



HAL
open science

Prise en charge du traitement anticoagulant chez le sujet âgé

Hélène Sombret

► **To cite this version:**

Hélène Sombret. Prise en charge du traitement anticoagulant chez le sujet âgé. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01725425

HAL Id: dumas-01725425

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01725425>

Submitted on 7 Mar 2018

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

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

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le lundi 27 Juin 2016 à Amiens

Par Hélène SOMBRET

Née le 12 avril 1988 à Beauvais (60)

**PRISE EN CHARGE
DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT
CHEZ LE SUJET AGE**

JURY :

Président : Madame Sylvie BALTORA-ROSSET, Professeur

Membres : Monsieur Mounir RHALIMI, Pharmacien hospitalier

Madame Odile PARAGE, Pharmacien d'officine

Madame Hélène ROUTIER, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Monsieur Mounir RHALIMI

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le lundi 27 Juin 2016 à Amiens

Par Hélène SOMBRET

Née le 12 avril 1988 à Beauvais (60)

**PRISE EN CHARGE
DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT
CHEZ LE SUJET AGE**

JURY :

Président : Madame Sylvie BALTORA-ROSSET, Professeur

Membres : Monsieur Mounir RHALIMI, Pharmacien hospitalier

Madame Odile PARAGE, Pharmacien d'officine

Madame Hélène ROUTIER, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Monsieur Mounir RHALIMI

REMERCIEMENTS

A ma présidente de thèse, Madame Sylvie Baltora-Rosset,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur Mounir Rhalimi,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour votre patience et pour le temps que vous m'avez accordé, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

A Madame Odile Parage,

Pour me faire l'honneur de juger mon travail et surtout de m'avoir fait une place dans son équipe officinale. Merci Chef d'être bien plus qu'une chef pour moi depuis les pleurs du premier concours manqué et de m'en apprendre chaque jour un peu plus sur notre métier, la déco, la Corse, la vie ! A bientôt pour le sport, la promenade et le V and B du jeudi !

A Madame Hélène Routier et futur bébé Routier,

Pour avoir accepté d'être présents pour ce moment tant attendu ! Encore une fois Hélène tu es là... et avec du renfort ! Avec votre présence dans le jury, la boucle est bouclée ! Merci !

Je tiens à remercier également :

Monsieur Sylvain Chrétien,

Merci de m'avoir soutenue, d'avoir consacré du temps à ce travail et de m'avoir fait part de vos précieux conseils. Votre amour du métier m'a sans aucun doute encouragée à m'accrocher quoi qu'il arrive.

Mes collègues,

Liliane, Brigitte, Christine, Isabelle, Clémentine, Charlotte, Vanille et « Tata »,

Merci de m'avoir épaulée et motivée depuis toutes ces années pour finaliser ce diplôme ! Même si je suis parfois chafouin, je sais reconnaître que vous êtes des collègues en or. Un grand merci de m'avoir appris le métier dans la joie et la bonne humeur ! A tout de suite, c'est l'heure du goûter !

Je dédie cette thèse :

A mes parents,

Maman et Papa, merci de m'avoir permis de faire ces longues études et dans de bonnes conditions, de m'avoir toujours soutenu quoi qu'il arrive et d'avoir supporté ces derniers mois de labeur ! Merci d'être toujours là pour moi à chacune des étapes de la vie. Je vous aime.

A mon frère et ma belle-sœur,

Merci d'avoir su m'encourager, me soutenir et surtout me secouer comme il fallait quand il le fallait ! Sans vous, j'y serais peut-être encore... !

A mes grands-mères,

Ninine et Mamie Titi, le réconfort, oreilles attentives, toujours là pour apaiser.

A tonton,

Sacré Tonton, mon gardien de Croucrou, que ferais-je sans toi !

A mes tatas Marie-Cécile, Marie-Hélène et Sylvie, A tonton Berti,

Merci, je suis fière et heureuse de pouvoir tous vous compter autour de moi.

A ma cousine,

Le duo est toujours au rendez-vous ! On en a des choses à faire maintenant que j'ai le temps !

A mon parrain et Véro,

Merci d'être présents pour moi, aujourd'hui et depuis toujours.

A mes amis,

Merci à Momo, C and H, amitié indestructible de tous les instants et de toutes les situations !

Merci au J-An, 10 ans déjà, vous êtes toujours un soutien inconditionnel et une présence si importante. Vivement notre prochaine réunion Jessy-Ryan !!!

Merci à Laure, Tic et Tac auront vécu les galères ensemble jusqu'au bout, mais on y est arrivé ! Loin l'une de l'autre, l'amitié, la vraie, ça ne s'oublie jamais. Maintenant, que la fête des crêpes continue !

A Papy Titi et Papy Jean, vous êtes avec moi tous les jours, et aujourd'hui plus que jamais. Je vous aime tellement.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

	pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
I. <u>LES ANTICOAGULANTS</u>	3
I.1 L'hémostase	3
I.1.A L'hémostase primaire	4
a. Vasoconstriction du vaisseau	4
b. L'adhésion plaquettaire	4
c. La formation d'agrégats plaquettaires	5
I.1.B La coagulation	5
a. Initiation de la coagulation (voie extrinsèque)	6
b. Amplification de la coagulation (voie intrinsèque)	7
c. Mécanismes de la régulation	8
I.1.C La fibrinolyse	8
I.2 Mode d'action et pharmacocinétique	9
I.2.A Héparines	10
a. Héparines Standards Non Fractionnées (HNF)	11
b. Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM)	13
I.2.B Autre agent antithrombotique: le fondaparinux	16
I.2.C AVK	17
I.2.D AOD	20
I.3 Modalités de passage d'une classe à une autre	23
I.3.A Relais héparine-AVK	23
I.3.B Relais héparine-AOD	24
I.3.C Relais AVK-héparine	24
I.3.D Relais AOD-héparine	26
I.3.E Relais AVK-AOD	28
I.3.F Relais AOD-AVK	28
I.4 Indications et posologies	29
I.4.A Principales pathologies concernées	29

a.	La thrombose veineuse profonde (TVP)	29
b.	L'embolie pulmonaire (EP)	31
c.	La fibrillation auriculaire (FA)	32
d.	L'accident vasculaire cérébral (AVC)	33
e.	L'infarctus du myocarde (IDM) et le post-infarctus	34
f.	Chirurgie	35
I.4.B	Quel anticoagulant pour quelle pathologie	35
a.	Panorama actuel (Tableaux 4 et 5)	36
b.	AVK et INR cible	38
c.	AOD et adaptations posologiques	39
d.	Point de vue de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) et de la Société Française de Cardiologie (SFG)	41
e.	Switch AVK → AOD	43
I.5	Effets indésirables	45
I.5A	Origines et panorama actuel	45
I.5.B	Accidents hémorragiques	46
a.	Hémorragies externes	47
b.	Hémorragies internes	47
I.5.C	Accidents thrombo-emboliques	48
I.5.D	Effets indésirables particuliers	48
I.6	Surveillance biologique	50
I.6.A	Héparines	50
a.	HNF	50
b.	HBPM	51
I.6.B	Autre agent antithrombotique : le fondaparinux	51
I.6.C	AVK	52
I.6.D	AOD	53
I.7	Interactions	54
I.7.A	Interactions médicamenteuses	54
a.	Héparines	54
b.	Fondaparinux	55
c.	AVK	55
d.	AOD	57
I.7.B	Interactions alimentaires	58
a.	Déséquilibre d'apport en vitamine K	59
b.	Dénutrition	60

I.7.C	Interactions en phytothérapie	61
II.	<u>LA PERSONNE AGEE</u>	63
II.1	Définition	63
II.2	Epidémiologie	63
II.2.A	Perspective : + 80% des 60 ans et plus en 2060 [33]	
II.2.B	Progression plus modérée après 2035 [33]	
II.3	Fragilité de la personne âgée	66
II.3.A	Définition	66
II.3.B	Syndromes gériatriques	66
II.3.C	Critères sociaux	69
a.	Isolement	69
b.	Dépendance	69
c.	Perturbation des habitudes de vie	72
II.4	Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée	72
II.4.A	Origine	72
II.4.B	Définition	73
a.	Effet indésirable	74
b.	Erreur médicamenteuse	75
II.4.C	Modifications pharmacologiques : conséquences du vieillissement sur la prise en charge médicamenteuse	75
a.	Le vieillissement	76
b.	Modifications pharmacocinétiques	77
c.	Modifications pharmacodynamiques	82
II.4.D	Prescription médicamenteuse suboptimale : « overuse, misuse, underuse »	84
a.	Prescription difficile chez le sujet âgé mais qui peut être optimisée	85
b.	Illustration par l'opinion pharmaceutique au CHBJ de Chaumont-en-Vexin	88
II.5	Iatrogénie des anticoagulants chez la personne âgée	92
II.5.A	Généralités	92
II.5.B	Cas pratique	
a.	Présentation et antécédents de la patiente	93
b.	Admission aux urgences	94

c.	Prise en charge de la patiente	96
d.	Conclusion	98
III.	<u>L'UTILISATION DES ANTICOAGULANTS EN PRATIQUE</u>	100
III.1	Concept d'observance pharmaceutique	100
III.1.A	Début du terme d' « observance thérapeutique »	100
III.1.B	Apparition du terme d' « adhésion thérapeutique »	100
III.1.C	Observance et adhésion sont imbriquées	101
III.1.D	L' « alliance thérapeutique »	101
III.2	Les facteurs influents l'observance	102
III.2.A	Facteurs liés au patient	102
a.	L'âge	102
b.	Facteurs psychologiques	103
c.	Environnement social et culturel	103
d.	Événements extérieurs	103
III.2.B	Facteurs liés à la pathologie	104
a.	Refus de la maladie	104
b.	Perception de la maladie	104
c.	Chronicité	104
d.	Symptomatologie	105
III.2.C	Facteurs liés au médicament	105
a.	Complexité du traitement	105
b.	Effets indésirables	106
c.	Méfiance	106
III.3	Favoriser l'observance	107
III.3.A	Pourquoi l'observance est-elle importante ?	107
a.	Pour le patient	107
b.	Pour la société	107
III.3.B	Education thérapeutique du patient (ETP)	108
a.	Qu'est-ce que l'ETP ?	108
b.	Quelles sont les finalités de l'ETP ?	108
c.	Comment s'intègre l'ETP dans la stratégie thérapeutique ?	110
d.	Les nouvelles missions du pharmacien, loi HPST	110
III.3.C	Entretien pharmaceutique : rôle du pharmacien d'officine	112
a.	Principe	112

b. Supports	114
c. Préparation de l'entretien	114
d. Déroulement de l'entretien	119
e. Conclusion de l'entretien et suivi de l'accompagnement	124
III.3.D Clinique des anticoagulants (CAC)	125
a. Historique	125
b. Le concept de CAC	126
c. Un intérêt majeur pour le suivi de la population âgée ?	128
III.3.E Automesure de l'INR	129
a. Définition	130
b. Fonctionnement, exemple du CoaguChek [®] XS	131
c. Rythme des mesures de l'INR	132
d. Prise en charge et conditions d'utilisation [110] [111]	132

