inscrit auprès du pharmacien désigné.

3.3.3 Avenants à la convention nationale du 4 avril 2012 (97)

Deux avenants concernent le dispositif d'accompagnement des patients.

L'avenant n°1, approuvé par l'arrêté du 24 Juin 2013, décrit la mise en œuvre de l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux. Compte tenu de l'absence de référentiel relatif au bon usage des AOD, cet avenant précise seulement les modalités pratiques de mise en œuvre de l'accompagnement des patients sous traitement par AVK.

Deux supports ont été établis entre les partenaires conventionnels et élaborés à partir des référentiels de l'ANSM :

- Un guide d'accompagnement du patient, qui constitue un référentiel à l'usage du pharmacien.
- Une fiche de suivi de l'entretien, conservée par le pharmacien, qui constitue un support d'échanges avec le patient.

Les patients éligibles aux entretiens sont ceux sous traitement au long cours pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à six mois.

L'assurance maladie adresse un courrier d'information aux patients concernés (annexe 1). Un bulletin d'adhésion (annexe 2) est joint à ce courrier et formalise l'intégration du patient dans l'accompagnement ainsi que la désignation du pharmacien choisi par le patient. Le pharmacien peut également être l'initiateur de la demande d'adhésion, il remet alors le courrier d'information et remplit le bulletin d'adhésion en deux exemplaires dont un sera conservé par le pharmacien.

Cet avenant précise les conditions de rémunération :

- Le pharmacien doit réaliser au moins deux entretiens pharmaceutiques au cours de l'année civile de référence, ou au moins un entretien si l'adhésion intervient à compter du second semestre de l'année. Un second entretien n'est également pas nécessaire lorsque le traitement par AVK du patient est arrêté définitivement.

- Le versement est effectué au cours du premier trimestre de l'année « N+1 » sur la base des entretiens pharmaceutiques réalisés au cours de l'année « N » et déclarés sur l'espace professionnel du site de l'assurance maladie par le pharmacien désigné.

L'avenant n°3, approuvé par l'arrêté du 28 novembre 2014, décrit les conditions d'application et la mise en œuvre de l'accompagnement des patients asthmatiques.

Pour finir sur ce cadre législatif, l'assurance maladie met à disposition une mention qui doit être affichée dans l'officine afin de satisfaire aux exigences de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) en matière d'information des personnes concernées (figure 11) **(98)**.

MENTION OBLIGATOIRE

« Dispositif d'accompagnement par les pharmaciens des patients sous traitement anti-vitamine K »

Le dispositif d'accompagnement par les pharmaciens des personnes sous traitement anti-vitamine K est mis en place par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie.
Les informations nécessaires à sa mise en oeuvre sont recueillies et traitées dans des conditions conformes au décret du 9 novembre 2012 et à la loi du 6 janvier 1978 sur l'Informatique et les Libertés.
Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification auprès du service médical en vous adressant au Directeur de votre caisse d'assurance maladie (CPAM ou CGSS).
Renoncer à participer à ce dispositif n'entraîne aucune conséquence sur vos droits au remboursement ».

Figure 11 : Mention imposée par la CNIL (98)

3.4 Les entretiens pharmaceutiques : une mission de santé publique

Comme nous l'avons signalé précédemment, les AVK sont des médicaments dangereux et les patients ont parfois des difficultés à appréhender leur traitement, ceci malgré l'éducation thérapeutique fournie dans certains hôpitaux à l'instauration du traitement, ou les explications fournies par le cardiologue ou le médecin généraliste. Précisons qu'il existe un tel programme d'éducation thérapeutique à l'hôpital Saint-André à Bordeaux **(104)**.

Les hémorragies sous traitement AVK sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables graves et surviennent en grande partie en raison d'une méconnaissance du traitement et/ou une mauvaise observance **(1)**.

Le dispositif des entretiens pharmaceutiques a donc pour objectif d'aider les patients sous AVK, de réduire les risques liés à leur traitement, et d'impliquer le patient dans la gestion de son traitement. Deux entretiens par an sont prévus dans le dispositif, à l'issue de ceux-ci, le patient doit être capable de :

- Savoir le rôle du médicament dans sa maladie et connaître les risques d'un sous-dosage
- Comprendre ce que signifie l'INR
- Reconnaître les signes d'alerte d'un surdosage
- Adapter son comportement dans des situations à risques
- Connaître les notions alimentaires de base avec les AVK

Pour se faire, les entretiens seront effectués dans l'espace de l'officine prévu ou aménagé à cet effet. Ceci afin de garantir la confidentialité de l'entretien, et le confort de la personne qui sera assise pour une durée moyenne de 30 minutes en pratique.

3.4.1 Adhésion du patient et enregistrement informatique de l'entretien (105)

Afin d'aider le pharmacien à recruter des patients, l'assurance maladie met à disposition un dépliant expliquant le rôle de cet entretien (annexe 3).

Lorsque le patient souhaite participer à un entretien, le pharmacien doit lui faire remplir un bulletin d'adhésion (annexe 2). Ce bulletin formalise l'intégration de l'assuré dans ce dispositif et l'engagement du pharmacien d'assurer cet accompagnement. Le patient donne son accord pour suivre cet entretien et donne l'autorisation au pharmacien d'en informer son médecin traitant si nécessaire. Il est important de rappeler à la personne que cet accompagnement peut amener à demander des informations personnelles. Les informations nécessaires à cet entretien sont recueillies et traitées dans les conditions conformes à la loi sur l'informatique et les libertés, et la patient a le droit de rectifier toutes informations ou de refuser de faire cet entretien à tout moment, sans aucune conséquence sur ses droits au remboursement.

Le pharmacien s'assure d'avoir bien noté le numéro d'immatriculation (numéro de sécurité sociale) du patient et le code du régime d'affiliation auquel il appartient, figurant sur l'attestation papier ou à la lecture de la carte vitale. Il renseigne le nom et l'adresse de la pharmacie, ainsi que son numéro d'assurance maladie (numéro FINESS) et le nom du pharmacien désigné pour effectuer l'entretien. Il indique également s'il est à l'initiative du recrutement, ou si le patient l'a demandé via les informations relayées sur ce dispositif dans l'officine, ou via le courrier (annexe 1) envoyé par l'assurance maladie aux patients ciblés. Enfin, le pharmacien et le patient apposent leurs signatures.

Afin d'être rémunérée, la pharmacie doit continuer cette adhésion en ligne directement sur le site de l'assurance maladie au niveau de « l'espace pro » dans la rubrique « convention pharmaciens ». Les mêmes informations que sur le bulletin papier sont à remplir, il n'est pas obligatoire d'archiver la version papier. Il sera juste précisé à la fin de noter la date du premier entretien. Seules les dates d'adhésion et d'entretien ne sont pas modifiables. Il est conseillé d'effectuer cette adhésion le jour de l'entretien, car une date d'entretien postérieure à la date d'adhésion n'est pas acceptée en ligne. Ce bulletin devra être imprimé ou photocopié dès lors que l'assuré souhaite le détenir **(106)**.

3.4.2 Déroulement de l'entretien (76)

3.4.2.1 Informations générales

Il est conseillé de préparer son propre support de suivi de l'entretien, sous format papier ou sous forme de diapositives power point. C'est cette dernière méthode que j'ai utilisé lors de mes entretiens, en plus de celui fourni par l'assurance maladie.

La pharmacie où j'ai effectué mon stage de fin d'étude, ainsi que les pharmacies où j'ai pu faire des remplacements par la suite, m'ont permis d'effectuer plusieurs entretiens. J'ai remarqué que le format power point permet une meilleure interactivité avec le patient que le format papier de l'assurance maladie. De plus, le format power point permet au patient de lire et visualiser ce qui est dit à l'oral, ce qui renforce la mémorisation des informations. Un exemple type de format power point utilisé lors de mes entretiens figure en annexe de cette thèse (annexe 4).

Il faut au préalable se renseigner sur l'historique du patient afin de voir les médicaments ou compléments alimentaires qui auraient pu interagir avec son traitement, et l'en informer. Cela ne peut qu'être optimal, si la carte vitale est lue lors d'achat de médicaments en vente libre, préconisé par l'Ordre national des pharmaciens, mais difficile à mettre en œuvre en pratique. On lui demandera également d'apporter ses derniers résultats de prise de sang.

Le déroulement de l'entretien se fait suivant la feuille de route de l'assurance maladie (annexe 5). Tout d'abord il faudra renseigner :

- Le poids du patient, l'indice de masse corporelle (IMC) faisant partie des facteurs de variations de l'INR
- Le nom de l'AVK prescrit
- Le nom du prescripteur
- Les autres médicaments prescrits, afin d'évaluer d'éventuelles interactions médicamenteuses avec le traitement actuel
- Les autres médicaments ou compléments alimentaires consommés par le patient en s'aidant de l'historique du patient sur le logiciel de l'officine

- Les habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement (alimentation, sports pratiqués…)
- Le nombre de mois ou d'année sous AVK
- Si le patient a des difficultés motrices, cognitives ou sensorielles qui nécessiteraient une tierce personne lors de l'entretien.
- Le laboratoire qui effectue les INR

On évaluera comment le patient vit son traitement en veillant à ne pas faire durer l'entretien au-delà de 30 minutes.

Après avoir complété ces premières informations, la suite de l'entretien débute avec l'explication du traitement au patient. Le guide de l'assurance maladie prévoit un questionnaire, qu'il faudra adapter pour rendre l'entretien plus agréable pour le patient. Toute la difficulté pour le pharmacien sera d'obtenir les réponses aux questions afin d'évaluer les connaissances du patients sur son traitement. Pour cela, le questionnaire de l'assurance maladie prévoit trois cases à cocher en face de chaque question, le pharmacien a le choix entre :

- Acquis
- Partiellement acquis
- Non acquis

Ces réponses définiront les points à revoir lors du prochain entretien avec le patient, qui sera donc généralement plus court que le premier.

Avant de démarrer l'entretien, on remettra au patient un carnet de suivi (annexe 6) qui comporte un résumé des conseils apportés lors de l'entretien, ainsi qu'une carte détachable, que le patient gardera dans son portefeuille pour indiquer qu'il est sous anticoagulant. Dans ce carnet, le patient mentionnera ses INR, les dates de dosage, sa posologie journalière avant la prise de sang, ainsi que les changements de posologie effectués par le médecin s'il y a lieu. Le patient pourra y noter ses remarques éventuelles, comme un oubli de prise ou la survenue d'un saignement par exemple. La HAS annonce dans un rapport que 55 % des patients sous anti-vitamines K n'ont aucun carnet de suivi, pourtant extrêmement utile pour améliorer l'observance.

Pour finir, le pharmacien s'assurera qu'un dossier pharmaceutique (DP) a bien été créé pour ce patient. On rappelle que le DP, a été mis en place par le conseil de l'Ordre des pharmaciens, et créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé. Le pharmacien, avec l'accord du patient et sa carte vitale, peut créer un DP qui va permettre aux professionnels de santé, ayant accès à celui-ci, de connaître tous les médicaments prescrits ou délivrés à ce patient sur les quatre derniers mois **(107)**.

3.4.2.2 Les principes du traitement

- Le patient sait-il à quoi sert son médicament ?

Le pharmacien lui présente son médicament en lui expliquant que c'est un anticoagulant, appelé antivitamine K. Sans rentrer dans les détails, il faudra lui dire simplement qu'en agissant sur la vitamine K, ce médicament permet de fluidifier le sang.

- Le patient sait-il pourquoi on lui a prescrit ce médicament ?

Si le patient ne le sait pas, il faudra lui préciser pourquoi son traitement a été prescrit. Le contact avec le médecin s'avère donc indispensable pour connaitre précisément l'indication thérapeutique de l'AVK prescrit. Lors de cette réponse, le pharmacien insistera, avec des mots simples accompagnés de schémas si possible, sur le fait que les AVK permettent de prévenir les complications de leur pathologie, comme la formation d'un caillot pouvant provoquer par exemple un AVC ou une EP.

Parmi les sept entretiens que j'ai eu l'occasion de faire, les patients avaient tous un AVK prescrit pour la prévention d'une fibrillation auriculaire.

On rappelle que les entretiens concernent les patients ayant un traitement prescrit pour une période minimale de six mois, cela comprend principalement :

- Les troubles du rythme supraventriculaire
- Les valvulopathies mitrales
- Une MTEV avec facteur(s) de risque, ou une MTEV idiopathique
- Les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique

Dans certaines conditions, les durées de traitement peuvent être allongées dans d'autres indications thérapeutiques, comme dans la TVP, l'EP, ou l'infarctus du myocarde compliqué. Les durées sont établies au cas par cas selon le contexte clinique et/ou la présence de facteurs de risque thrombo-emboliques. Ces patients deviennent alors éligibles aux entretiens pharmaceutiques.

- Le patient sait-il que ce médicament comporte certains risques ? Si oui, le patient les connaît-il ?

Le patient doit bien comprendre que la bonne observance de ce médicament est capital, sans quoi un surdosage ferait encourir des risques hémorragiques, et un sous dosage des risques thrombo-emboliques.

- Le patient connaît-il la posologie prescrite par son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?

Le pharmacien doit s'assurer de la bonne compréhension de la posologie, qui est parfois difficile. Certains médecins interrogés lors des enquêtes confiaient leur difficulté parfois pour bien faire comprendre la posologie à leur patient. Un schéma peut s'avérer utile dans le support power point. En effet, on voit régulièrement des posologies différentes sur plusieurs jours, qui peuvent être source d'erreur. Le patient doit être conscient qu'une erreur même d'un quart de comprimé est dangereuse. Lors d'échange avec des patients sous AVK au comptoir, j'ai pu remarquer avec étonnement que certains médecins les laissaient adapter seuls leur posologie suivant le résultat de l'INR.

- Le patient sait-il à quelle heure il doit prendre son médicament, et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?

Le patient prendra son médicament toujours à la même heure, et en une seule prise quotidienne dans la majorité des cas (l'acénocoumarol pouvant être pris en prise biquotidienne). De préférence, la prise le soir est optimale. En effet, lorsque l'INR est dosé le lendemain, cela permet d'ajuster la posologie si nécessaire le soir même de la prise de sang. Aucun changement de posologie ou de moment de prise ne doit être modifié sans l'avis du médecin.

Un cas particulier est à préciser lorsque le patient compte voyager à l'étranger. En effet, si ce voyage impose un décalage horaire, la méthode à retenir est la suivante :

- Pour un trajet vers l'Est comportant un décalage horaire de +2 heures, le patient prendra son médicament 2 heures après son heure de prise habituelle la veille du voyage, puis lors du séjour il le prendra à l'heure habituelle. Pour un décalage de -2 heures vers l'Ouest, le patient fera de même mais prenant son médicament la veille 2 heures avant l'heure habituelle.
- Pour un voyage comportant 4 heures de décalages en plus. Le patient ajoutera 2 heures à sa prise quotidienne deux jours avant le voyage, puis ajoutera à nouveau 2 heures à cette dernière heure de prise la veille. Pour un décalage de 4 heures en moins, le même procédé sera effectué avec une diminution de 2 heures deux jours avant, et d'encore 2 heures un jour avant.
- Pour une voyage de 6 heures de décalage, ce sera le même schéma mais démarré trois jours avant le voyage, toujours en ajoutant ou diminuant de 2 heures chaque jour l'heure de prise habituelle, suivant que le décalage horaire est en plus ou en moins.

Dans ce cas particulier de déplacement, le pharmacien rappellera l'importance d'en discuter avec son médecin. Le pharmacien sensibilisera le patient sur le fait d'emporter en voyage une ordonnance, de connaître la DCI de son médicament, de prévoir plus de traitement que nécessaire pour palier à un éventuel imprévu, et d'en répartir dans la soute et dans la cabine. Le PREVISCAN® se conserve à une température ne devant pas dépasser 25°C, et 30°C pour la COUMADINE® ; les comprimés devront donc être mis à l'abri de la chaleur. On évitera également les aliments trop exotiques qui exposeraient à des interactions méconnues et/ou des risques de toxi-infections alimentaires. Enfin, si le voyage est dans une zone paludéenne, le pharmacien informera le patient sur la possible variation de l'INR avec l'antipaludéen Proguanil. Il faudra envisager un autre antipaludéen, ou commencer le traitement antipaludéen deux à trois semaines avant le départ, et évaluer l'INR à plusieurs reprises si possible **(45, 108, 109).**

- Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ?

Compte tenu de la demi-vie importante de la fluindione et de la warfarine qui sont les plus prescrits, il est recommandé de prendre le comprimé oublié dans les 8 heures suivant l'heure de prise habituelle. Au-delà, le pharmacien insistera sur le fait que la patient ne doit pas prendre son médicament et attendra l'heure de prise habituelle. Le pharmacien argumentera en précisant bien que deux prises trop rapprochées, conduiraient à un risque hémorragique potentiellement grave.

- Le patient sait-il qu'il est important de noter ses prises et tout oubli éventuel sur son carnet de suivi ?

Tout oubli est à noter sur le carnet de suivi et le patient doit en informer le laboratoire si cela survient peu de temps avant la prise de sang. Il faut que le pharmacien lui fasse penser à amener son carnet lors de l'entretien.

3.4.2.3 Surveillance biologique du traitement

- Le patient connait-il la valeur de son INR cible ?

Le pharmacien expliquera au patient ce qu'est l'INR et s'assurera de la bonne connaissance de cet INR cible suivant la pathologie du patient. Pour cela, le rapprochement avec le médecin traitant peut s'avérer indispensable. Les chiffres de la HAS de 2008 ont été ressortis par l'USPO, et montrent que les laboratoires d'analyses médicales ne connaissent pas l'indication du traitement dans 41% des cas, et les médecins généralistes n'informent pas les laboratoires de l'INR cible dans 56% des cas **(76)**. Le pharmacien a donc entièrement sa place dans son rôle d'information et d'accompagnement du patient via cet entretien.

Lors de cet entretien il faudra faire comprendre au patient qu'un INR trop haut entraine des risques accrus d'accidents hémorragiques, et qu'à l'inverse un INR trop bas entraine des risques thrombo-emboliques. C'est une notion capitale qui s'avère parfois mal retenue, un schéma sera donc d'autant plus apprécié.

- 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 ?

Comme nous l'avons vu dans la partie consacrée à l'INR, le patient doit faire sa prise de sang dans le même laboratoire afin que la mesure soit reproductible et fiable. Le pharmacien insistera sur le fait de faire un INR régulier, qui est au minimum d'une fois par mois, une fois la phase d'initiation du traitement passée. Les discussions lors d'entretiens et au comptoir montrent que cette fréquence n'est pas toujours respectée chez les patients prenant ce traitement depuis plusieurs années.

- Le patient sait-il pourquoi il doit faire sa prise de sang le matin ?

Cette question a déjà eu une partie de réponse, le patient doit la faire le matin, sans avoir besoin d'être à jeun, afin que les résultats soit rendus au médecin généraliste dans la journée, et que la posologie soit adaptée le soir même si l'INR n'est pas proche de sa valeur cible.

- Le patient sait-il qu'il doit noter la valeur de l'INR rendue par le laboratoire dans son carnet de suivi et appeler son médecin si cette valeur de l'INR sort de la fourchette thérapeutique?

Les dates de bilan sanguin doivent être notées dans le carnet pour un meilleur suivi et impliquer totalement le patient dans son traitement. La seconde partie de la question fournie par la fiche de suivi de l'assurance maladie est inadaptée, car en pratique le médecin est informé par le laboratoire, et préviendra le patient si la valeur de l'INR sort de l'intervalle.

Dans cette situation, la posologie sera modifiée le plus fréquemment par palier d'un quart de comprimé en plus ou en moins. Dans le cas de la warfarine, les comprimés de 5mg et 2mg étant bisécables, les paliers seront de 1mg.

- À quelle fréquence le patient réalise-t-il le contrôle de l'INR ?

Lors de l'initiation du traitement, l'INR est dosé à J1 et J4, puis selon les résultats entre J7 et J10, puis après une à deux fois par semaine jusqu'à obtenir un INR stable dans l'intervalle thérapeutique **(1)**. Ensuite le patient effectuera ce dosage une fois par mois. Il est important que le pharmacien rappelle au patient qu'à chaque adaptation de la posologie due à un mauvais INR, celui-ci devra être dosé à nouveau trois jours après.

Le pharmacien informera le patient sur le fait qu'une fièvre, une déshydratation, un contexte inflammatoire ou infectieux, un sevrage tabagique, peut faire varier l'INR **(1)**.

3.4.2.4 Surveillance des signes évocateurs d'un surdosage

- Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un surdosage et la conduite à tenir ? S'il en a déjà ressenti, qu'a-t-il fait dans ce cas ?

L'assurance maladie rappelle dans sa fiche du suivi (annexe 5) les signes qu'il faudra décrire au patient. L'importance de cette information mérite d'être également appuyée par le support power point.

- Les signes banals qui ne nécessitent pas de prévenir son médecin sont :
    - un saignement des gencives
    - un saignement de nez bénin
    - une hémorragie conjonctivale
    - des menstruations exceptionnellement abondantes
    - des hématomes
- Les signes plus inquiétants qui demandent d'en informer son médecin sont :
    - la présence de sang dans les urines et/ou dans les selles
    - des selles noires et nauséabondes
    - des crachats sanglants
    - des vomissements sanglants
    - un saignement de nez grave
    - un saignement persistant
- Les signes évocateurs d'une possible hémorragie interne, qui méritent également de prévenir son médecin sont :
    - une fatigue anormale
    - un essoufflement
    - une pâleur
    - des céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel,
    - un malaise inexpliqué.

Le pharmacien expliquera comment différencier un saignement de nez bénin et grave. Un saignement de nez bénin se traduit par un écoulement non abondant, unilatéral, et n'ayant aucun retentissement sur l'état général. A l'inverse, un saignement abondant, bilatéral, associé à des signes cliniques généraux, orientent vers une grave épistaxis **(110)**.

3.4.2.5 Interactions avec les autres médicaments

- Le patient connaît-il les médicaments qui sont contre-indiqués avec son traitement ? Peut-il citer des médicaments d'usage courant contre-indiqués avec son traitement ? Utilise-t-il d'autres médicaments qu'il a dans son armoire à pharmacie sans avis médical ou conseil pharmaceutique ?

Le pharmacien portera une grande attention à montrer les médicaments d'usage courant qui sont contre-indiqués ou fortement déconseillés grâce à une diapositive power point et/ou en montrant physiquement les boîtes des médicaments. Il doit avant tout insister sur le risque hémorragique grave qu'encourent les patients face à de telles associations. On rappelle que les principaux médicaments contre-indiqués et déconseillés sont l'acide acétylsalicylique, les autres AINS tel que l'ibuprofène, et le miconazole.

Le pharmacien s'attardera également sur l'historique du patient et ses ordonnances afin de repérer des éventuelles interactions nécessitant d'en informer le patient. Dans le cas de l'ajout d'un nouveau médicament susceptible de faire varier l'INR, le dosage de ce dernier est recommandé trois à quatre jours après. Les médicaments pouvant faire varier l'INR sont nombreux, mais il n'est pas utile d'en informer le patient tant que son dernier INR comprend déjà ces éventuels ajouts et si il est stable.

3.4.2.6 Vie quotidienne et alimentation

- Le patient connaît-il les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique dans la vie quotidienne ?

Le patient devra éviter tout sport de contact et toutes activités physiques pouvant occasionner des chutes ou des coups violents. Il faudra qu'il porte une attention toute particulière aux activités qui demandent de manipuler des objets tranchants.

- Le patient connaît-il les règles à suivre en matière d'alimentation et les principaux aliments riches en vitamine K ?

Les croyances sont multiples et le pharmacien doit clarifier le sujet de l'alimentation auprès de son patient. Aucun aliment ou boisson n'est interdit, seul compte la stabilité de l'INR. Si le patient consomme des aliments riches en vitamine K (tableau 6) mais de manière régulière et en quantité réduite, tout en ayant un INR stable, alors lui interdire ces aliments serait contre-productif. Le pharmacien renseignera le patient sur les aliments les plus riches en vitamines K, en lui indiquant qu'il devra en limiter leur consommation et leur quantité, mais qu'une utilisation régulière de ces aliments n'est nullement dangereuse.

Teneur en vitamine K (µg/100g)			
100 à 1000		10 à 100	
Brocoli	Huile de colza	Haricot vert	Reine-claude
Chou vert	Huile de soja	Fève	Poireau
Laitue	Epinards	Chou rouge	Margarine
Persil	Choux de Bruxelles	Chou-fleur	Huile d'olive
Cresson		Concombre	pois

Tableau 6 : Aliments riches en vitamine K

- Le patient sait-il qu'il ne doit pas prendre certaines tisanes, ni de compléments alimentaires, sans en parler à son médecin ou son pharmacien ?

Le pharmacien insistera surtout sur les compléments alimentaires à base de millepertuis qui sont formellement contre-indiqués avec les AVK. Comme pour les aliments, il convient de maintenir une consommation sans excès de plantes sans pour autant les supprimer de l'usage habituel. Ce tableau ci-dessous en dresse une liste non exhaustive (tableau 7).