CONCLUSION **135**

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABREVIATIONS

ACFA	Arythmie par Fibrillation Auriculaire
ADP	Adénosine Di-Phosphate
AGGIR	Autonomie Gérologie Groupes Iso-Ressources
AINS	Anti-Inflammatoire Non Steroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulants Oraux Directs
APA	Allocation Personnalisée d'Autonomie
ARA II	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
AT	Antithrombine
ATCD	Antécédents
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti-Vitamine K
BNP	Peptide Natriurétique de type B
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CAC	Clinique des Anticoagulants
CHBJ	Centre Hospitalier Bertinot Juel
Clcr	Clairance de la créatinine
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Code de la Santé Publique
CYP	Cytochrome P
Da	Dalton
DCI	Dénomination Commune Internationale
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DREES	Direction de la recherche des Etudes et Evaluation et Statistiques
ECG	Electrocardiogramme
EMIR	Effets Indésirables Médicamenteux : Incidence et Risque
ENEIS	Enquête Nationale sur les Effets Indésirables
EP	Embolie Pulmonaire
ETP	Education Thérapeutique du Patient

ETV	Evènements Thromboemboliques Veineux
FA	Fibrillation Atriale
FP4	Facteur 4 Plaquettaire
FT	Facteur Tissulaire
GIR	Groupes Iso-Ressources
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
HPST	Hôpital, Patients, Santé et Territoires
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
IC	Insuffisance Cardiaque
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INR	International Normalized Ratio
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IP	Intervention Pharmaceutique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intra-Veineuse
Min	Minute
ml	Millilitre
MPI	Médicaments Potentiellement Inappropriés
MTEV	Maladie Thromboembolique Veineuse
OAP	Œdème Aigu du Poumon
OG	Oreillette Gauche
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDF	Produits de Dégradations de la Fibrine
P-gp	Glycoprotéine P
PM	Poids Moléculaire
PMI	Prescription Médicamenteuse Inappropriée
PS	Pentasaccharide
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit

SC	Sous-Cutané
SFC	Société Française de Cardiologie
SFGG	Société Française de Gériatrie et Gérontologie
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SMR	Service Médical Rendu
SNIIRAM	Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie
TCA	Temps de Céphaline Activé
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TIH	Thrombopénie Induite par Héparine
TP	Taux de Prothrombine
TQ	Temps de Quick
TV	Thrombose Veineuse
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
t-PA	Activateur Tissulaire du Plasminogène
UI	Unité Internationale

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1	L'hémostase.....	page 3
Figure 2	Cascade de la coagulation.....	page 6
Figure 3	Les inhibiteurs de la coagulation.....	page 8
Figure 4	Schéma simplifié de la fibrinolyse.....	page 9
Figure 5	Activité des héparines en fonction de leur masse moléculaire.....	page 11
Figure 6	Triade de Virchow.....	page 31
Figure 7	Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par AOD ou AVK (Source : SNIIRAM, France entière, données Tous régimes).....	page 44
Figure 8	Intrication entre iatrogénie médicamenteuse et syndromes gériatriques.....	page 71
Figure 9	Projection du nombre de personnes âgées dépendantes bénéficiaires de l'APA à l'horizon 2040, selon l'hypothèse d'évolution de la prévalence de la dépendance (en millions).....	page 73
Figure 10	Proportion de bénéficiaires de l'APA par GIR selon l'âge.....	page
Figure 11	La fonction rénale.....	page 83
Figure 12	Relation entre la consommation médicamenteuse et le nombre de maladies.....	page 87
Figure 13	Dépenses individuelles moyennes en pharmacie.....	page 88
Figure 14	Plainte chronique autour du sommeil chez un patient âgé.....	page 90
Figure 15	Logistique de la CAC au CHU de Toulouse.....	page 135
Tableau 1	Demi-vie et délai d'action des AVK.....	page 19
Tableau 2	Demi-vie du dabigatran chez les sujets sains et chez les sujets ayant une fonction rénale altérée.....	page 22
Tableau 3	Règles d'arrêt du dabigatran en cas de chirurgie ou actes invasifs programmés.....	page 27
Tableau 4	Indications des héparines.....	page 27
Tableau 5	Indications des AVK et des AOD.....	page 39
Tableau 6	INR cible en fonction de l'indication et des caractéristiques du patient.....	page 40
Tableau 7	Indications des AOD.....	page 41
Tableau 8	Adaptation posologique des AVK et AOD en fonction de l'âge, du poids et des fonctions rénale et hépatique du patient.....	page 42

Tableau 9	Effectif des patients traités par anticoagulants oraux durant le 3 ^{ème} trimestre 2013 (Source : SNIIRAM, France entière, données Tous régimes).....	page 42
Tableau 10	Caractéristiques principales des deux TIH.....	page 49
Tableau 11	Modalités de surveillance plaquettaire lors d'un traitement par HBPM, Recommandations AFSSAPS 2009.....	page 52
Tableau 12	Principales caractéristiques pharmacologiques des AVK utiles pour la pratique.....	page 56
Tableau 13	Principales caractéristiques pharmacologiques des AOD utiles pour la pratique.....	page 58
Tableau 14	Pyramide des âges de 2007 à 2060.....	page 66
Tableau 15	Evolution de la population de la France métropolitaine de 1960 à 2060 (scénario central de projection).....	page 66
Tableau 16	Comparaison de la formule de Cockcroft-Gault et MDRD simplifiée.	page 82
Tableau 17	Modifications pharmacocinétiques avec l'âge et leurs Conséquences.....	page 83
Tableau 18	Situations à risques, conseils et actions correctives dans le cadre d'un traitement anticoagulant.....	page 124
Tableau 19	Rythme des mesures de l'INR dans le cadre de l'utilisation d'un dispositif d'automesure.....	page 132
Tableau 20	Prise en charge et conditions d'utilisation d'un dispositif d'automesure.....	page 133

INTRODUCTION

L'histoire des anticoagulants commence au début du 20^{ème} siècle (nous limiterons notre travail aux anticoagulants pour lesquels l'ANSM a récemment fait un état des lieux et préconisé une surveillance renforcée, c'est-à-dire, les héparines, le fondaparinux, les antivitamines K et anticoagulants oraux directs). En 1916, J.Mc Lean, alors étudiant en médecine à Baltimore, constate une activité anticoagulante dans des extraits de foie canin. Un an plus tard, le terme héparine, issu du grec *hêpar* qui signifie foie, est proposé par W.H Howell, directeur des travaux de recherches de Mc Lean. Il faudra attendre 1936 pour obtenir la première héparine purifiée. Et ce n'est qu'en 1980 que l'existence du pentasaccharide permettant l'action anticoagulante est découverte. L'héparine calcique, héparine non fractionnée (HNF) sera la première à obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM nationale le 20 juin 1986). Parallèlement à ça, en 1921, F.W Schofield, vétérinaire canadien, met en lien la survenue d'hémorragies décimant du bétail avec leur consommation de trèfle doux (*Melilotus alba*) avarié. Ce dernier contient une substance extraite de la « coumarou » (fève tonka) qui lui donnera ainsi le nom de « coumarine », qui devient toxique dans le mélilot moisi. C'est ainsi qu'en 1939 cette coumarine toxique, le dicoumarol (4-hydroxycoumarine), est extrait et sert de raticide. Dix ans plus tard, un dérivé sera synthétisé et nommé « warfarin ». La warfarine deviendra le premier antivitamines K à obtenir une AMM (AMM nationale le 2 février 1977). Enfin, la commercialisation des premiers anticoagulants oraux directs, derniers nés des anticoagulants, se fera en 2009. En effet, après l'échec du premier AOD, le mélagatran/ximélagatran (AMM octroyée en 2003 puis abrogée en 2006 en raison de son hépatotoxicité), d'autres ont fait leur apparition dès la fin des années 2000 : le dabigatran, le rivaroxaban (AMM européennes en 2008) et l'apixaban (AMM européenne en 2011).

Aujourd'hui, les anticoagulants sont des médicaments indispensables pour la prévention et le traitement des pathologies thrombo-emboliques. Le risque majeur associé à leur utilisation est le risque hémorragique.