Nom commun	Action sur l'anticoagulation	Principes actifs connus et/ou non identifiés présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation
Aigremoine	Modulation	Substances présentes dans l'extrait
Ail	Potentialisation	Diallyldisulfide, diallyltrisulfides, ajoène
Anis vert	Potentialisation	Coumarines
Aspérule	Potentialisation	Coumarine
Boldo	Potentialisation	Substances pouvant provoquer une augmentation de l'INR
Bouleau	Potentialisation	Acide salicylique, salicylate de méthyle
Bourrache	Potentialisation	Acide-γ-linolénique
Buchu	Potentialisation	Substance(s) à activité anticoagulante
Camomille	Potentialisation	A-bisabolol, chamazulène, salicylamide et coumarines
Céleri	Modulation	Vitamine K, furocoumarines, apigénine
Chardon-marie	Potentialisation	Sylibine
Chrysanthème	Potentialisation	Parthénolide
Giroflier	Potentialisation	Eugénol, acide salicylique
Dong quai	Potentialisation	Acide férulique, composés coumariniques
Echinacées	Potentialisation	Principes actifs inconnus
Eucalyptus	Potentialisation	Eucalyptol
Fenugrec	Potentialisation	Composés coumariniques et substance(s) antiagrégante(s)
Férule	Potentialisation	4-hydroxycoumarines
Frêne	Potentialisation	Coumarines (fraxoside)
Fucus	Potentialisation	Fucoïdine, polysaccharides sulfatés
Gingembre	Potentialisation	Gingérol, gingerdione
Ginkgo	Potentialisation	Ginkgolides, bilobalide
Ginseng	Potentialisation	Ginsénosides, panaxynol
Lycium	Potentialisation	Substance(s) inhibitrice(s) enzymatique(s)
Menthe poivrée	Potentialisation	Substance(s) inhibitrice(s) enzymatique(s)
Ményanthe	Potentialisation	Eventuelle substance antiagrégante
Millepertuis	Diminution	Hyperforine
Oignon	Potentialisation	Quercétine, composés soufrés, saponines
Onagre	Potentialisation	Acide-γ-linolénique
Ortie	Diminution	Vitamine K
Pamplemousse	Potentialisation	Flavonoïdes, furanocoumarines
Papayer	Potentialisation	Papaïne
Passiflore	Potentialisation	Possible inhibition de l'agrégation plaquettaire
Piment	Modulation	Capsaïcine antiagrégante, vitamine K
Raifort sauvage	Potentialisation	Isothiocyanates aux propriétés antiagrégantes
Réglisse	Potentialisation	Coumarines, flavonoïdes
Reine des près	Potentialisation	Salicylate de méthyle, aldéhyde salicylique
Soja	Modulation	Isoflavones antiagrégantes
Théier	Potentialisation	Vitamine K
Trèfle rouge	Potentialisation	Dérivés coumariniques

Tableau 7 : AVK et principales plantes (112)

3.4.2.7 Les professions de santé

- En dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ? Le patient leur présente-t-il la carte « Je prends un traitement anticoagulant par AVK » qui lui a été remise (annexe 6) ? Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale ou changement dans sa situation ?

Le patient doit tenir informé tout professionnel de santé de son traitement anticoagulant. La carte détachable du carnet de suivi doit être gardée par le patient en cas d'accident, elle permettra d'en informer les secours. Certains actes chirurgicaux ou invasifs, déjà précisés dans cette thèse, sont possibles sans interruption des AVK. Le pharmacien pourra les préciser et ajouter le fait que les injections intra-musculaires sont déconseillées sous AVK. Tout changement de situation, comme une grossesse par exemple, doit être pris en compte par les professionnels de santé, et le patient doit les tenir informés.

3.4.2.8 Fin de l'entretien

Le pharmacien demandera au patient ses questions éventuelles, et fixera une date pour le second entretien. Le pharmacien notera sur sa fiche de suivi les questions posées par le patient, ainsi qu'une petite synthèse de l'entretien et son appréciation sur le niveau d'information du patient. Une situation, que le pharmacien estime à risque, amène à prendre contact avec le médecin avec l'accord du patient. Cette situation sera également notifiée sur la fiche de suivi.

Lors du second entretien, il faudra revenir sur les notions non acquises et partiellement acquises, et passer plus rapidement sur les acquis. L'enregistrement de ce second entretien se fait de la même façon que le premier, sans avoir besoin de refaire les étapes d'adhésion au dispositif.

3.5 Avenir des entretiens pharmaceutiques

L'avenir des entretiens pharmaceutiques sur les AVK dépend de plusieurs facteurs : le bilan de l'assurance maladie, l'appréciation des pharmaciens, et les prescriptions d'AOD.

3.5.1 Les nouveaux anticoagulants vont-ils remplacer à terme les AVK ?

D'après le rapport de l'ANSM sur les anticoagulants en France en 2014, les ventes d'AVK ont doublé entre 2000 et 2012. En 2013, celles-ci ont commencé à diminuer au profit de nouveaux anticoagulants, les AOD **(1)**.

Les AOD ayant des indications thérapeutiques communes avec certaines des AVK, la question se pose alors quant au choix entre ces deux types d'anticoagulants. De nombreuses études comparatives ont été faites afin de déterminer si les AOD représentent une alternative plus efficace.

Trois AOD sont commercialisés actuellement :

- Dabigatran (PRADAXA®)
- Rivaroxaban (XARELTO®)
- Apixaban (ELIQUIS®)

Le rivaroxaban et l'apixaban sont tous deux des inhibiteurs direct du facteur Xa, tandis que le dabigatran est un inhibiteur direct de thrombine.

3.5.1.1 Indications des AOD suivant leurs dosages

Depuis plus de 50 ans les AVK étaient un traitement sans concurrence réelle, jusqu'à l'arrivé des AOD sur le marché.

Les AOD sont d'utilisation plus complexe que les AVK car leurs indications varient en fonction de la molécule et du dosage du médicament (tableau 8).

DCI	Nom commercial et dosage		Indication
Dabigatran	Pradaxa®	75 mg 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
Rivaroxaban	Xarelto®	10mg	
Apixaban	Eliquis®	2,5 mg	
Dabigatran	Pradaxa®	110 mg 150 mg	Prévention des AVC et des ES chez des adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque
Rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	
Apixaban	Eliquis®	2,5 mg 5 mg	
Rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	Traitement des TVP et des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte
Rivaroxaban	Xarelto®	2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique seul ou avec de l'acide acétylsalicylique plus du clopidogrel ou de la ticlopidine : prévention des événements athérothrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques

Tableau 8 : Indications thérapeutiques des AOD (1)

Les facteurs de risque cités dans ce tableau sont **(98)** :

- Des antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) et d'embolie systémique
- Un âge supérieur ou égal à 75 ans
- Un âge supérieur ou égal à 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle
- Une insuffisance cardiaque symptomatique

Trois études à grande échelle ont comparé les AVK avec les AOD, elles ont été nommées :

- RE-LY, qui évalue le dabigatran par rapport à la warfarine
- ARISTOTLE, qui compare l'apixaban avec la warfarine
- ROCKET-AF, qui confronte le rivaroxaban avec la warfarine

3.5.1.2 Synthèse de l'étude RE-LY (100)

Il s'agit de la première étude clinique internationale comparant un AOD, le dabigatran, avec la warfarine. Elle a été réalisée sur deux ans, et concerne 18000 patients provenant de 44 pays différents.

Une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque, représente le critère d'inclusion des patients étudiés. L'objectif double de cette étude est de comparer le dabigatran, à deux posologies différentes (100mg ou 150mg, deux fois par jour), avec la warfarine (à une posologie permettant un INR thérapeutique), dans la prévention de la survenue d'un AVC ou d'une d'embolie systémique, et de confronter leurs effets indésirables.

Il s'agit d'une étude randomisée en trois groupes parallèles. L'essai est pratiqué en ouvert dans le groupe sous warfarine, et en double aveugle pour les deux autres groupes recevant le dabigatran 100mg et le dabigatran 150mg.

L'efficacité du traitement est principalement évaluée par l'incidence de survenue du premier des deux événements suivants : AVC ischémique ou hémorragique, ou embolie systémique. Ce critère de jugement est survenu chez 3,0% avec dabigatran 100mg, 2,2% avec dabigatran 150mg, et 3,3% avec la warfarine dans la population totale. Statistiquement, le dabigatran 100mg est aussi efficace que la warfarine. Au dosage de 150mg, le dabigatran s'est montré supérieur à la warfarine, mais la réduction de la mortalité, toutes causes confondues, n'a pas été démontrée.

Le pourcentage d'effets indésirables a été plus élevé avec les AOD qu'avec la warfarine. En ce qui concerne le risque hémorragique, il est moindre avec les AOD, sauf pour les hémorragies gastro-intestinales, plus fréquentes et potentiellement graves avec le dabigatran 150 mg. Les AOD réduisent par contre la fréquence des hémorragies majeures menaçant le pronostic vital.

La HAS en conclut que le SMR par le dabigatran est important, mais aucune ASMR car il ne représente pas une avancée majeure dans la prévention des AVC et embolie systémique comparativement aux AVK. De plus, c'est au dosage de 150mg de dabigatran, deux fois par jour, que la supériorité des AOD a été démontrée, mais ceci est contrasté par le fait qu'à cette posologie, il y a eu davantage d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables.

3.5.1.3 Synthèse de l'étude ROCKET-AF (101)

Un second vaste essai, réalisé entre 2006 et 2010, a cette fois comparé le rivaroxaban à la warfarine. Les patients inclus dans cet essai sont tous porteurs d'une FA non valvulaire, et le taux de survenue d'un AVC ou d'une ES est confronté à celui sous traitement AVK.

Comme avec l'étude RE-LY, l'efficacité du rivaroxaban s'avère identique à la warfarine, mais ni la supériorité, ni une diminution du risque de mortalité n'apparaît.

En ce qui concerne les effets indésirables hémorragiques, il n'y a pas eu de différence significative avec la warfarine. Seules les hémorragies fatales sont en faveur d'une diminution avec le rivaroxaban, mais contrasté par un nombre plus important d'hémorragies digestives graves sous rivaroxaban.

Le SMR dans la FA non valvulaire accordé par la commission de transparence de la HAS est donc important mais avec un ASMR inexistant.

3.5.1.4 Synthèse de l'étude ARISTOTLE (102)

L'apixaban (ELIQUIS®) est commercialisé depuis mai 2011, date à laquelle il a obtenu l'AMM dans la thromboprophylaxie après la pose d'une prothèse de hanche ou du genou. Dans cette indication, l'apixaban a un SMR important, et une ASMR mineure par rapport à l'enoxaparine.

L'apixaban est le troisième anticoagulant oral pouvant représenter une alternative à la prescription d'un antivitamine K dans la FA pour prévenir la survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'une embolie systémique.

Dans la même optique que l'étude RE-LY, l'étude ARISTOTLE vise le même but, celui de démontrer la non-infériorité ou la supériorité de l'apixaban 5mg dans la prévention de la survenue d'un AVC ou d'une ES comparé à la warfarine. Les patients concernés par cette étude ont tous une FA non valvulaire et au moins un facteur de risque d'AVC.

Nous ne détaillerons pas les détails du protocole proche de celui employé dans l'étude RE-LY. Comme dans cette dernière, le critère de jugement principal d'efficacité était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une ES. D'autres critères ont été évalués comme le risque hémorragique.

L'étude ARISTOLE montre que le taux d'AVC ou d'ES a été significativement moins important dans le groupe traité avec l'apixaban, et amène à la conclusion que l'apixaban est supérieur à la warfarine en terme d'efficacité. De plus, les résultats de cette étude montrent un risque hémorragique diminué et une réduction significative du risque de mortalité avec l'apixaban.

La commission de la transparence de la HAS a estimé que le SMR rendu par l'apixaban dans la FA non valvulaire était important mais qu'il n'apportait pas d'ASMR pour les raisons suivantes :

- Une incertitude persiste sur les conséquences de l'absence de suivi biologique et de l'absence d'antidote.
- Les données cliniques de l'apixaban chez les patients à risque de saignements sont limitées.
- La transposabilité en France de ces données expérimentales n'est pas assurée, car la fluindione est beaucoup plus prescrite que la warfarine.

3.5.1.5 Un nouvel AOD : l'edoxaban

Les études récentes présentent un nouvel AOD anti-Xa, l'edoxaban. Le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments a recommandé l'autorisation du LIXIANA® (edoxaban) en Europe. Il est en cour d'évaluation pour avoir l'AMM en France. Une étude à grande échelle a également été faite : ENGAGE AF TIMI 48. Elle inclue 21 105 patients dans un essai randomisé en double aveugle testant la warfarine

avec un INR cible entre 2 et 3, contre 60mg par jour en une prise d'edoxaban, ou 30mg par jour. Les critères de jugement habituellement retenus dans ces essais sont le nombre d'AVC et d'ES. De même qu'avec les trois autres études, l'efficacité est identique à la warfarine, avec une diminution des hémorragies intracrâniennes pour l'edoxaban **(103)**.

3.5.1.6 Inconvénients et avantages des AOD par rapport à la warfarine

Les inconvénients que nous montrent le RCP et ces études sont :

- Leur courte demi-vie qui implique une prise biquotidienne, et donc un plus grand risque de non observance.
- Leur contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère. La fonction rénale est à surveiller chez les patients à risque.
- Les AOD peuvent causer des manifestations hémorragiques non graves mais pouvant faire arrêter le traitement.
- Les AOD présentent, surtout à haut dosage, un risque d'hémorragie gastro-intestinale plus élevé.
- L'absence de surveillance biologique en pratique courante, qui est d'autant plus importante chez les patients à fort risque hémorragique. De plus cela pose problème dans les situations cliniques (interventions chirurgicales, hémorragies …) où l'effet anticoagulant doit être interrompu rapidement. Dans ce dernier cas, le patient se verra administré du PPSB.
- Ils ne sont pas indiqués chez les patients porteurs de prothèse valvulaire.
- Leur coût est encore très élevé pour la sécurité sociale par rapport aux AVK.

Les avantages principaux que nous pouvons conclure sont :

- Pour une efficacité généralement identique à la warfarine, les AOD provoquent moins d'hémorragies potentiellement graves et peuvent diminuer le risque de mortalité
- Il y a absence d'interaction médicamenteuse avec le système enzymatique des CYP et avec les aliments. Ils sont juste contre-indiqués en association avec tout autre anticoagulant, ainsi qu'avec les inhibiteurs puissants de la gycoprotéine P : le

kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédaronev **(99)**.

- Une absence de surveillance biologique, et donc moins contraignant qu'avec les AVK.
- Ils ne nécessitent pas d'ajustement posologique.
- Ils possèdent une activité anticoagulante dose-dépendante prédictible.
- Il n'y a pas de grande variabilité intra ou interindividuelle comme avec les AVK.

Les médicaments de référence restent les anticoagulants AVK en l'absence de contre-indication, les autres médicaments représentent une alternative. Les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier de l'apixaban, comme du rivaroxaban et du dabigatran, sont ceux chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas correctement obtenu sous AVK.

Ce n'est donc pas la fin des AVK, les AOD doivent être encore étudiés. L'enjeu actuel est d'obtenir des résultats des essais qui soient confirmés dans la pratique, grâce à un respect scrupuleux des contre-indications et un suivi adéquat.

3.5.2 Enquête auprès des médecins généraliste, cardiologues et pharmaciens

3.5.2.1 Population cible

Afin d'avoir un aspect concret sur la mise en pratique de cette nouvelle mission, et de connaître la vision des médecins sur ce sujet, une enquête de terrain a été faite auprès de plusieurs médecins généralistes et cardiologues de Périgueux et de Bordeaux, ainsi qu'auprès des pharmacies de Périgueux.

3.5.2.2 Type d'enquête et mise en œuvre

Il s'agit d'une enquête déclarative sous forme d'un questionnaire de 7 à 11 questions et offrant la possibilité d'apporter un commentaire final. Le questionnaire adressé aux médecins généralistes et aux cardiologues est identique (annexe 7), et est constitué de sept questions fermées. Il a été majoritairement distribué par fax, certains ont été donnés en main propre, ou

bien encore envoyé par mail sous la forme d'un questionnaire à remplir directement en ligne via le logiciel de partage de fichiers Google Drive®.

Au total 46 médecins généralistes ont été contacté, et 24 ont répondu, soit 52%. Cela montre un certain intérêt de leur part pour cette enquête, et nous permet d'apprécier des résultats pouvant être extrapolés. La seule information personnelle demandée était leur âge sous forme d'un choix entre 3 tranches d'âge (moins de 35 ans, de 35 à 55 ans, et plus de 55ans) dans le but de faire ressortir une éventuelle corrélation entre l'âge du prescripteur et ses réponses. Cependant, aucune corrélation n'a pu être démontrée malgré que les entretiens pharmaceutiques soient un dispositif assez récent.

En ce qui concerne les cardiologues, 20 ont été démarchés sur Périgueux et Bordeaux, avec l'envoie par fax du même questionnaire. 13 ont répondu, soit 65%, avec également des réponses non corrélées avec l'âge.

Pour l'enquête auprès des pharmaciens, 20 pharmacies de Périgueux ont été ciblées. Les questionnaires (annexe 8) ont été remis en main propre et directement remplis, aucun refus n'a été constaté de la part des titulaires ou pharmacien(s) adjoint(s), ce qui totalise 100% de réponses.

3.5.2.3 Résultats de l'enquête auprès des médecins généralistes

Les résultats de cette première enquête ont été résumés dans le diagramme ci-après (figure 12).

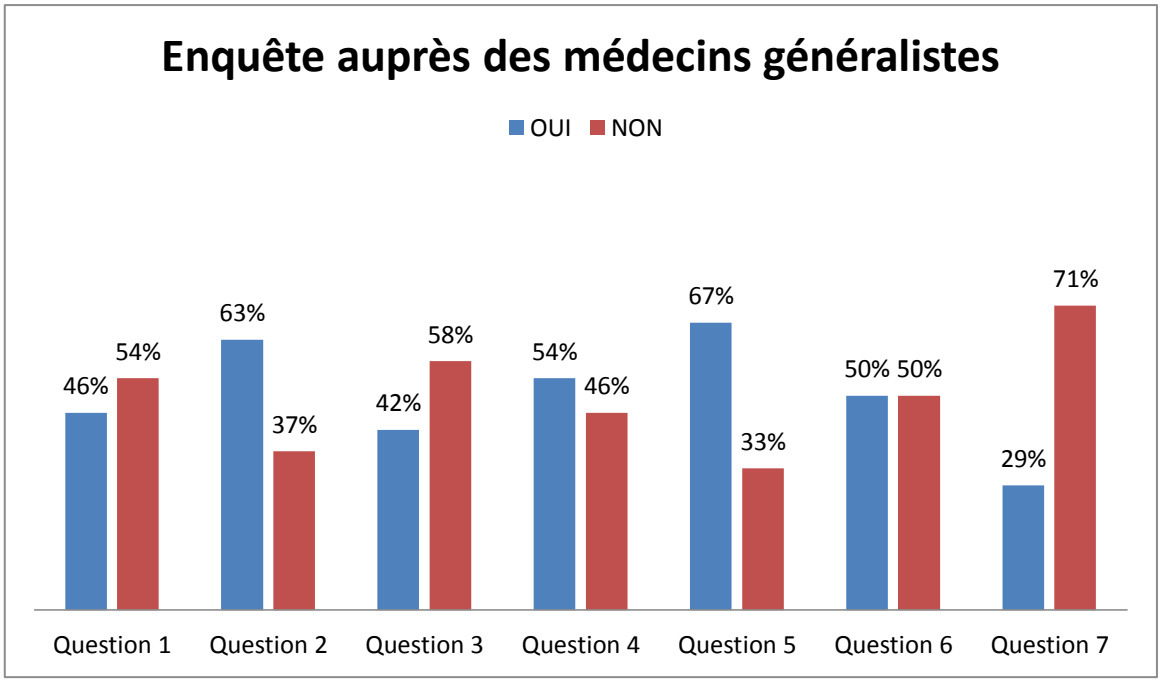


Figure 12 : Enquête auprès des médecins généralistes

On en ressort trois avis qui se démarquent nettement. Pour la question 2, une majorité de médecins généralistes est favorable aux entretiens pharmaceutiques. Avant d'effectuer cette enquête, il était légitime de penser l'inverse et certains commentaires négatifs cités par la suite sont assez parlants, mais ne représentent, au regard de cette enquête, qu'une minorité. Une nette majorité confirme dans la question 5 ce pourquoi les entretiens pharmaceutiques sont destinés : contribuer à améliorer l'observance et à prévenir les accidents iatrogènes. Il est appréciable de constater que les médecins le voient du même œil. Enfin en ce qui concerne la question 7, on voit clairement que les AVK restent la molécule de choix prescrite en première intention, ce qui renforce le fait de maintenir ce dispositif.

Il faut tout de même ajouter à cela que seulement 50% des médecins proposent un relai vers un AOD, dans le cas d'une indication de traitement commune avec les AVK, et pour les patients non stabilisés, ce qui est pourtant recommandé lorsque l'équilibre n'est pas maintenu malgré une bonne observance. Au regard de ces résultats et après une discussion avec un des prescripteurs participant, ceci peut s'expliquer par une méconnaissance des AOD et une crainte de ces nouvelles molécules. Certains médecins ont commenté qu'ils demandaient l'aval d'un spécialiste en ce qui concerne un relai par AOD. On rappelle que ni les AVK, ni

les AOD, ne font partis des médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes.

On constatera également que 42% des interrogés sont d'avis que le pharmacien dépasse les limites de son métier avec cette mission et la moitié des médecins ne souhaite pas être contacté. L'absence de majorité pour cette dernière réponse, ainsi que les entretiens que j'ai mené à l'officine, amènent à conseiller tout de même le contact avec le médecin lors d'un premier entretien avec un de ses patients afin de noter ceux qui souhaitent être tenu informé, ou non, de futurs entretiens.

Certains commentaires ont été sélectionnés, en voici quelques un :

- *« Je suis contre cet entretien simplement car les objectifs varient en fonction des indications qui ne sont pas forcément connues des pharmaciens ».* Les nombreuses discussions avec les pharmaciens de cette enquête ont montré qu'ils connaissaient les indications thérapeutiques.
- *« Le pharmacien ne connaît pas le patient comme son médecin, il est anormal qu'il gère les AVK, en cas de problème il n'est pas apte à les gérer ».* Ce médecin est visiblement mal informé, le pharmacien est là pour informer et éduquer le patient sur son traitement, tout problème est directement vu avec le médecin, c'est pour cela que le contact avec celui-ci doit être établi. Il faut promouvoir l'interprofessionnalité.
- *« En pratique l'éducation faite par les pharmaciens auprès des patients sous AVK est utile, complémentaire parfois à la nôtre », « Attention, multiplier par deux la prise en charge d'un traitement médical ne doit jamais être synonyme de diviser par deux la responsabilité dans cette même prise en charge, notamment en cas de problème ».* En effet, le pharmacien vient se placer en complément du médecin tout en restant dans les limites de son travail. Le pharmacien est conscient de ses responsabilités, cela en va de même pour la dispensation des médicaments.
- *« Il est bienvenu que le pharmacien suive ce traitement, cela diminue le risque d'erreur. Par ailleurs il faut du temps pour expliquer et nous en avons peu »* Ceci a été constaté lors de plusieurs de mes entretiens, le médecin n'avait pas eu le temps d'expliquer des notions parfois très importantes pour atteindre un équilibre correcte du traitement le plus rapidement possible.
- *« Déléguer des tâches médicales, pourquoi pas, mais qui est responsable en fin de compte de la prescription ? Multiplication des intervenants 'égal' multiplication des*

informations vers le médecin déjà saturé ». On constate également dans ce commentaire le peu de temps qu'ont les médecins, et l'importance de venir expliquer lors d'un entretien d'une vingtaine de minutes le traitement.

3.5.2.4 Résultats de l'enquête auprès des cardiologues

Les résultats de cette seconde enquête ont été résumés dans le diagramme ci-après (figure 13).

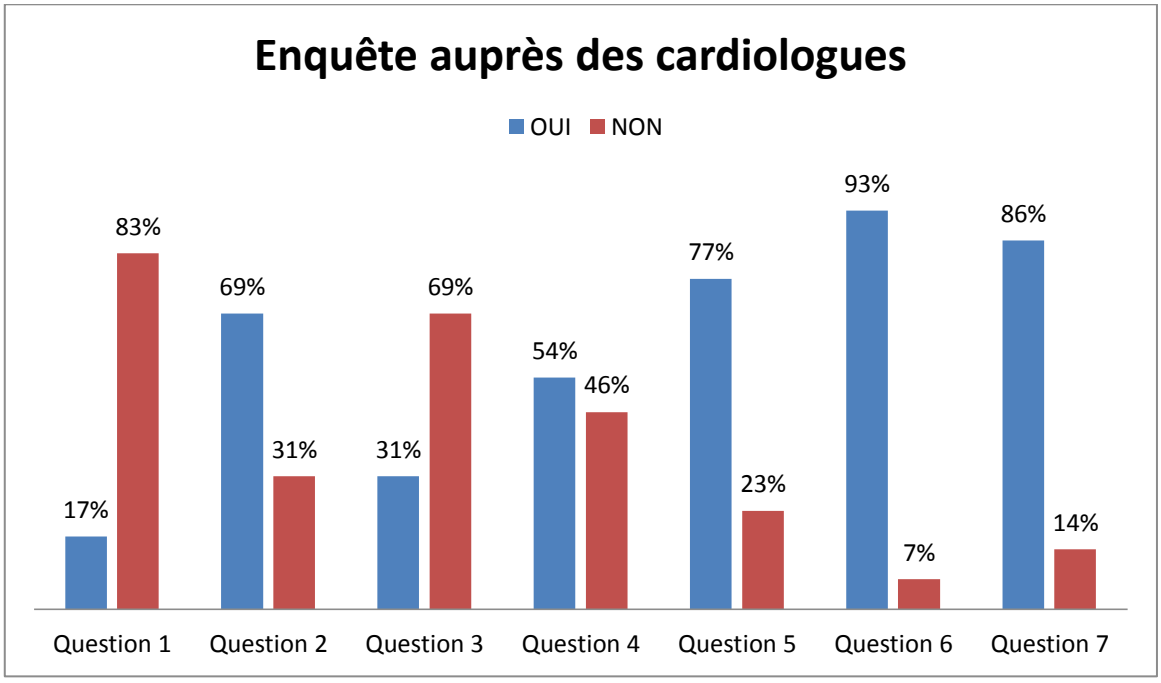


Figure 13 : Enquêtes auprès des cardiologues

On constate tout de suite la différence avec les médecins généralistes malgré un questionnaire identique, seule une question comporte des avis partagés, il s'agit là encore d'être contacté ou non par le pharmacien. La tendance est quand même légèrement pour le « oui ». En ce qui concerne les autres questions, des réponses se distinguent, avec des écarts plus tranchés que pour les médecins généralistes.