Les anticoagulants concernent une population de plus en plus large, souvent âgée et fragile. En effet, le risque cardio-vasculaire augmentant avec l'âge, l'exposition aux anticoagulants suit cette hausse: 13,7 % des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2013. L'iatrogénie médicamenteuse, toutes classes thérapeutiques confondues, survient plus fréquemment chez une personne âgée. En effet, polyopathologies,

comorbidités et modifications pharmacocinétiques sont des facteurs de risque propres au sujet âgé favorisant le risque iatrogène. Or, l'iatrogénie des antithrombotiques, liée à leur mode d'action pharmacologique, est majorée dans ces situations. La prise de ces médicaments est en effet la première cause d'accidents iatrogéniques en France, responsables chaque année d'environ 17.300 hospitalisations et 4.000 décès.

Les progrès sanitaires, médicaux et l'avancée en âge des baby-boomers aidant, le vieillissement de la population française ne va cesser de s'accroître dans les années à venir et il apparaît donc que la prise en charge du patient âgé sous traitement anticoagulant devient un enjeu de santé publique.

Après avoir expliqué le mécanisme de l'hémostase, nous présenterons les différents anticoagulants ainsi que les pathologies pour lesquelles ils sont prescrits. Nous nous intéresserons ensuite à une population particulièrement concernée par cette classe thérapeutique, la personne âgée. Nous la définirons d'un point de vue humain mais aussi d'un point de vue médical, dans le but de mettre en avant sa fragilité et de ce fait son exposition accrue à l'iatrogénie médicamenteuse, en particulier celle due aux anticoagulants.

Dans un dernier temps, nous expliquerons l'intérêt de la prise en charge à l'officine d'un sujet âgé sous anticoagulant et le rôle du pharmacien d'officine dans l'optimisation et le bon déroulement de la prise de son traitement.

I. LES ANTICOAGULANTS

I.1 L'hémostase [1] [2]

L'hémostase (Figure 1) est un processus physiologique qui permet la prévention et l'arrêt des hémorragies en cas de lésion de la paroi vasculaire. Elle joue aussi un rôle dans le maintien de la fluidité sanguine par la mise en jeu de systèmes inhibiteurs.

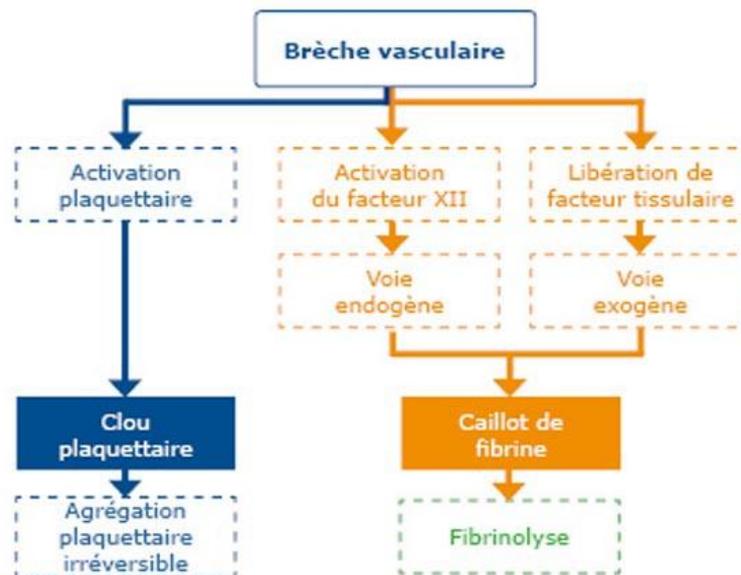


Figure 1 L'hémostase [1]

L'hémostase implique des systèmes cellulaires et plasmatiques dont le fonctionnement doit être coopératif, régulé dans le temps et dans l'espace, afin de maintenir le sang fluide dans les vaisseaux :

- L'hémostase primaire, qui va permettre l'adhésion des plaquettes entre elles au niveau de la lésion et former le clou plaquettaire (ou « thrombus blanc »), destiné à obturer la brèche vasculaire,
- L'hémostase secondaire ou coagulation, correspondant à l'activation des différentes protéines de la coagulation, qui permet la consolidation du premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (« thrombus rouge »),
- La fibrinolyse grâce à laquelle la dissolution du caillot de fibrine s'opère sous l'action de la plasmine, rétablissant ainsi la fluidité sanguine.

L'hémostase primaire et la coagulation sont intriquées ; la fibrinolyse est retardée et se développe lorsque le vaisseau et les tissus blessés sont réparés.

I.1.A L'hémostase primaire

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu. Il fait intervenir l'endothélium et le sous-endothélium du vaisseau, les plaquettes et deux facteurs plasmatiques : le facteur de Willebrand et le fibrinogène.

a. Vasoconstriction du vaisseau

Après une lésion vasculaire, la première réaction de l'organisme est une vasoconstriction localisée (conséquence d'une stimulation réflexe des muscles lisses des artéριοles situées en amont). Elle peut, soit arrêter les hémorragies, soit au moins réduire le flux sanguin en réduisant le calibre du vaisseau lésé. En résulte également une modification des conditions hémodynamiques, favorisant le processus d'hémostase primaire, soit l'interaction entre plaquettes et endothélium.

b. L'adhésion plaquettaire

L'endothélium vasculaire est thromborésistant à l'état basal. Lors d'une lésion vasculaire il y a contact entre les plaquettes et le sous-endothélium, mis à nu par la brèche vasculaire, qui lui est thrombogène en raison de sa composition (collagène, structures microfibrillaires, fibronectine et élastine).

La cellule endothéliale synthétise entre autre l'activateur tissulaire du plasminogène (qui, nous le verrons par la suite, a un rôle dans la fibrinolyse) et une glycoprotéine plasmatique, le facteur de Willebrand. Relargué dans le plasma, sa liaison au collagène sous-endothélial induit sa modification conformationnelle, permettant sa liaison à la glycoprotéine plaquettaire GPIIb. Les plaquettes adhèrent ainsi au sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur de Willebrand.

Cette adhésion déclenche l'activation de la plaquette et le recrutement d'autres plaquettes circulantes. Les plaquettes deviennent alors sphériques et forment des pseudopodes. Les granules plaquettaires se regroupent alors et fusionnent, puis libèrent leur contenu dans le milieu sanguin :

- ✓ Des facteurs pro-agrégants :
 - De l'adénosine di-phosphate (ADP), pro-agrégant,
 - De la sérotonine, neurotransmetteur agent pro-agrégant et vasoconstricteur,

- Du fibrinogène, glycoprotéine synthétisée par le foie, participant à l'adhésion des plaquettes,
- Du thromboxane A2, puissant agent pro-agrégant et vasoconstricteur.
- ✓ Un facteur activant la coagulation plasmatique, le facteur V.

L'activation plaquettaire se traduit également par un remaniement des phospholipides membranaires plaquettaires (les phospholipides anioniques présents dans le feuillet interne de la membrane de la cellule au repos, essentiels au processus de coagulation, sont transportés en surface), ainsi que l'activation du complexe glycoprotéique plaquettaire GPIIb-IIIa de surface.

En même temps, il y a mise en contact de facteur tissulaire (facteur III tissulaire), extérieur au vaisseau, avec les facteurs plasmatiques de la coagulation. C'est le point de départ de la coagulation qui aboutit à la formation précoce de thrombine.

c. La formation d'agrégats plaquettaires

Le complexe GPIIb-IIIa sert de ligand au facteur Willebrand et au fibrinogène. Ces deux protéines permettent, en liant les plaquettes entre elles, la formation d'agrégats plaquettaires. En effet, le complexe GPIIb-IIIa de surface, lors de l'activation plaquettaire subit une modification conformationnelle qui lui permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit les ponts entre les plaquettes créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible).

Les produits sécrétés (ADP, sérotonine), ou formés (thromboxane A2) lors de l'activation des plaquettes ont leurs propres récepteurs spécifiques à la surface des plaquettes : ils se fixent sur les plaquettes qui passent à proximité et les recrutent, amplifiant le processus d'activation plaquettaire.

Ainsi, grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible), constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire.

Cet agrégat plaquettaire, qui arrête provisoirement l'hémorragie, a une demi-vie très courte, d'environ 6 minutes.

I.1.B La coagulation

Le thrombus blanc est fragile, il doit donc être consolidé. Le renforcement du clou plaquettaire, la coagulation, résulte de la transformation du fibrinogène en fibrine, grâce à la

thrombine. En effet, la thrombine, produite au terme des réactions de la coagulation qui se déroulent à la surface des plaquettes, est elle-même un puissant agent pro-agrégant, promoteur de l'accroissement du thrombus plaquettaire. La coagulation, comme l'hémostase primaire met en jeu des cellules et des facteurs plasmatiques.

La cascade de coagulation (Figure 2) fait intervenir deux voies, extrinsèque et intrinsèque, qui mènent à la formation de fibrine.