Une grande majorité a eu des patients qui ont déjà participé à des entretiens, et une majorité sont favorables à ces entretiens. Les cardiologues ont donc eu de bons retours de ces entretiens. Selon eux, la plupart estiment que le pharmacien reste dans son rôle sans empiéter

sur celui du médecin. Soixante-dix-sept pour cent considèrent cet entretien utile pour une bonne observance et prévenir les accidents hémorragiques ou thromboemboliques graves.

En ce qui concerne les deux dernières questions sur les AOD, les taux de réponses positives ne sont pas étonnants. En tant que spécialiste, ils sont beaucoup plus renseignés sur les nouvelles molécules.

Certains commentaires ont été sélectionnés, en voici quelques un :

- *« Avancée thérapeutique majeure liée aux NACO »*
- *« Ce n'est pas la présence ou l'absence d'antidote qui déterminera la prescription »*
- *« L'absence d'antidote des AOD est un faux débat », « les situations où l'antidote AOD font défaut sont exceptionnelles et sont probablement moins compliquées à gérer qu'en cas de traitement par AVK »*

Avec ces commentaires, on constate le grand intérêt qu'ont les cardiologues pour les AOD. Cela annonce surement une prescription de plus en plus fréquente des AOD, dont la tendance est déjà démontrée dans le rapport 2014 sur les anticoagulants en France de l'ANSM. Par ailleurs, malgré l'absence d'antidote, le PPSB est recommandé dans les situations à risque **(1)**, ce qui pourrait expliquer ces commentaires.

3.5.2.5 Résultats de l'enquête auprès des pharmaciens

Les résultats de cette seconde enquête ont été résumés dans les diagrammes ci-dessous (figures 14, 15, 16).

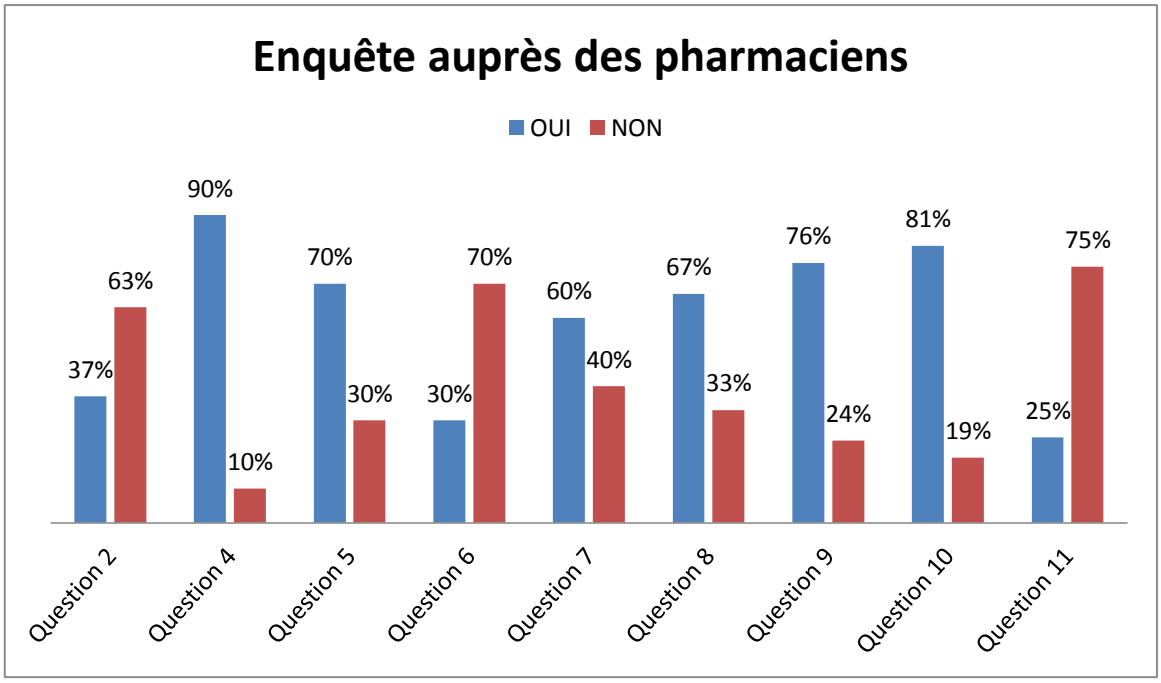


Figure 14 : Enquête auprès des pharmaciens

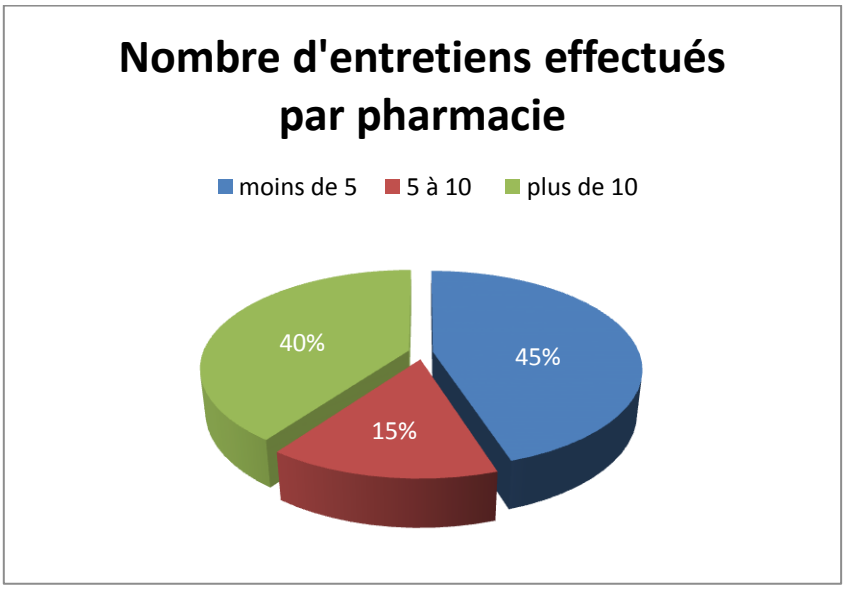


Figure 15 : Nombre d'entretiens par pharmacie

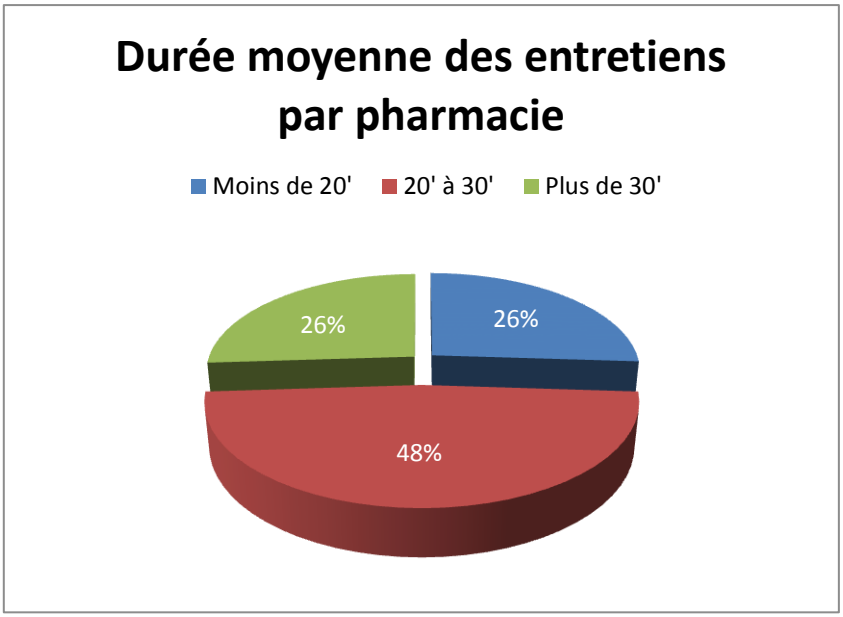


Figure 16 : Durée moyenne des entretiens

Pour cette dernière enquête, de nombreux pharmaciens ont échangé des discussions et donner des avis très intéressants à la suite du leurs réponses au questionnaire. Contrairement aux réponses des médecins généralistes, on constate ici que pour chaque question, une réponse se distingue.

Tout d'abord, la figure 15 nous montre un pourcentage assez similaire entre les pharmacies qui ont fait plus de 10 entretiens, et celles qui en ont fait moins de 5. Au final, une minorité de pharmacie se situe entre 5 et 10. Au vu de chaque conversation avec les pharmaciens, l'explication qui apparait réside dans la capacité à trouver les bons arguments pour recruter les patients, mais également dans le fait d'avoir les moyens matériels et humains dans l'officine pour pouvoir les faire. Ceux-là ont pu aisément faire plus de 10 entretiens, contrairement à ceux qui ont soit plus de difficulté à convaincre le patient de l'utilité d'un entretien, soit qui manquent de temps ou de personnel, ou qui ne souhaitent tout simplement pas en faire. Dans ces cas-là, il y aura certainement moins de 5 entretiens mis en œuvre.

La figure 16 montre que la majorité des entretiens effectués durent entre 20 et 30 minutes, ce qui représente la durée optimale, que ce soit vis-à-vis du patient mais aussi du pharmacien. Une durée inférieure à 20 minutes semble trop courte pour expliquer correctement tous les aspects qui ont trait à ces médicaments. A l'inverse, il peut parfois être difficile de ne pas

dépasser 30 minutes car un climat de confiance et de discussion se met en place durant l'entretien.

La figure 14 permet de se faire un avis général sur les entretiens en pratique. Tout d'abord dans le recrutement des patients, on constate que les pharmaciens se heurtent à peu de refus.

Quatre-vingt-dix pour cent des pharmaciens interrogés estiment que ce dispositif a permis d'améliorer les connaissances du patient sur son traitement, ce qui montre bien que les consultations, souvent rapides, avec le médecin, ne sont pas suffisantes pour intégrer toutes les informations requises. Ce qui amène également une majorité des pharmaciens à trouver utile de renouveler d'autres entretiens par la suite pour ces mêmes patients.

Par ailleurs, on voit que peu de pharmaciens, seulement 30%, contactent les médecins. Pourtant il faudrait renforcer le dialogue avec ce dernier et identifier ceux qui souhaitent être contactés, ce qui représente tout de même près de 50% des médecins.

La rémunération de 40 euros par an pour un à deux entretiens dans l'année est considérée dans l'ensemble comme trop faible compte tenu du temps consacré par le pharmacien. De plus, les réponses à la question suivante montrent que certains entretiens n'avaient pas été réglé, ajouté à cela un retard de paiement la première année suivant le début du dispositif.

Une grande majorité est pour un développement de ce dispositif vers d'autres pathologies ou traitements, ce qui montre un grand intérêt de leur part dans cette nouvelle mission qui leur est confiée, et estiment qu'elle vient renforcer le métier de pharmacien et permet d'en exploiter les compétences. Mais ceci est entaché par le fait que très peu de pharmacie ont effectué des entretiens pour les patients asthmatiques.

Les discussions avec les 20 pharmaciens de cette enquête ont permis de faire ressortir plusieurs critiques ou attentes à prendre en compte :

- Une formation qui s'avère parfois trop courte pour certains pharmaciens, pour pouvoir appréhender correctement les entretiens malgré une envie d'en faire.
- La mauvaise connaissance de beaucoup de patients dans leur traitement, mais contrastée par des patients au contraire très renseignés, et qui sont souvent les plus faciles à recruter car avides de connaissances.

- Des conditions d'éligibilité trop restreintes pour recruter des patients asthmatiques pour un entretien. Ces conditions ne seront pas détaillées dans cette thèse car cela ne concerne par les entretiens AVK.
- Pour certains, ces entretiens sont considérés comme un futur moyen de pression par la sécurité sociale, et une fausse revalorisation du métier de pharmacien car la rémunération est trop faible compte tenu du diplôme de pharmacien et du temps consacré.
- La minorité réfractaire à ce dispositif considère qu'il n'y a pas besoin de mettre sous forme d'entretien une éducation thérapeutique déjà pratiquée au comptoir.
- Le second entretien annuel est considéré, à juste titre, comme un rappel se faisant directement au comptoir, et une évaluation de la compréhension du premier entretien.
- Une clientèle de campagne plus adaptée à ce type de service qu'une clientèle urbaine.
- Un règlement des entretiens qui a pris du retard lors de l'année suivant le lancement de ce dispositif, et un paiement toujours absent en ce qui concerne quelques caisses.

3.5.2.6 Conclusion

En conclusion, l'accompagnement pharmaceutique des patients sous AVK est bien accepté par les médecins généralistes et les spécialistes. Les pharmaciens, malgré des critiques fondées, en ressortent un bilan positif. Il apparait utile de travailler de manière complémentaire avec les médecins et d'instaurer une coordination entre professionnels de santé bénéfique pour le patient.

3.5.3 Bilan de l'assurance maladie sur les entretiens (111)

L'assurance maladie, a également dressé un bilan de ces accompagnements en décembre 2014. Elle précise qu'en un peu plus d'un an, 63% des officines se sont impliquées et qu'elles ont totalisé 16110 entretiens. L'assurance maladie ressort un bilan global positif pour le patient et le pharmacien, d'après une étude sur 289 patients et 301 pharmaciens. Cette étude montre que :

- 87% des pharmaciens interrogés considèrent « la finalité de ce dispositif, complémentaire aux conseils et recommandations du médecin sur la prise du traitement AVK, et s'inscrit pleinement dans les missions de conseil et d'accompagnement du pharmacien ».
- 74% des pharmaciens de cette étude estiment que « le dispositif permet aux patients d'améliorer leurs connaissances sur leur traitement ».
- 71% des pharmaciens jugent que cela leur permet « d'améliorer leurs propres relations avec leurs patients ».