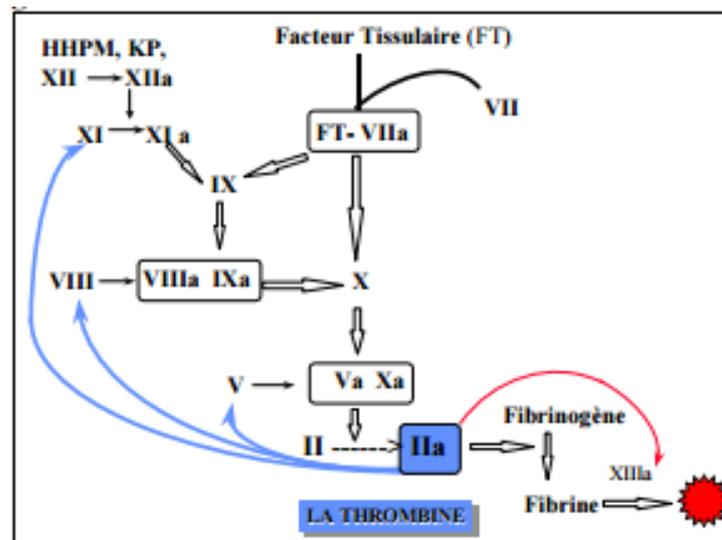


Figure 2 Cascade de la coagulation [2]

Des protéines plasmatiques appelées facteurs de coagulation, permettent cette cascade de la coagulation. Ce sont des pro-enzymes synthétisées par l'hépatocyte. Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs : forme active et non active. Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation. Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques. Il s'agit des facteurs II, VII, IX, X (habituellement désignés par PPSB du nom de leurs initiales : Prothrombine, Proconvertine, facteur antihémophilique B, facteur Stuart) et de certains inhibiteurs : protéine C, protéine S qui interviennent dans l'inhibition de la coagulation en inactivant les facteurs V et VIII. La gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant.

a. Initiation de la coagulation (voie extrinsèque)

Le rôle principal de la voie extrinsèque est de générer très rapidement une grande quantité de thrombine.

Lors d'une brèche vasculaire, le sous-endothélium mis à nu laisse apparaître ses composants dont les fibroblastes qui expriment à leur surface une glycoprotéine transmembranaire, le facteur III tissulaire (FT). Celui-ci se fixe alors sur le facteur VII et l'active. A partir de ce complexe FT/FVIIa, il y a deux voies d'activations possibles:

- si le FT est en excès, le complexe active directement le facteur X (FX)
- si le FT est en faible quantité (ou l'inhibition prépondérante par le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)), le complexe active alors le facteur IX. L'accumulation de FIXa en présence de son cofacteur le facteur VIII (FVIII) activé, de phospholipides et d'ions calcium permettra secondairement l'activation du FX en FXa.

Le complexe FT/FVIIIa permet ainsi une interaction entre voies extrinsèque et intrinsèque.

b. Amplification de la coagulation (voie intrinsèque)

L'initiation de cette voie se fait par contact du sang avec les structures sous-endothéliales.

Cette voie fait intervenir les facteurs contacts : le facteur XII ou facteur Hageman, la prékallitréine et le kininogène de haut poids moléculaire qui se fixent sur les surfaces chargées électronégativement. La fixation du facteur XII sur ce type de surface induit son activation par protéolyse. La prékallitréine transformée en kallitréine par le facteur XIIa amplifie l'activation de cette phase contact en induisant la formation de ce facteur XIIa.

Le facteur XIIa active le facteur XI. Celui-ci active, en présence de calcium, le facteur IX, qui lui-même, complexé avec le facteur VIIIa, active le facteur X. Le facteur X alors activé est généré en quantités importantes ce qui a pour conséquence une forte production de thrombine nécessaire à l'arrêt du saignement. Il est le carrefour entre la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. Le FXa en présence de FVa, de phospholipides des membranes cellulaires, et de calcium, s'appelle le complexe prothrombinase. Le complexe prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).

La thrombine est une enzyme extrêmement puissante dont le principal substrat est le fibrinogène. Outre son action sur le fibrinogène, elle catalyse sa propre formation en favorisant l'activation des facteurs VIII, V et XI. Elle active également le facteur XIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot.

La formation du caillot correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, qui forme des polymères stabilisés par le facteur XIII.

c. Mécanismes de régulation

Pour éviter une activation diffuse de la coagulation et donc un processus pathologique grave, il est important de maintenir un équilibre.

Pour cela, chaque facteur activé à son inhibiteur. On connaît trois systèmes inhibiteurs (Figure 3) : le système de l'antithrombine, le système Protéine C - Protéine S, et le TFPI.

L'antithrombine III (ATIII) inhibe les protéines activées de la coagulation : IIa, IXa, Xa, XIa. Son activité anticoagulante est augmentée de façon importante par l'héparine.

La thrombomoduline, récepteur membranaire, capte la thrombine libre et inhibe ses fonctions coagulantes. D'autre part, ce complexe active la protéine C. La protéine C activée, en présence de son cofacteur, la protéine S circulante dans le sang, inhibe par protéolyse les facteurs Va et VIIIa.

En parallèle, le TFPI inhibe l'activation du facteur X par le complexe FT/FVIIa.

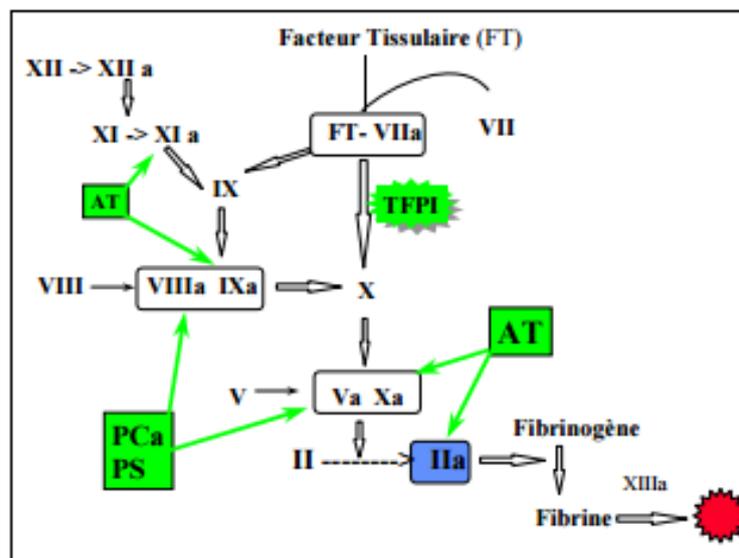


Figure 3 Les inhibiteurs de la coagulation [2]

I.1.C La fibrinolyse

Le caillot hémostatique ne joue qu'un rôle temporaire. Lorsque la structure et la fonction tissulaire sont restaurées par le processus de cicatrisation, il doit disparaître. La fibrinolyse a donc pour but la lyse des caillots de fibrine pour empêcher l'extension du caillot (Figure 4).

Pour cela elle fait intervenir trois facteurs plasmatiques : le plasminogène, la plasmine et l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA).

Le plasminogène, substance inactive circulant dans le plasma et synthétisée par le foie, se transforme en plasmine sous l'influence d'activateurs dont le t-PA (synthétisé de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui le libère sur le site du caillot lors de tout phénomène d'agression) et la pro-urokinase-urokinase (U-PA) (pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales essentiellement activées en urokinase au contact du caillot de fibrine).

La plasmine, enzyme protéolytique très puissante, entraîne la protéolyse du caillot de fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF), mais aussi la destruction du fibrinogène.

Le réseau de fibrine, qui relie les plaquettes entre elles et la paroi vasculaire, est ainsi progressivement dégradé.

Par ailleurs, le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs : inhibiteurs de la plasmine et inhibiteurs des activateurs du plasminogène (PAI-1 essentiellement).

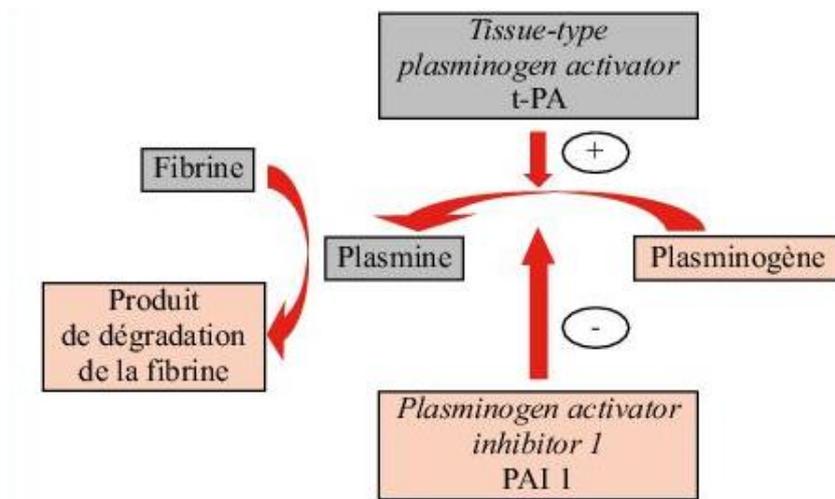


Figure 4 Schéma simplifié de la fibrinolyse [3]

1.2 Mode d'action et pharmacocinétique

Les antithrombotiques agissent à différents niveaux de la cascade de la coagulation, empêchant la formation de fibrine insoluble.

Ils inhibent de deux manières la coagulation :

- ✓ *Indirectement* : les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) et les antagonistes de la vitamine K (AVK).
- ✓ *Directement* : les anticoagulants oraux directs (AOD, inhibition directe de la thrombine et du facteur Xa).

Les anticoagulants diffèrent par ailleurs par leur délai et leur durée d'action :

- ✓ *Une action immédiate et généralement brève* : les HNF, les HBPM, le fondaparinux, et les

AOD.

✓ Une action retardée et prolongée : les AVK (action qui nécessite donc d'avoir recours temporairement à une protection immédiate par une HNF, une HBPM ou le fondaparinux, lors d'une initiation ou d'une reprise de traitement par AVK).

I.2.A Les héparines

Les héparines constituent un véritable standard de l'arsenal antithrombotique. Premiers anticoagulants naturels à avoir été découverts, elles sont utilisées depuis plus de 70 ans. La découverte de l'HNF, le développement des HBPM ou d'autres dérivés de l'héparine, ainsi que la connaissance plus approfondie de ces agents anticoagulants ont nettement fait progresser la prise en charge des patients victimes d'accidents thrombotiques, en améliorant le bénéfice anticoagulant tout en limitant les risques iatrogènes, hémorragiques ou autres.