En ce qui concerne les patients :

- 81% considèrent avoir pris conscience de l'importance du suivi régulier de l'INR et des règles de prévention rappelées par le pharmacien, et estiment avoir mieux compris leur traitement.
- 73% déclarent être plus vigilant après cet entretien face aux risques associés à leur traitement.

Enfin cette étude finit sur des pourcentages très positifs : 92% des patients et pharmaciens envisagent de continuer ces entretiens, et 97% des pharmaciens interrogés souhaitent que ce dispositif s'étende à d'autres pathologies ou traitements.

Cette étude dresse un maigre bilan médical. Elle constate seulement que les patients qui réalisent un INR par mois, le minimum recommandé par l'ANSM, sont plus nombreux chez les adhérents à ce dispositif.

Mais l'objectif premier de ces entretiens est de diminuer le nombre d'hospitalisations inhérentes aux AVK. On regrette qu'à ce jour aucun chiffre ne soit encore disponible sur l'impact des entretiens face au nombre d'hospitalisations. Aucun autre bilan n'a été publié.

Conclusion générale

En conclusion, les AVK représentent des molécules extrêmement efficaces, mais redoutables dans leurs effets indésirables en cas de mauvaise observance. La complexité de ce traitement met à l'honneur le pharmacien dans cette mission d'accompagnement du patient sous AVK au long cours. Ce dispositif s'avère également d'un bénéfice indéniable pour le patient.

Malgré des points négatifs comme la faible rémunération ou la durée des entretiens, il en ressort une image renforcée du pharmacien. Celui-ci peut exprimer une plus large palette de ses connaissances scientifiques, tout en se rapprochant de son patient.

Les médecins ont aussi accueilli ce dispositif avec intérêt et rendent compte, dans leur grande majorité, de l'apport favorable de cet accompagnement pour leurs patients. La coordination entre professionnels de santé ne peut être que profitable pour tous et s'en trouve ici consolidée.

Le bilan positif de l'assurance maladie sur la première année d'entretien conforte celui-ci dans son utilité. Enfin, un nouvel avenant, non encore publié au journal officiel (JO), prévoit une extension de ce dispositif aux AOD, et facilite les conditions d'éligibilité des patients asthmatiques.

Les entretiens pharmaceutiques s'inscrivent donc dans la durée, et apportent un premier grand changement dans le métier de pharmacien qui n'est qu'au début de son évolution.

Bibliographie

1. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Rapport thématique. Avril 2014. www.ansm.santé.fr.

2. JORF n°1067 du 22 Juillet 2009 page 1284. Loi n°2009-879 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. www.legifrance.gouv.fr. [Consulté le 12/11/2013].

3. Léoni J. Physiopathologie de l'athérosclérose. Mécanisme et prévention de l'athérothrombose. http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap2.html. [consulté le 14/10/2013].

4. Aboyans V, Abraham P, Beregi JP, et al. Physiologie de la circulation artérielle. EMC, Cardiologie, 11-600-A-10, 2011.

5. Belhassen L, Adnot S. Physiologie de la circulation veineuse. EMC, Angéiologie, 19-0040, 2000.

6. Gouault-Heilmann M. Aide-mémoire d'hémostase. 2nd ed : Flammarion; 2006 : 3-26.

7. Sébahoun G. Mégacaryocytopoïèse. Hématologie clinique et biologique. 2nd ed : Arnette; 2006 : 171-174.

8. Kerbiriou-Nabias D, Geldwerth-Feniger D. Exposition membranaire de la phosphatidylsérine et activité procoagulante des plaquettes. Hématologie. 2007 ; 13 (2) : 94-109.

9. Dupuy E, Gallet C, Lévy-Tolédano S. Hémostase primaire. Hématologie clinique et biologique. 2nd ed : Arnette; 2006 : 401-420.

10. Bezeaud A, Guillin MC. Physiologie et exploration de l'hémostase. Cours P2 hématologie, UFR de médecine Paris 7 – Denis Diderot ; 2009.

11. Sié P. Physiologie et sémiologie de l'hémostase. http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/cardio_vasc/Physiiologie%20et%20semiologie%20de%20l%20hemostase.pdf. [consulté le 08/12/2013].

12. Bezeaud A, Guillin MC. Physiologie de la coagulation. EMC, hématologie, 13-019-A-20. 2001.

13. Siguret V. Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intraindividuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. Hématologie. 2006 ; 12 (6) : 389-99.

14. Bal C, Drouet L. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. Cahiers de nutrition et de diététique. 2009 ; 44 : 273-277.

15. Dam H. The antihaemorrhagic vitamin of the chick. Biochemical Journal. 1935 ; 29 : 1237-85.

16. Nobelprize.org. Edward A. Doisy – Biographical. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1943/doisy-bio.html. [Consulté le 15/09/2014].

17. Nobelprize.org. The Nobel prize in physiology or medecine. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1943/. [Consulté le 15/09/2014].

18. Link KP. The discovery of dicoumarol and its sequels. Circulation. 1959 ; 19 : 97-107.

19. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. British Journal of Haematology. 2008 ; 141 : 757-763.

20. Faria MA. Stalin's mysterious death. Surgical Neurology International. 2011 ; 2 :161. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228382/. [consulté le 26-09-2014].

21. U.S. Food and Drug Administration. Coumadin® tablets, Coumadin® for injection. Brystol-Myers Squibb Company. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/009218s102lbl.pdf. [Consulté le 26/09/2014].

22. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. Circulation. 1994 ; 89 : 432-449.

23. Arrêté du 19 mai 2004 relatif au contrôle de la mise sur le marché des substances actives biocides et à l'autorisation de mise sur le marché des produits biocides. légifrance.gouv.fr. [consulté le 18/10/2014]

24. Garnier R, Guyodo G, Manel J. Intoxications par les produits biocides Données des centres antipoison et de toxicovigilance (1999-2009). Rapport d'étape. Mars 2010.

25. Gomez G. Abécédaire de chimie organique. Coumarine. http://webpeda.ac-montpellier.fr/wspc/ABCDORGA/Famille2/PARFUMS.htm#COUMARINE . [Consulté le 02/10/2014]

26. Pubchem compound. Acenocoumarol. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=51091406&viewopt=PubChem&namedisopt=Weight#itabs-2d. [Consulté le 05/10/2014].

27. Pubchem compound. Warfarine. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/warfarin#section=Top. [Consulté le 05/10/2014].

28. Pubchem compound. Fluindione. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluindione. [Consulté le 06/10/2014].

29. Médicaments.gouv.fr. Autorisation de mise sur le marché (AMM). http://www.sante.gouv.fr/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm.html. [Consulté le 15/10/2014].

30. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Antivitamine K. Fiche de transparence AVK. Décembre 2000. http://www.picardmed.com/reseaux/tromb ose/iso_album/transparentavk.pdf.

31. ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. http://agence-prd.ansm.sante .fr/php/ecodex/index.php#result. [Consulté le 16/10/2014].

32. L'assurance maladie. Base de données des médicaments. http://www.coda ge.ext.cnamts.fr/codif/bdm/index.php?p_site. [Consulté le 17/10/2014].

33. Sittig M. Pharmaceutical manufacturing encyclopedia. 2nd ed : Noyes publication ; 1988 : 94-95.

34. Médicaments.gouv.fr. Base de données publique des médicaments. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/. [consulté le 20/10/2014].

35. Haute autorité de santé (HAS). La commission de la transparence. Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement. Mars 2014. http://www.has-sante.fr /portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/commission_transparence_2014_v4.pdf. [Consulté le 20/10/2014].

36. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. Antithrombotic and thrombolytic therapy. 8ème ed : American College of Chest Physicians ; 2008.

37. Daveluy A, Milpied B, Barbaud A, et al. Fluindione and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an unrecognised adverse effect?. European Journal of Clinical Pharmacology. 2012 ; 68 : 101-105.

38. Alex C, Kimberly A, Jenkins P. Anticoagulation with Anisindione in a patient with a warfarin-induced skin eruption. Pharmacotherapy. 2003 ; 23 (4) : 533-536.

39. Aucun auteur mentionné. Today's drugs. Anticoagulant drugs. British Medical Journal. 1969 ; 1 (5640) : 365-367.

40. ©Prescrire. Patients prenant un anticoagulant oral. Question de pratiques. Programme Prescrire d'amélioration des pratiques professionnelles. Dossier documentaire. 2013.

41. Drugs.com. Coumadin injection. http://www.drugs.com/pro/coumadin-injection.html [consulté le 25/10/2014].

42. Gouault-Heilmann M. Aide-mémoire d'hémostase. 2nd ed : Flammarion; 2006 : 88-92.

43. Boneu B, Camoin-Jau L, Sampol J. Traitements antithrombotiques. Hématologie clinique et biologique. 2nd ed : Arnette; 2006 : 473-479.

44. Doutremepuich F. Les antivitamines K. Le moniteur internat tome 2. 3ème ed : Wolters Kluwer; 2007 : 1067-1078.

45. Evidal. Previscan. Coumadine. Sintrom. Minisintrom. http://www.evidal.fr/home .html;jsessionid=9AF8A6000B7E599396B2F71B5A2C0F20. [Consulté le 01/11/2014].

46. Gouault-Heilmann M. Aide-mémoire d'hémostase. 2nd ed : Flammarion; 2006 : 29-34, 116-118.

47. Stepanian A, Siguret V, Gaussem P. Le bilan d'hémostase préopératoire. Le moniteur internat tome 2. 3ème ed : Wolters Kluwer; 2007 : 1019-1026.

48. Dirckx JH. Armand J. Quick: pioneer and prophet of coagulation research. Annals of Internal Medecine. 1980 ; 92 (4) : 553-8.

49. Gaussem P, Siguret V. Anomalie du complexe prothrombinique (allongement du temps de quick). le moniteur internat tome 2. 4ème ed : Wolters Kluwer; 2013 : 967-974.

50. Doutremepuich F. Surveillance d'un traitement anticoagulant. Le moniteur internat tome 2. 3ème ed : Wolters Kluwer; 2007 : 1027-1036.

51. Organisation mondiale de la santé (OMS). Comité OMS d'experts de la standardisation. Normes relatives aux thromboplastines et au plasma utilisés pour le contrôle du traitement par anticoagulants oraux. 33ème rapport. 1983 : 85-106.

52. ANSM. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Novembre 2013. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/22d44 e5a4809ae37b39f4fe4905bb7f3.pdf.

53. Salamon R. Statistique médicale. Université Victor Segalen Bordeaux 2. PCEM1. 1ère ed : Bergeret; 2001 : 5-30.

54. GEHT. Normes d'acceptabilité en hémostase. Août 2014. http://site.geht.org/UserFiles /file/pratiques-professionnelles/Normes_acceptables_hemostase_GEHT2014.pdf.

55. Schulman S, Kearon C, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005 ; 3 (4) : 692-4.

56. Campus de neurochirurgie. Hémorragie cérébrale. http://campus.neurochirurgie.fr/sp ip.php?article152. [consulté le 09/11/2014].

57. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 182 : accidents des anticoagulants. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010-2011.

58. Larousse. Cruralgie. http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/cruralgie/12283. [Consulté le 09/11/2014].

59. Hematocell.fr. Pancytopénie. Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. http://he matocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/63-enseig nement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/autres-sit uations-pathologiques-hematologie-generale/102-pancytopenies.
[Consulté le 10/11/2014].

60. Sergey V, Brad H, Anjali A, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney international. 2011 ; 80 : 181–189.

61. Yajuan Y, Tong L, Jianping Z, et al. Warfarin-related nephropathy: prevalence, risk factors and prognosis. International Journal of Cardiology. 2014 ; 176 : 1297-1298.

62. ANSM. Interactions médicamenteuses. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0. [Consulté le 25/11/2014].

63. Haramburu F, Miremont-Salamé G, Chauveaux AM, et al. Interactions médicamenteuses. Quelques associations formellement contre-indiquées. 2004. http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/pharmacovigilance/afci.pdf. [Consulté le 25/11/2014].

64. Doutremepuich C, Aguejouf O, Malfatti E. Effects of acetyl salicylic acid therapy on an experimental thrombosis induced by laser beam. Thrombosis Research. 2000 ; 99 : 595–602.

65. Monassier L. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Faculté de Médecine de Strasbourg. Module de Pharmacologie Clinique. DCEM3. 2005-2006.

66. Vidal. Butazolidine 100mg cp enr. http://www.vidal.fr/Medicament/butazolidine-2750.htm. [Consulté le 01/12/2014].

67. EurekaSanté. Millepertuis. http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/millepertuis-hypericum-perforatum.html. [Consulté le 02/12/2014].

68. Quinn GR, Singer DE, Chang Y, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bleeding risk in patients with atrial fibrillation taking warfarin. American Journal of Cardiology. 2014 ; 114 (4) : 583-6.

69. ChemSpider search and share chemistry. Acenocoumarol. Fluindione. Warfarine. Predicted - ACD/labs. http://www.chemspider.com/. [Consulté le 08/12/2014].

70. ACD/Labs. ACD/LogD. Predict the distribution coefficient from structure and understand the lipophilicity of ionizable molecules. http://www.acdlabs.com/products/percepta/predictors/logd/. [Consulté le 08/12/2014].

71. Järvelä I, Torniainen S, Kolho KL. Molecular genetics of human lactase deficiencies. Annals of Medicine. 2009 ; 41 (8) : 568-75.

72. Afssaps. Liste des Excipients à Effet Notoire. Mise à jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003. Deuxième révision. Mars 2009.

73. De Boissieu D, Dupont C. Allergie au blé et maladie cœliaque, comment faire la différence. Archives de pédiatrie. 2009 ; 16 : 873-875.

74. Collège national des enseignants de cardiologie, société française de cardiologie. Cardiologie. Réussir les Epreuves Classantes Nationales. 2nd ed : Elsevier Masson ; 2015 : 60-75, 129, 147-152, 197-205, 307-311.

75. Boustani F. L'essentiel en cardiologie. Sauramps medical ; 2012 : 94-111, 397, 572.

76. Union des syndicats de pharmaciens d'officine. Les patients sous anticoagulants oraux, guide n°1, conduite d'entretien des patients sous anti-vitamine K. 2013.

77. Caldeira D, Cruz I, Morgado G, et al. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients : a single-center, retrospective, observational study. BMC research. 2014 ; 7 : 891.

78. Roudaut R. L'anticoagulation au quotidien, pourquoi les AVK resteront-ils incontournables en 2013?. 2012. http://docplayer.fr/3628856-L-anticoagulation-au-quotidien-pourquoi-les-avk-resteront-ils-incontournables-en-2013.html. [Consulté le 15/08/2015].

79. HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K. Octobre 2008.

80. La revue Prescrire. Automesure de l'INR et antivitamine K. Février 2010 ; tome 30 n°316 : 119-122.

81. Dispositifs d'automesure de la coagulation. Automesure.com. http://www.automesure .com/Pages/avk-achat.htm. [Consulté le 02/03/2016].

82. Centres de formation aux AVK et à l'automesure de l'INR. AVK control'. http://www.avkcontrol.com/autocontrole/formation.html. [Consulté le 02/03/2016].

83. JORF n°0105 du 4 mai 2012 page 7931. Avis relatif aux tarifs et aux prix limites de vente au public en euros TTC du lecteur d'automesure de l'INR CoaguChek XS et de la bandelette associée visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. www.legifrance.fr. [Consulté le 02/03/2016].

84. GEHT, HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008.

85. Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale, société française de cardiologie. Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire. Médecine buccale chirurgie buccale. 2006 : 12 (4) 188-212.

86. Evidal. Confidex. Kanokad. Octaplex. http://www.evidal.fr/showProduct.html?product Id=133037. [Consulté le 05/07/2015].

87. Moreau C, Siguret V, Loriot MA. Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique. EMC, biologie clinique, 90-20-0018, 2011.

88. Pirmohammed M, Kamali F, Daly AK, et al. Oral anticoagulation : a critique of a recent advances and controversies. Trends in Pharmacological Sciences. 2015 ; 36 (3) : 153-163.

89. Cynthia A. What is the role of pharmacognetics in optimization of warfarin dosing ?. Trends in Cardiovascular Medecine 25. 2015 : 42-43.

90. ANSM. Lettre aux professionnels de santé, PREVISCAN 20 mg (fluindione) : changement de couleur du comprimé afin de limiter le risque d'erreurs médicamenteuses. Mars 2015.

91. AFSSAPS. Risque de confusion entre comprimés de Previscan 20 mg et de Lisinopril EG 20 mg, communiqué. 2010.

92. Vidal. Nébivolol. https://www.vidal.fr/recherche/index/q:NEBIVOLOL/click_acp:1/. [consulté le 20/08/2015].

93. La revue Prescrire. La DCI pour éviter des confusions. Juin 2009 ; tome 29 n°308 : 436.

94. JORF n°0264 du 15 novembre 2014 page 19255. Décret n° 2014-1359 du 14 novembre 2014 relatif à l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale et des logiciels d'aide à la dispensation prévue à l'article L. 161-38 du code de la sécurité sociale. www.legifrance.fr. [Consulté le 20/08/2016].

95. JORF n°0107 du 6 mai 2012 page 8112. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. www.legifrance.fr. [Consulté le 01/01/2016].

96. JORF n°0296 du 22 décembre 2011 page 21682. LOI n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012. www.legifrance.fr. [Consulté le 01/01/2016].

97. JORF n°0147 du 27 juin 2013 page 10620. Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux. www.legifrance.fr. [Consulté le 01/01/2016].

98. L'assurance maladie. Accompagnement des patients sous AVK. http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-caisse-gard/en-ce-moment/accompagnement-des-patients-sous-avk/vos-demarches-l-information-du-patient_gard.php. [Consulté le 10/01/2016].

99. Evidal. Pradaxa 110 mg gél. http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=109196. [Consulté le 7/08/2015].

100. HAS. Commission de la transparence, PRADAXA 110 mg gélules, PRADAXA 150 mg gélules. Février 2012.

101. HAS. Commission de la transparence, XARELTO 15mg comprimés pelliculés, XARELTO 20mg comprimés pelliculés. Mars 2012

102. HAS. Commission de la transparence, ELIQUIS 2,5 mg comprimé pelliculé, ELIQUIS 5 mg comprimé pelliculé. Juin 2013.

103. Hanley C, Kowey P. Are the novel oral anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation ?. Journal of Thoracic Disease. 2015 ; 7 (2) : 165-171.

104. Oscars. Education thérapeutique du patient sous anticoagulant : programme AVK VIE. http://www.oscarsante.org/actions/oscars_detail_fiche.php?ref=18701&titre=education-therapeutique-du-patient-sous-anticoagulant--programme-avk-vie.

105. L'assurance maladie. Avenant n°1 à la convention nationale. http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/avenant-n-1-a-la-convention-nationale_haute-loire.php. [Consulté le 5/02/2016].

106. L'assurance maladie. L'accompagnement des patients sous AVK. http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-caisse-aveyron/en-ce-moment/l-accompagnement-des-patients-sous-antivitamine-k_aveyron.php. [Consulté le 05/02/2016].

107. Ordre national des pharmaciens. Qu'est-ce que le dossier pharmaceutique ?. http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP. [Consulté le 30/03/2016].

108. AVK control'. Voyages et AVK. http://www.avkcontrol.com/recommandation/voyage_avk.html. [Consulté le 04/04/2016].

109. Voyage aptitude sénior. Anticoagulation et voyage. file:///C:/Users/Poujade/Desktop/Anticoagulation_20et_20voyage.pdf. [Consulté le 04/4/2016].

110. ORL France. Item 31, épistaxis. http://www.orlfrance.org/college/DCEMitems/Question313/313.pdf. [Consulté le 12/03/2016].

111. L'assurance maladie. Communiqué de presse, accompagnement pharmaceutique des patients sous traitement par AVK, premier bilan à un an. Décembre 2014.

112. Neu C. Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales. Thèse. Faculté de pharmacie de Nancy. 2011 : 228-237.

Annexes

Annexe 1 : Courrier de l'assurance maladie visant les patients éligibles

[Prénom] [Nom]
[Adresse]
[Code postal] [Ville]

Le [JJ/mois/AAAA]

> L'accompagnement de mon traitement par mon pharmacien

[Chère madame] [Cher monsieur] [Nom],

Votre médecin vous a prescrit un traitement par Antivitamine K [Nom du produit].

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'interactions 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.

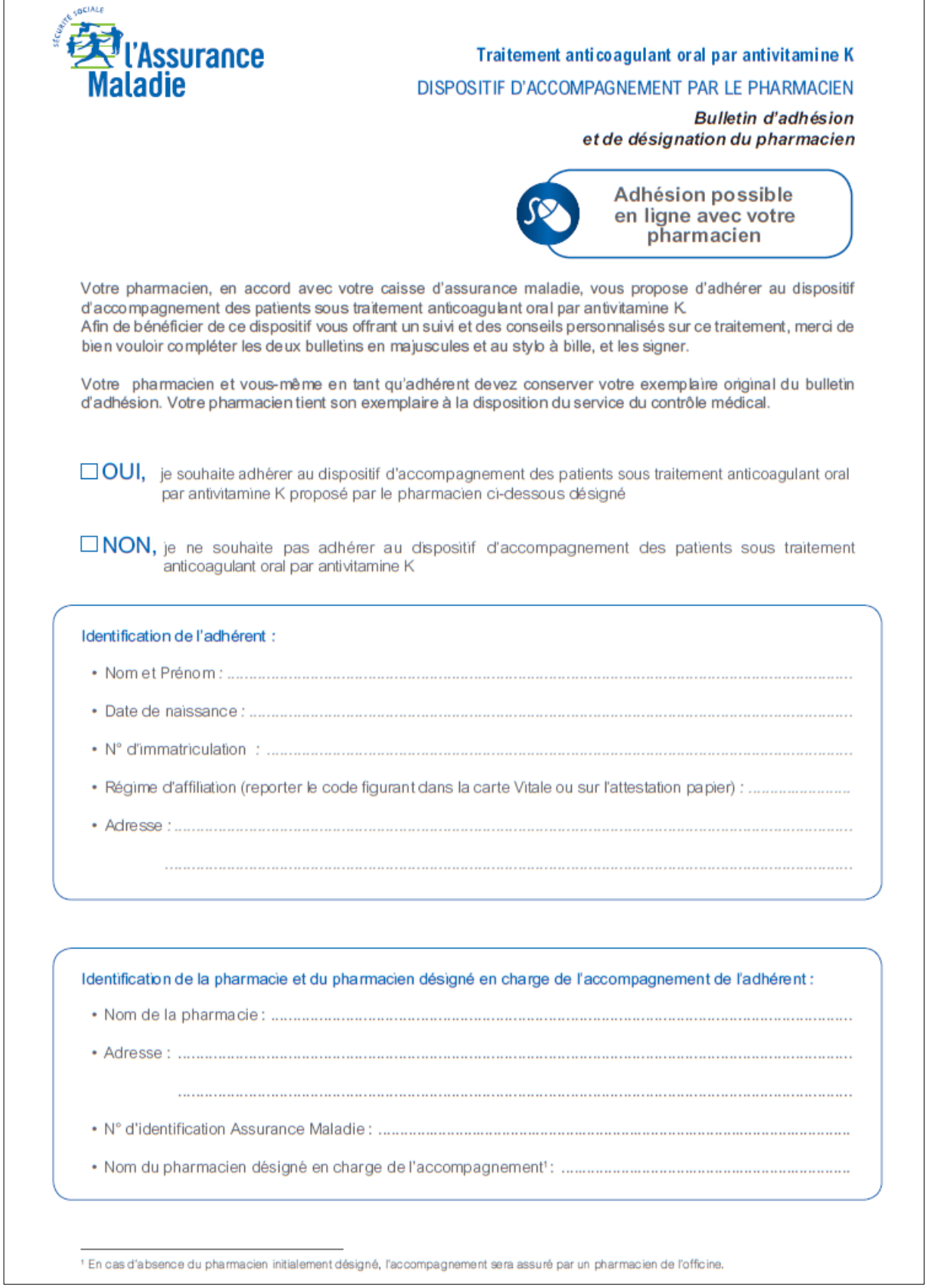
Si vous le souhaitez, une coordination sera mise en place par votre pharmacien avec votre médecin.

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

Avec toute notre attention,

Votre médecin conseil de l'Assurance Maladie.

Annexe 2 : Bulletin d'adhésion à un entretien pharmaceutique



SÉCURITÉ SOCIALE
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'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

☐ **OUI,** je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par 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[1] : .....

[1] En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.

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.

ST-13

Annexe 3 : Dépliant remis aux patients ciblés

Vous souhaitez bénéficier du dispositif d'accompagnement de votre traitement anticoagulant oral par antivitamine K. **C'est simple.**

- **Parlez-en à votre pharmacien.**
- **Remplissez ensemble** et **signez le bulletin d'adhésion*** prévu à cet effet.

*Deux exemplaires sont nécessaires, l'un pour vous, l'autre pour votre pharmacien.

CONSEIL DU PHARMACIEN

Pensez à apporter votre carnet de suivi à chaque entretien

CACHET DU PHARMACIEN

L'Assurance Maladie



Suivi de votre traitement

anticoagulant oral par antivitamine K

Un accompagnement **personnalisé** proposé par **votre pharmacien**

L'Assurance Maladie

L'accompagnement de votre traitement par votre pharmacien

Anticoagulant oral par antivitamine K

Votre médecin vous a prescrit un traitement **anticoagulant oral par antivitamine K.**

Afin d'assurer l'efficacité et la sécurité de ce traitement, votre médecin vous a prescrit un suivi biologique régulier (INR).

Ce traitement nécessite une vigilance particulière pour prévenir certains risques d'interaction entre médicaments.