Les HBPM sont désormais omniprésentes dans cette stratégie, et l'HNF dite « héparine standard » voit son utilisation de plus en plus restreinte à des indications particulièrement limitées. Facilement neutralisable, l'HNF reste l'anticoagulant de choix pour les circulations extracorporelles et chez les patients ayant une insuffisance rénale majeure.

Les héparines sont des molécules mucopolysaccharidiques d'origine naturelle, dont l'activité biologique repose sur une séquence commune de cinq sucres, mais dont la structure est très variable. En effet les héparines sont constituées d'une structure pentasaccharidique associée à une chaîne polysaccharidique plus ou moins longue (Figure 5).

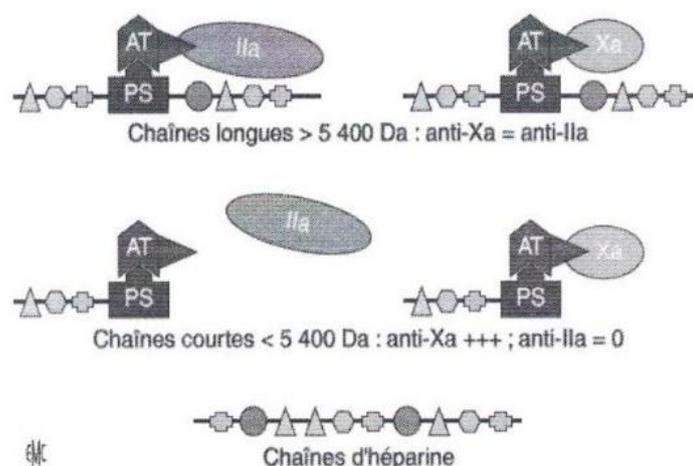


Figure 5 Activité des héparines en fonction de leur masse moléculaire [4]

On les classe comme suit en fonction de leur structure [4]:

- "Héparines standards Non Fractionnées"(HNF) : héparines à chaînes polysaccharidiques

longues. Les chaînes d'héparine ont un poids moléculaire variable entre 3 000 et 30 000 Da, avec un pic entre 12 000 et 15 000 Da.

- "*Héparine de Bas Poids Moléculaire*" (HBPM) : héparines à chaînes polysaccharidiques plus courtes. Leur distribution de poids moléculaire va de 2 000 à 10 000 Da, avec un pic de fréquence à 5 000 Da.

L'héparine régule la cascade de la coagulation en de multiples sites. Il faut distinguer les effets anti-thrombine dépendants et anti-thrombine indépendants.

Le mécanisme d'action anticoagulant des chaînes d'héparine dépend de leur masse moléculaire [4]:

- Les chaînes de masse moléculaire inférieure à 5400 Da ont une activité essentiellement anti-Xa : HBPM. (Annexe 1)

- Les chaînes de masse moléculaire supérieure à 5400 Da ont une activité anti-Xa et anti-IIa : HNF. (Annexe 1)

Ceci explique pourquoi les HBPM ont une activité inhibitrice de la thrombine bien moins importante que celle de l'HNF comme nous l'expliquerons par la suite [5].

a. Héparines standards non fractionnées (HNF)

L'HNF est un complexe de mucopolysaccharides sulfatés extrait de l'intestin de porc ou du poumon du bœuf (les héparines d'origine bovine ne sont plus commercialisées, du fait de la contamination virale potentielle et des problèmes liés aux prions).

L'HNF combine une activité anti-IIa et anti-Xa équivalente. Elle est donc caractérisée par un rapport anti-Xa/anti-IIa égal à 1 [6].

L'action anticoagulante de l'HNF est caractérisée par une potentialisation importante (de l'ordre de 1000 fois) de l'activité anti-thrombinique (AT). L'AT est l'inhibiteur physiologique majeur de la cascade de la coagulation et de la plupart des sérines protéases. Normalement lente, son action inhibitrice devient immédiate en présence d'héparine.

Deux phénomènes sont alors décrits :

- l'établissement d'un véritable pont liant l'héparine simultanément aux sites de lysine de l'AT et à la protéase de la coagulation.
- un changement conformationnel du site actif de l'AT, qui voit son activité inhibitrice potentialisée vis-à-vis de la protéase cible.

Le site actif arginine de l'AT se lie de manière covalente au site actif sérine de la thrombine et

des autres protéases et les inhibe irréversiblement. L'héparine se dissocie alors de ce complexe ternaire et peut-être réutilisée.

La séquence permettant la liaison des chaînes d'héparine à l'AT est constituée d'un enchaînement particulier de cinq sucres formant le pentasaccharide naturel (1700Da). L'AT se lie au site pentasaccharidique avec une haute affinité. En effet leurs chaînes polysaccharidiques étant suffisamment longues, elles peuvent se fixer sur le facteur IIa, et ainsi empêcher la transformation du fibrinogène en fibrine soluble puis insoluble.

D'autres mécanismes interviennent dans de l'HNF : d'une part la libération du facteur 4 plaquettaire (FP4) ou facteur anti-héparine (plus le plasma est riche en plaquettes, moins importante sera l'action de l'héparine), d'autre part la mobilisation du TFPI par l'héparine qui contribue à l'effet anticoagulant indépendamment de l'inhibition de la thrombine [4].

Ces héparines sont des antithrombotiques d'action immédiate.

Il y a deux voies d'administration :

- Intra-veineuse, injection continue avec dose de charge, action immédiate
- Sous-cutanée, injection en 2 ou 3 fois par 24h, diffusion lente avec variation importante de sa biodisponibilité.

Après passage dans la circulation, une partie des molécules d'héparine administrée est neutralisée par de nombreux facteurs (facteur plaquettaire 4, protéines sanguines dont le fibrinogène, système réticulo-endothélial). La biodisponibilité de l'HNF est alors d'environ 30% mais elle est soumise à des variations inter et intra-individuelles qui résultent de plusieurs facteurs :

→ Variation de la demi-vie

→ Variation de l'effet anticoagulant pour une même concentration d'héparine en raison d'une liaison à d'autres protéines que l'ATIII.

Après distribution dans le compartiment plasmatique, l'HNF est inactivée par le système réticulo-endothélial du foie puis majoritairement éliminée par captation cellulaire. Une fraction minoritaire peut être excrétée par les reins sous forme inactivée : aux doses normales d'utilisation, les reins n'interviennent donc pas ou peu dans l'élimination de l'héparine.

L'HNF est disponible sous la forme de sel de sodium ou de sel de calcium. Après injection sous-cutanée, l'activité anticoagulante serait plus faible avec les sels de calcium et l'incidence

des ecchymoses aussi.

- Héparine Choay® : **héparine sodique** (5 000 UI/1ml ; 25 000 UI/5ml)

Injectée par voie intraveineuse, l'action de l'héparine est immédiate.

Administrée en injection continue avec seringue électrique, la demi-vie plasmatique de l'héparine est dose-dépendante et est de l'ordre de 60 à 120 minutes chez le sujet normal. (4)

- Calciparine® : **héparine calcique** (5 000 UI/0,2 ml ; 7 500 UI/0,3 ml ; 12 500 UI/0,5 ml ; 20 000 UI/0,8 ml)

Injectée par voie sous-cutanée, la solution concentrée d'héparine calcique diffuse lentement dans la circulation sanguine.

Administrée par voie sous-cutanée à dose efficace en deux ou trois injections par 24 heures, l'activité de l'héparine apparaît après un délai de l'ordre de 30 à 60 minutes, atteint un taux maximum entre 120 et 150 minutes et disparaît après une durée de 8 à 14 heures selon les sujets. La demi-vie apparente est de 4 heures environ [6].

b. Héparines de bas poids moléculaires (HBPM)

Les HBPM sont obtenues à partir d'HNF (par dépolymérisation chimique ou digestion enzymatique des chaînes d'HNF issues des muqueuses porcines). Leur poids moléculaire varie de 2 000 à 10 000 Da, avec un pic à 5 000 Da.

Comme pour l'HNF, environ un tiers à un quart des molécules constitutives des HBPM contient la séquence pentasaccharidique nécessaire à la liaison à l'AT et permettant de potentialiser plusieurs centaines de fois l'action inhibitrice de cette dernière vis-à-vis du facteur Xa. Cependant, la fragmentation des chaînes peut intéresser la séquence qui permet la liaison à l'AT, raison pour laquelle l'activité spécifique des HBPM est plus faible que celle des HNF. Les chaînes qui ont un PM > 5 400 Da peuvent catalyser la thrombine (action anti IIa), alors que les chaînes plus légères n'ont qu'une action anti Xa, car il faut une chaîne d'au moins 5 400 Da pour l'action anti IIa. La proportion de chaînes > 5 400 Da est variable selon les différentes HBPM et conditionne les activités anti IIa et anti Xa.

Les HBPM possédant des fragments à forte affinité pour l'AT généralement plus court, n'interagissent que peu avec la thrombine. De ce fait, elles sont caractérisées par un rapport activité anti-Xa/anti-IIa toujours supérieur à 1, mais variant selon les molécules (rapport de 2 à 4 selon les molécules).

Contrairement aux HNF, les HBPM ont une pharmacocinétique différente. Elles ne se lient pas ou peu aux protéines plasmatiques, au F4P, aux cellules endothéliales ou aux macrophages. Leur pharmacocinétique est indépendante de la dose et rend leur effet pharmacologique prévisible et reproductible. Leur élimination est essentiellement rénale. Leur biodisponibilité est alors proche de 100% après administration sous-cutanée justifiant en général une injection quotidienne en prophylaxie et biquotidienne en curatif [4].