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

Concrètement, **ce que votre pharmacien vous propose**

Partenaire « santé » de proximité, votre pharmacien vous propose un accompagnement individuel dans le cadre du suivi de votre traitement anticoagulant oral par antivitamine K. Vous pouvez bénéficier de :

- **deux entretiens au moins par an,** pour vous apporter les **informations et conseils** essentiels en lien avec votre traitement :
  - à quoi sert le traitement et comment bien le suivre
  - l'importance du suivi biologique
  - les médicaments à éviter
  - des conseils sur l'alimentation et la vie quotidienne
- **en cas de besoin, et si vous en êtes d'accord, une coordination entre votre pharmacien et votre médecin.**

Un dispositif d'accompagnement...

...personnalisé : votre pharmacien vous suit individuellement pour un entretien enrichissant.

...confidentiel : votre pharmacien vous reçoit dans un espace de confidentialité aménagé.

...libre : vous êtes libre de choisir le pharmacien que vous désirez, d'en désigner un nouveau à tout moment, ou de ne plus participer au dispositif. De même, si vous déclinez cette proposition, il n'y aura aucune incidence sur le niveau de remboursement de vos médicaments.

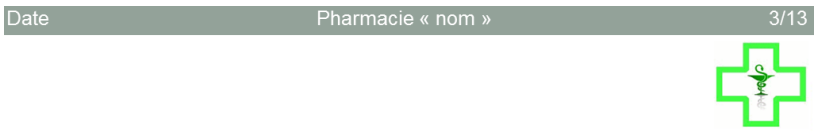
...et gratuit : vous n'avez rien à payer, l'Assurance Maladie rémunérera directement votre pharmacien une fois par an.

L'Assurance Maladie

Annexe 4 : Support power point pour l'entretien pharmaceutique





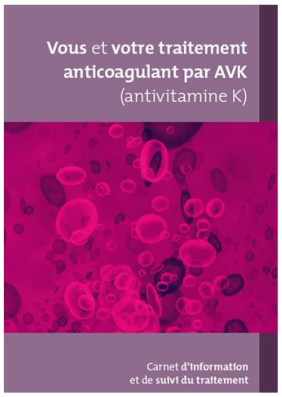




- Le PREVISCAN est un anticoagulant, AVK (= anti-vitamines K)



SURVEILLANCE



INDICATIONS

- Troubles du rythme
- Valvulopathies mitrales
- Porteurs de prothèse valvulaire
- Complications de l'infarctus du myocarde
- Thrombose veineuse profonde
- Embolie pulmonaire

POSOLOGIE

LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI	SAMEDI	DIMANCHE
						
1	1	1	1	1	3/4	1/4

Prenez votre médicament toujours à la même heure, le soir de préférence

N'adaptez pas la posologie sans en avoir averti votre médecin

CONSEILS

✓ Faire ses prises de sang toujours dans le même laboratoire

✓ En cas d'oubli : **ne jamais prendre 2 comprimés dans la même journée**

- Si oubli ⟶ on peut prendre son traitement dans les 8h
- Au-delà de 8h ⟶ saut de la prise. Prendre son traitement seulement le lendemain à l'heure habituelle

INR CIBLE

INR < 2	2 < INR < 3 (cible 2,5)	3 < INR < 4,5 (cible 3,7)	4,5 < INR (ou 3 < INR suivant la pathologie)
Risque thrombotique	Troubles du rythme	Prothèse de 1ère génération	Risque hémorragique
	Valvulopathie mitrale	Prothèse valvulaire avec facteur(s) de risque associé(s)	
	Thrombose veineuse profonde		
	Embolie pulmonaire		
	Complications de l'infarctus du myocarde		
	Prothèse valvulaire sans facteurs de risques		

RISQUES

✓ Surdosage ⟶ Hémorragies (INR trop haut)

- Signes banals : saignements nez bénins, saignements gencives, œil rouge, hématomes
- Signes inquiétants (**prévenir son médecin)**: saignements nez graves, urines rosées, sang dans les selles, selles noires, vomissement sanglants, saignements persistants
- Signes d'une possible hémorragie interne (**prévenir son médecin)** : fatigue, pâleur, maux de tête persistants, malaise

✓ Sous dosage ⟶ Caillot (INR trop bas)

AUTOMEDICATION

ATTENTION

Risques hémorragiques







Risques thrombotiques



ALIMENTATION

✓ Aliments contenant le plus de vitamine K :

- Epinards
- Brocolis
- Laitue
- Cresson
- Choux verts
- Choux de Bruxelles
- Persil
- Huile de colza
- Huile de soja



QUESTIONS

✓ Création d'un dossier pharmaceutique



Annexe 5 : Fiche de suivi patient

Informations générales	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
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			

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

FICHE DE SUIVI PATIENT **DANS LE CADRE DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE ANTIVITAMINE K - AVK**

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 : .....

La santé progresse **avec vous**

L'Assurance Maladie

Notions générales sur le traitement AVK

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

1 Les principes du traitement	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Le patient sait-il à quoi sert *« nom de la spécialité AVK prescrite »* ?	☐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 ?	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
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
6. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, explicitez.	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA	☐A ☐PA ☐NA
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

2 Surveillance biologique du traitement	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
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

3 Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
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 ; - 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.	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non
14. Lui est-il déjà arrivé de ressentir certains de ces signes ? Si oui, qu'a-t-il fait ?	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non .....

4 Les autres médicaments	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
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 ? Si oui, peut-il citer des médicaments d'usage courant contre-indiqués avec son traitement ?	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non ....
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 ? Si oui, lesquels ?	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non .....

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

5 Vie quotidienne et alimentation	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
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

6 Les professionnels de santé	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
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

Conclusion pour le patient

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
24. Le patient a-t-il des questions ? Si oui, lesquelles ?	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non	☐ Oui ☐ Non

Conclusion pour le pharmacien

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
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			

	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.**			

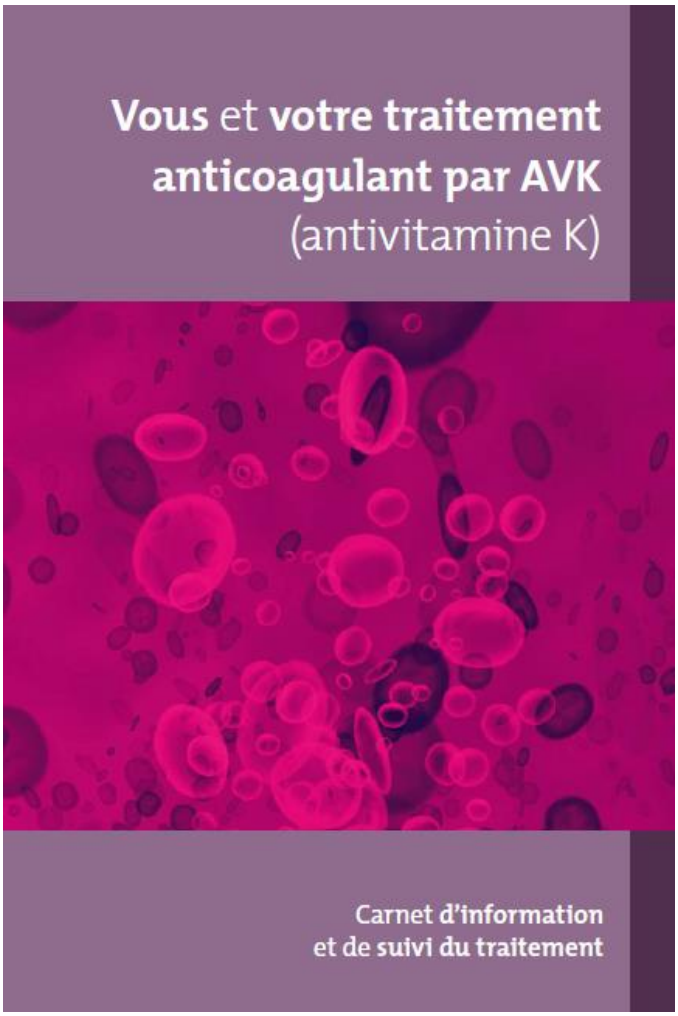
Remplacement du traitement AVK par un autre antithrombotique ☐ Oui ☐ Non Date :

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 6 : Carnet de suivi AVK et carte détachable





Annexe 7 : Questionnaire envoyé aux médecins généralistes et cardiologues

Votre âge : ☐ moins de 35 ans ☐ 35 à 55 ans ☐ plus de 55 ans

Question 1	Avez-vous un, ou des, patient(s) qui ont participé à un entretien pharmaceutique sur les AVK?	☐ oui	☐ non
Question 2	Etes-vous favorable à cette nouvelle mission du pharmacien?	☐ oui	☐ non
Question 3	Pensez-vous qu'avec ce dispositif, le pharmacien empiète sur le travail du médecin?	☐ oui	☐ non
Question 4	Souhaitez-vous que les pharmaciens vous contactent à l'issue de l'entretien ou vous informent d'un futur entretien?	☐ oui	☐ non
Question 5	Selon vous, cet accompagnement des patients sous AVK, en collaboration avec le médecin, contribue-t-il à améliorer l'observance et à prévenir les accidents iatrogènes?	☐ oui	☐ non
Question 6	Proposez-vous aux patients non stabilisés sous AVK, un relais vers un NACO (AOD) ayant une même indication thérapeutique?	☐ oui	☐ non
Question 7	Malgré l'absence d'antidote, et en l'état actuel des connaissances, prescrivez-vous des NACO en première intention?	☐ oui	☐ non

Commentaires :

Annexe 8 : Questionnaire destiné aux pharmaciens

Question 1 Combien d'entretiens pharmaceutiques avez-vous fait depuis la mise en place de l'accompagnement des patients sous AVK?

☐ moins de 5 ☐ 5 à 10 ☐ plus de 10

Question 2 Avez-vous eu de nombreux refus concernant les patients à recruter ? ☐ oui ☐ non

Question 3 La durée de vos entretiens est en moyenne de :

☐ moins de 20 min ☐ 20 à 30 min ☐ plus de 30 min

Question 4 Estimez-vous que ce dispositif a permis aux patients concernés d'améliorer leurs connaissances sur leur traitement AVK ? ☐ oui ☐ non

Question 5 Jugez-vous utile d'effectuer un second entretien la même année, ainsi que de réitérer cet accompagnement l'année suivante pour les mêmes patients ? ☐ oui ☐ non

Question 6 Contactez-vous le médecin à l'issue de l'entretien ou l'informez-vous d'un futur entretien ? ☐ oui ☐ non

Question 7 Jugez-vous la rémunération annuelle par patient trop faible compte tenu de la durée de l'entretien ? ☐ oui ☐ non

Question 8 Malgré un retard de paiement, avez-vous été réglé de la totalité de vos entretiens ? ☐ oui ☐ non

Question 9 Etes-vous pour une extension de ce dispositif vers d'autres pathologies ou traitements ? ☐ oui ☐ non

Question 10 Considérez-vous que cette nouvelle mission renforce la profession de pharmacien d'officine et son monopole pharmaceutique ? ☐ oui ☐ non

Question 11 Avez-vous fait un, ou des, entretien(s) pour les patients asthmatiques éligibles à cet accompagnement ? ☐ oui ☐ non

Commentaires :

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. 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.

Résumé :

Les antivitamines K constituent la première cause d'accidents iatrogéniques en France. Ces médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitent une surveillance renforcée, et une bonne connaissance du traitement, afin d'éviter les complications hémorragiques d'un surdosage, ou thromboemboliques d'un sous dosage. Dans un rôle de santé publique, le pharmacien peut désormais faire des entretiens pharmaceutiques afin d'accompagner les patients ayant un traitement chronique par antivitamines K. Il vient se placer en complément du médecin dans le suivi de ce traitement, pour en améliorer l'observance et prévenir les effets indésirables potentiellement fatals d'un mésusage de ces médicaments. La physiologie de l'hémostase et la pharmacologie des AVK sont présentés en première et seconde partie de cette thèse. La dernière partie est consacrée aux entretiens pharmaceutiques complétée d'une enquête d'opinion.

TITLE : VITAMIN K ANTAGONISTS : PHARMACEUTICAL CONSULTATIONS, ADVICES AND PATIENT CARE AT THE DISPENSARY.

Abstract :

Vitamin K antagonists are the first cause of iatrogenic accidents in France. These narrow therapeutic range drugs need a reinforced surveillance and a good knowledge of the treatment. Hemorrhagic complications linked to an overdose or thromboembolic problems due to under dose can be avoided. In a public health role, the pharmacist is now allowed to make pharmaceutical consultations in order to support patients with a chronical treatment by vitamin K antagonists. He can complete the physician's role in the follow up of this treatment, to improve observation and prevent potentially lethal adverse reactions caused by the wrong use of these drugs. The hemostasis physiology and the pharmacology of the oral anticoagulants are presented in the first and second part of this manuscript. The last part is dedicated to the pharmaceutical consultations, completed with an opinion survey.

Discipline : pharmacie

Mots-clés : antivitamines K, entretiens pharmaceutiques, INR, officine, iatrogénie, éducation thérapeutique.

Adresse du laboratoire :

Laboratoire d'Hématologie

Université de Bordeaux, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

146, rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX CEDEX