Quatre molécules sont commercialisées sous cinq noms de spécialités différentes :

Fraxiparine® : **nadroparine calcique** (0,3 ml ; 0,6 ml ; 0,8 ml ; 1 ml)

Fraxodi® : **nadroparine calcique** (0,6 ml ; 0,8 ml ; 1 ml)

Fragmine® : **daltéparine** (2 500 UI anti-Xa/0,2 ml ; 5 000 UI anti-Xa/0,2 ml ; 7 500 UI anti-Xa/0,75 ml ; 10 000 UI anti-Xa/1 ml)

Lovenox® : **enoxaparine** (2000 UI anti-Xa/0,2 ml ; 4000 UI anti-Xa/0,4 ml ; 6000 UI anti-Xa/0,6 ml ; 8000 UI anti-Xa/0,8 ml ; 10000 UI anti-Xa/1 ml)

Innohep® : **tinzaparine** (2 500 UI anti-Xa/0,25 ml ; 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml ; 4 500 UI anti-Xa/0,45 ml ; 10 000 UI anti-Xa/0,5 ml ; 14 000 UI anti-Xa/0,7 ml ; 18 000 UI anti-Xa/0,9 ml)

Lors de la mise en place d'un traitement par HBPM, quatre points sont à analyser pour s'assurer de son bon fonctionnement :

- l'héparine utilisée (1 ou 2 injections)
- cadre préventif ou curatif (1 ou 2 injections)
- prescription en UI (toutes les héparines n'étant pas à la même concentration, la prescription doit être rédigée en UI)
- poids du patient (dosage de l'héparine)

Ainsi selon le patient, l'objectif du traitement et l'héparine utilisée, 1 ou 2 injections seront nécessaires à un dosage plus ou moins élevé (Annexes 2 et 3) [6] [7].

- Fraxiparine®, Fraxodi® : **nadroparine calcique**

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100% ; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure si la nadroparine est administrée en deux injections par jour. Ce pic est décalé entre la 4^{ème} et la 6^{ème} heure si la nadroparine est administrée en une injection par jour.

Le métabolisme s'effectue essentiellement au niveau hépatique.

Après injection, la demi-vie de l'activité anti Xa est supérieure pour les HBPM comparativement aux HNF. Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures. Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les HBPM.

L'élimination s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée, *ce qui se traduit par une augmentation de l'imprégnation en nadroparine chez les patients ayant une insuffisance rénale* [6].

- Fragmine® : **daltéparine**

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100% ; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure si la daltéparine est administrée en 2 injections par jour. Ce pic est décalé entre la 4^{ème} et la 6^{ème} heure si la daltéparine est administrée en une injection par jour.

Le métabolisme s'effectue essentiellement au niveau hépatique.

Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie de l'activité anti-Xa est supérieure pour les HBPM, comparativement aux HNF. Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures. Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les HBPM.

L'élimination s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée, *ce qui se traduit par une augmentation de l'imprégnation en daltéparine chez les patients ayant une insuffisance rénale* [6].

- Lovenox® : **enoxaparine**

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100% ; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure.

Après administration sous-cutanée, l'activité anti-IIa plasmatique est environ 10 fois plus faible que l'activité anti-Xa. L'activité anti-IIa maximale moyenne est observée environ 3 à 4 heures après l'injection sous-cutanée.

Le métabolisme s'effectue essentiellement au niveau hépatique.

Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie apparente d'élimination de l'activité anti-Xa est supérieure pour les HBPM comparativement aux HNF. L'élimination de l'énoxaparine apparaît monophasique après une demi-vie d'environ 4 heures après administration unique et jusqu'à environ 7 heures après administration répétée par voie sous-cutanée. Quant à

l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les HBPM.

L'élimination de l'énoxaparine et de ses métabolites s'effectue par voie rénale (mécanisme non saturable) et par voie biliaire, *ce qui se traduit par une augmentation de l'imprégnation en énoxaparine chez les patients ayant une insuffisance rénale*. La clairance rénale en forme de fragments possédant une activité anti-Xa représente environ 10% de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des produits actifs et inactif, 40% de la dose [6].

- Innohep® : **tinzaparine**

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100% ; l'activité plasmatique maximale est observée vers la 4^{ème} heure.

Le métabolisme s'effectue essentiellement au niveau hépatique.

Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est supérieure pour les HBPM, comparativement aux HNF. Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures. Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les HBPM.

L'élimination s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée, *ce qui se traduit par une augmentation de l'imprégnation en tinzaparine chez les patients ayant une insuffisance rénale*.

⇒ Chez le sujet âgé, la fonction rénale étant physiologiquement diminuée (nous le verrons dans la suite de ce travail), l'élimination d'une HBPM est ralentie. Cette modification n'a pas d'influence sur les doses et le rythme des injections en traitement préventif tant que la fonction rénale de ces patients reste dans des limites acceptables, c'est-à-dire faiblement altérée (Clcr > 50 ml/min).

Il est ainsi indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockcroft et Gault avant l'instauration d'un traitement par HBPM [6].

I.2.B Autre agent antithrombotique : le fondaparinux

Arixtra® : **fondaparinux sodique**

Le fondaparinux est un pentasaccharide composé de cinq unités de sucre, inhibiteur synthétique et sélectif du facteur Xa qui s'administre sous forme injectable par voie sous-

cutanée. L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du facteur Xa par l'antithrombine. En se liant sélectivement à l'antithrombine, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois), l'inhibition naturelle du facteur Xa par l'antithrombine. L'inhibition du facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus.

En revanche, le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (facteur IIa) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

La demi-vie d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés.

64 à 77% du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée. Compte tenu de la possible altération de la fonction rénale liée à l'âge, la capacité à éliminer le fondaparinux peut être réduite chez les sujets âgés.

Comparée aux patients ayant une fonction rénale normale ($\text{Clcr} > 80 \text{ ml/min}$), la clairance plasmatique est 1.2 à 1.4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ($50 < \text{Clcr} < 80 \text{ ml/min}$), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min}$), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29h et 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères [6].

Pour résumer :

- Si $\text{Clcr} < 50 \text{ ml/min}$: Arixtra® contre-indiqué et HBPM déconseillées (curatif)
- Si $\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$: HBPM (curatif) et Arixtra® contre-indiqués, HBPM déconseillées (préventif).

I.2.C Les antivitamines K (AVK)

Les AVK sont au nombre de quatre, répartis en deux classes [6]:

- Dérivés de l'indanedione : Previscan® : **fluindione 20mg**
- Coumariniques : Sintrom® : **acénocoumarol 4mg**, Mini-sintrom® : **acénocoumarol 1mg**, Coumadine® : **warfarine 2 et 5mg**

Ils agissent au niveau de l'hépatocyte en inhibant la vitamine K époxyde-réductase, enzyme

qui permet à la vitamine K de passer d'un état inactivé à un état activé.

La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteur II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus gamma-carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions. Cette gamma-carboxylation a un effet significatif sur l'interaction entre les facteurs de coagulation mentionnés précédemment et les ions calcium.

Ainsi, les AVK ont ainsi un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation vitamine K dépendant : facteurs II, VII, IX, X, ainsi que de deux inhibiteurs physiologiques (protéines C et S). Cela perturbe la cascade de coagulation et freine la formation du caillot de fibrine.

De par ce mécanisme d'action indirecte, les AVK présentent un délai d'efficacité de 36 à 72 heures. Ils ne constituent donc pas un traitement d'urgence. (Tableau 1)

La demi-vie des facteurs de coagulation vitamine K dépendant varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2 ou 4 jours (facteur X, II). Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. C'est pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours.

Après arrêt de l'AVK, l'action anticoagulante persiste environ 4 jours, la vitesse de correction étant fonction des capacités de synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendant et de la demi-vie de l'AVK.

Tableau 1 Demi-vie et délai d'action des AVK [8]

DCI	Nom commercial	Demi-vie	Délai d'action
Acénocoumarol	Sintrom® 4mg	8 heures	18-24 heures
Acénocoumarol	Mini-Sintrom® 1mg	8 heures	18-24 heures
Fluindione	Previscan® 20mg	31 heures	24-48 heures
Warfarine	Coumadine® 2 ou 5mg	35-45 heures	36 heures

- Previscan® : **fluindione 20mg**

La fluindione est absorbée rapidement par le tube digestif. Dans le plasma, elle est fortement liée à l'albumine (à 97%). Seule la fraction libre est active et métabolisée.

Le pourcentage de la forme libre peut-être accru et le métabolisme hépatique peut-être accéléré par induction enzymatique.

La demi-vie de la fluindione est de l'ordre de 31 heures. L'élimination est urinaire, sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé [6].

- Sintrom® : **acénocoumarol 4mg** ; Mini-sintrom® : **acénocoumarol 1mg**

L'acénocoumarol, mélange racémique des énantiomères R(+) et S(-), est rapidement absorbé par voie orale, et au moins 60% de la dose est biodisponible dans le compartiment systémique. Le pic de concentration plasmatique de $0.3 \mu\text{g/ml} \pm 0.05$ est atteint dans les 2 à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 10mg.

Les pics de concentration plasmatique et les aires sous la courbe sont proportionnels à la dose lorsqu'elle est située dans l'intervalle de dose 8-16mg.

Les concentrations plasmatiques interindividuelles présentent une telle variabilité qu'aucune corrélation ne peut-être établie entre la dose, les concentrations plasmatiques d'acénocoumarol et le niveau apparent de prothrombine.

L'acénocoumarol est largement métabolisé en quatre métabolites dont la formation est majoritairement catalysée par le cytochrome P450 2C9. Les autres enzymes impliquées dans le métabolisme sont les cytochromes 1A2 et 2C19. La variabilité génétique liée au cytochrome 2C9 participe à 14% de la variabilité interindividuelle de la réponse pharmacodynamique de l'acénocoumarol.

L'acénocoumarol est éliminé du plasma avec une demi-vie de 8 à 11 heures. Seule environ 0.2% de la dose est excrété sous forme inchangée dans l'urine. L'excrétion cumulée en une semaine des métabolites et de l'acénocoumarol conduit à une élimination de 60% de la dose dans l'urine et 29% dans les fèces.

Dans une étude, les concentrations plasmatiques de l'acénocoumarol, produisant un niveau donné de prothrombine, paraissent plus élevées chez les patients âgés de plus de 70 ans que chez les patients plus jeunes, bien que les doses administrées ne soient pas plus importantes [6].

- Coumadine® : **warfarine 2 et 5mg**

La warfarine est absorbée rapidement par le tube digestif. Dans le plasma, elle est fortement liée à l'albumine (à 97%). Seule la fraction libre est active et métabolisée.

Le pourcentage de la forme libre peut-être accru et le métabolisme hépatique peut-être accéléré par induction enzymatique.

La demi-vie de la warfarine est de l'ordre de 35 à 45 heures. L'élimination est urinaire, sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé [6].

I.2.D Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Ces anticoagulants agissent aussi sur la cascade de coagulation mais, contrairement aux AVK (qui inhibent indirectement quatre facteurs), les AOD vont être sélectifs d'un seul facteur de la coagulation.

Ils sont au nombre de trois, répartis en deux classes [6]:

- Inhibiteur direct du facteur Xa : Xarelto®, **rivaroxaban 10,15 et 20mg** et Eliquis®, **apixaban 2,5 et 5mg**
- Inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa) : Pradaxa®, **dabigatran 75, 110 et 150mg**
- Pradaxa® : **dabigatran 75, 110 et 150mg**

Le dabigatran étexilate, substrat de la glycoprotéine P, est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration par voie orale, le dabigatran étexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie. Le dabigatran est alors un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine et est la principale substance active plasmatique. Le dabigatran inhibe la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine (facteur IIa) et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Après administration orale, la conversion du dabigatran étexilate en dabigatran (forme active dans le plasma) constitue la principale réaction métabolique. La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6.5% après administration orale de Pradaxa®. Chez des volontaires sains, le profil pharmacocinétique plasmatique du dabigatran se caractérise par une augmentation rapide de la concentration plasmatique avec une concentration maximale atteinte de 0.5 à 2 heures après la prise.

La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran étexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

En revanche, la biodisponibilité orale peut être augmentée de 75% lorsque l'on ouvre l'enveloppe de la gélule pour administrer Pradaxa® sous forme de granules au lieu de la gélule

entière. Ainsi les gélules de Pradaxa® doivent toujours être intactes lors de l'administration afin d'éviter une biodisponibilité involontairement accrue du dabigatran étexilate et donc un risque hémorragique accru.

La demi-vie terminale moyenne est de 11 heures chez des sujets sains. Après administration de doses multiples, une demi-vie terminale d'environ 12 à 14 heures a été observée. La demi-vie est indépendante de la dose.

Le dabigatran est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée.

Dans des études de phase I, l'exposition au dabigatran après administration orale de Pradaxa est environ 2.7 fois plus élevée chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50ml/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale. Chez un petit nombre de volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr 10-30ml/min), l'exposition au dabigatran a été environ 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que dans une population de sujets sans insuffisance rénale [6].

Comme le montre le tableau suivant (Tableau 2), la demi-vie est donc prolongée en cas de trouble de la fonction rénale :

Tableau 2 Demi-vie du dabigatran chez les sujets sains et chez les sujets ayant une fonction rénale altérée [9]

Taux de filtration glomérulaire (Clcr) [ml/min]	Demi-vie moyenne [h]
≥ 80	13.4
≥ 50 - < 80	15.3
≥ 30 - < 50	18.4
≤ 30	27.2

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) précise désormais (octobre 2011) que la fonction rénale devra être évaluée avant de débiter un traitement par dabigatran étexilate afin de repérer les patients ayant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min).

Désormais, il est également que la fonction rénale doit être évaluée au moins 1 fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques pouvant être à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale comme en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou en association avec certains médicaments.

D'autre part, l'effet de l'âge sur l'exposition au dabigatran a été confirmé dans l'étude RE-LY mettant en évidence une concentration résiduelle supérieure d'environ 31% chez les sujets de 75 ans ou plus et un taux résiduel inférieur de 22% environ chez les sujets de moins de 65 ans par rapport aux sujets de 65 à 75 ans [6].

- **Xarelto® : rivaroxaban 10,15 et 20mg**

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de la coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine libre (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'est démontré.

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et sa biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 10mg et le comprimé de 2.5mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'Homme est élevé, environ 92 à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Malgré cette forte liaison, les poids extrêmes (< 50kg ou >120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (< 25%).

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

La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP 3A4, le CYP 2J2 et des mécanismes indépendants des cytochromes.

L'élimination du rivaroxaban, hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 chez les personnes âgées.

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale [6].

- **Eliquis® : apixaban 2,5 et 5mg**

L'apixaban, substrat de la glycoprotéine P, est un inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. L'apixaban ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité antithrombotique. L'apixaban inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase. L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation

plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, l'apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. L'efficacité antithrombotique de l'apixaban dans la prévention des thromboses veineuses et artérielles à des doses préservant une hémostasie a été démontrée dans des études précliniques menées sur des modèles animaux.

La biodisponibilité absolue de l'apixaban est d'environ 50% pour des doses allant jusqu'à 10mg. L'apixaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales sont obtenues 3 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'air sous la courbe ou la concentration maximale de l'apixaban à une dose de 10mg. L'apixaban peut donc être pris pendant ou en dehors des repas.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87% chez l'homme.

Les voies d'élimination de l'apixaban sont multiples. Environ 25% de la dose administrée chez l'homme est retrouvée sous forme de métabolites, la majorité étant retrouvée dans les selles. L'excrétion rénale compte pour environ 27% de la clairance totale. Une contribution supplémentaire des excrétions biliaires et intestinales directes ont été observées respectivement dans les études cliniques et non cliniques.

La demi-vie est d'environ 12 heures [6].

I.3 Modalités de passage d'une classe à l'autre [10]

I.3.A Relais héparine - AVK

Lors d'un événement thromboembolique ponctuel, le traitement initial repose généralement sur l'usage d'une héparine ou du fondaparinux, dont l'action est immédiate.

En raison du temps de latence d'action de 2 à 3 jours des AVK, ces derniers inhibent indirectement la synthèse de plusieurs facteurs de coagulation vitamine K dépendants, ils ne sont pas adaptés au traitement d'urgence. Lorsque le diagnostic est confirmé, et si aucune contre-indication n'existe, un relais par AVK est peut être proposé, permettant de se passer de la voie parentérale qui n'est généralement pas adaptée à un traitement long.

L'ANSM préconise une introduction de l'AVK entre le premier et le deuxième jour de traitement par héparine. L'AVK ayant un délai d'action long, l'héparine est continuée à dose inchangée pendant au minimum 5 jours et au maximum 10 jours et ne sera arrêtée que lorsque deux INR consécutifs faits à 24 heures d'intervalle seront supérieurs à 2, ce qui signifie une efficacité anticoagulante suffisante de l'AVK. Le relais le plus court possible est

recommandé car l'association AVK/HBPM provoque un cumul des effets indésirables hémorragiques.

Le premier contrôle de l'INR a lieu 48 heures +/- 12 heures après le début du traitement par AVK. Si le patient est hypersensible, l'INR sera déjà dans la zone cible et la dose devra être diminuée.

Les contrôles suivants ont lieu toutes les 24 à 48 heures jusqu'à ce que l'on obtienne deux INR supérieurs à 2. Ils seront ensuite espacés progressivement jusqu'à un contrôle par mois au minimum en traitement chronique.

I.3.B Relais héparine - AOD

Contrairement aux AVK, l'instauration d'un traitement par un AOD ne nécessite pas d'anticoagulation par héparine en attendant leur pleine efficacité car leur délai d'action est plus rapide que celui des AVK.

Si toutefois un relais héparine-AOD doit être fait :

- Le traitement par Pradaxa[®] ou Xarelto[®] commence entre 0 et 2 heures avant la prochaine injection parentérale (HBPM, par ex.) ou au moment de l'arrêt de l'injection parentérale en cas d'administration continue (HNF en IV, par ex.).
- Le traitement par Eliquis[®] commence à l'heure où la prochaine injection parentérale devait être faite (HBPM, par ex.) ou au moment de l'arrêt de l'injection parentérale en cas d'administration continue (HNF en IV, par ex.).

I.3.C Relais AVK - héparine

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, on distingue deux cas de figure en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique lié en particulier au type de chirurgie:

Pas d'arrêt de l'AVK (donc pas de relais par héparinothérapie) :

- chirurgie cutanée,
- chirurgie de la cataracte,
- actes rhumatologiques à faible risque hémorragique,
- certains actes de chirurgie buccodentaire,
- certains actes d'endoscopie digestive.

Dans ces cas précédents, on estime que les saignements sont peu fréquents, de faible intensité et/ou aisément contrôlés.

L'INR doit alors se situer entre 2 et 3 pour que le geste soit réalisable.

L'AVK n'est pas arrêté, mais une surveillance de l'INR et son maintien dans la zone thérapeutique habituelle sont requis. Des gestes locaux d'hémostase peuvent malgré tout s'avérer nécessaires.

Arrêt de l'AVK :

- *Sans relais pré-opératoire par héparinothérapie*, en cas de risque de TEV considéré comme modéré)

Arrêt de l'AVK 24 heures avant le geste, avec un INR inférieur à 1.5 (1.2 en neurochirurgie) au moment de l'intervention.

Reprise de l'AVK dans les 24-48 heures sous couverture éventuelle d'une héparinothérapie à dose curative tant que l'INR est inférieur à 2.

- *Sans relais pré-opératoire par héparinothérapie*, en cas de chirurgie ou acte invasif urgent à risque hémorragique (délai d'intervention ne permettant pas d'atteindre un INR inférieur à 1,5 ou 1,2 en neurochirurgie)

La mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient. La conduite à tenir est alors la suivante :

→ administration recommandée de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP aussi appelés PPSB de type Kaskadil[®] et Octaplex[®])

→ 5 mg de vitamine K + CCP, sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures. Administration par voie entérale privilégiée si possible.

→ INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou de l'acte invasif.

En cas d'INR insuffisamment corrigé, administration d'un complément de CCP adapté à la valeur de l'INR suivant les recommandations du RCP du médicament.

→ INR 6 à 8 heures après l'antagonisation

- *Avec relais pré-opératoire par héparinothérapie*, en cas de risque de MTEV considéré comme élevé ou en cas de présence de valves mécaniques cardiaques)

J-5 : arrêt de l'AVK

J-4 : pas d'AVK, pas d'héparine

J-3 : une injection le soir d'HBPM

J-2 : une injection le soir d'HBPM (+/- le matin suivant l'HBPM utilisée)

J-1 : une injection le matin uniquement, pour limiter le risque hémorragique lors de l'intervention.

L'intervention aura lieu lorsque l'INR est inférieur à 1.5 (1.2 en neurochirurgie).

Reprise de l'AVK dans les 24-48 heures post-opératoire sous couverture éventuelle d'une héparinothérapie à dose curative tant que l'INR est inférieur à 2.

I.3.D Relais AOD - héparine

- *Traitement initial par Pradaxa[®]* :

→ Première injection d'HBPM 12 heures après la dernière prise de Pradaxa[®] dans le cadre d'une prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique.

→ Première injection d'HBPM 24 heures après la dernière prise de Pradaxa[®] dans le cadre de la prévention des AVC/ES lié à la FA, TVP/EPC

Chirurgies ou actes invasifs programmés

Le tableau suivant (Tableau 3) récapitule les règles d'arrêt du traitement :

Tableau 3 Règles d'arrêt du dabigatran en cas de chirurgie ou actes invasifs programmés

Fonction rénale (Clcr en ml/min)	Demi-vie estimée (heures)	Arrêt du Pradaxa [®] avant intervention programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
≥ 80	13	2j avant	24h avant
≥ 50 - < 80	15	2-3j avant	1-2j avant
≥ 30 - < 50	18	4j avant	2-3j avant (> 48h)

Chirurgies ou actes invasifs non programmés

Si une intervention urgente est nécessaire, le traitement par Pradaxa[®] doit être provisoirement arrêté. Il convient de retarder si possible l'intervention au minimum 12h après la dernière dose, sinon le risque hémorragique peut être augmenté et doit être mesuré par rapport à l'urgence de l'intervention.

- *Traitement initial par Xarelto[®]* :

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto[®] aurait dû être prise.

Chirurgies ou actes invasifs programmés

Si une chirurgie ou un acte invasif est requis, le traitement par Xarelto[®] doit être interrompu au moins 24h avant l'intervention si possible, et repose sur l'appréciation clinique du médecin.

Chirurgies ou actes invasifs non programmés

Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

- *Traitement initial par Eliquis[®]* :

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante d'Eliquis[®] aurait dû être prise.

Chirurgies ou actes invasifs programmés

- Si risque hémorragique faible (interventions pour lesquelles toute hémorragie susceptible de survenir doit être minime, de localisation non critique ou facilement contrôlée) : arrêt d'Eliquis[®] 24h avant l'intervention.
- Si risque hémorragique modéré/élevé (interventions pour lesquelles la probabilité d'une hémorragie cliniquement significative ne peut pas être exclue ou pour lesquelles le risque hémorragique serait inacceptable) : arrêt d'Eliquis[®] 48h avant l'intervention.

Chirurgies ou actes invasifs non programmés

Si cette intervention ne peut pas être retardée, des précautions doivent être prises en tenant compte de l'augmentation du risque hémorragique. Ce risque hémorragique doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention.

Que ce soit dans le cadre d'une intervention programmée ou non, une reprise du NACO dès que possible est recommandée si la situation clinique le permet et si une hémostase adéquate a été établie.

Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine sera ou non réalisé suivant l'importance du risque thrombotique individuel. Du fait de l'action très rapide des nouveaux anticoagulants, il ne doit y avoir aucun chevauchement entre les traitements par héparine (quelle que soit la dose) et par nouvel anticoagulant.

I.3.E Relais AVK – AOD

Dans quels cas faire ce relais ?

- INR instable
- Problème logistique pour surveiller l'INR
- Antécédents d'hémorragies cérébrales sous AVK
- Traitement(s) concomitant responsable de fluctuations importantes de l'INR

Arrêt de l'AVK avant d'instaurer l'AOD

Il n'y a pas de temps de latence entre l'arrêt de l'AVK et la prise de l'AOD. Suivant l'AOD prescrit, arrêt de l'AVK dès que l'INR est inférieur à un certain seuil :

- *Relais par Xarelto[®]* :

→ INR \leq 3 chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, ou en cas de fibrillation auriculaire

→ INR \leq 2.5 dans le contexte de TVP et EP et dans le cadre de la prévention des récurrences sous formes de TVP et d'EP.

Lors du passage des AVK à Xarelto[®], les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto[®]. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto[®] et ne doit donc pas être utilisé.

- *Relais par Pradaxa[®]* : INR $<$ 2
- *Relais par Eliquis[®]* : INR $<$ 2

Ces relais ne nécessitent pas de contrôle d'INR ensuite.

I.3.F Relais AOD – AVK

- *Traitement initial par Pradaxa[®]* :

Débuter l'AVK avant l'arrêt du Pradaxa[®]

L'initiation du traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la Clcr :

→ Clcr \geq 50ml/min, débuter l'AVK 3 jours avant l'arrêt du Pradaxa[®]

→ $30 \leq$ Clcr $<$ 50ml/min, débuter l'AVK 2 jours avant l'arrêt du Pradaxa[®]

Une fois le traitement par Pradaxa[®] interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues 48 heures au moins après la dernière dose de Pradaxa[®].

- *Traitement initial par Xarelto[®]* :

Administration conjointe AVK/Xarelto[®] jusqu'à un INR \geq 2

Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto[®] et l'AVK, l'INR doit être mesuré après 48 heures de co-administration et avant la prise suivante de Xarelto[®]. Une fois le traitement par Xarelto[®] interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues que 24 heures au moins après la dernière dose de Xarelto[®].

- *Traitement initial par Eliquis[®]* :

Administration conjointe AVK/Eliquis[®] jusqu'à un INR \geq 2

Le traitement par Eliquis[®] doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Eliquis[®] et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis[®]. La co-administration d'Eliquis[®] et de l'AVK se poursuit jusqu'à ce que l'INR soit \geq 2.

I.4 Indications et posologies

Les anticoagulants sont indispensables dans toutes les situations de thrombose ou de risque de thrombose. Cette thrombose peut affecter :

- Une veine : thrombose veineuse profonde, et sa complication grave l'embolie pulmonaire dans laquelle le thrombus migre jusque dans l'artère pulmonaire.
- Une artère : principalement au niveau cérébral (accident vasculaire cérébral ischémique, parfois en lien avec un trouble du rythme comme la fibrillation auriculaire) ou myocardique (angor, infarctus du myocarde...)

I.4.A Principales pathologies concernées [11]

Les anticoagulants que nous traitons sont administrés dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses, ainsi qu'en pathologie artérielle.

a. La thrombose veineuse profonde (TVP)

La TVP correspond à l'oblitération du flux sanguin d'une veine profonde par un caillot sanguin (thrombus). C'est l'une des deux manifestations de la maladie thrombo-embolique veineuse

(MTEV), l'autre étant la complication immédiate de la TVP : l'embolie pulmonaire.

Trois éléments induisent la formation d'une TVP : la triade de Virchow (Figure 6) qui doit son nom au célèbre médecin et homme politique allemand Rudolf Virchow. Ce dernier a en effet découvert le mécanisme impliqué dans la survenue d'une thrombose et propose le terme de thrombose « triade de Virchow 1858 ». Les trois facteurs en question sont la lésion pariétale, l'anomalie du flux sanguin et l'hypercoagulabilité.

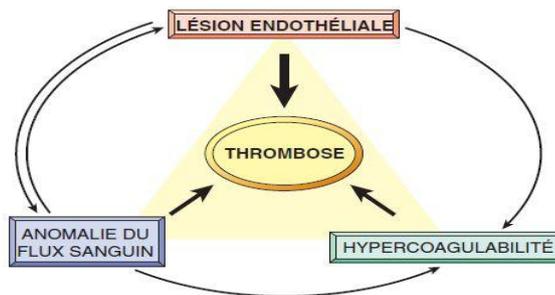


Figure 6 Triade de Virchow [12]

- La lésion pariétale, plus précisément l'altération de l'endothélium veineux (couche la plus interne des vaisseaux sanguins qui permet le contact entre le sang et la matrice extracellulaire sous-endothéliale), peut survenir suite à un traumatisme physique (contusion vasculaire : chirurgie, cathéter veineux central), être due à une insuffisance veineuse chronique ou à l'âge avancé et l'obésité. Elle peut également survenir sous l'effet de facteurs biologiques ou infectieux.
- L'anomalie du flux sanguin, c'est-à-dire la stase veineuse. Dans ce cas, le sang dans les veines ne remonte pas normalement vers le cœur. Cette stase est favorisée par l'alitement ou l'immobilisation prolongée, l'insuffisance cardiaque décompensée, les compressions extrinsèques liées à la présence d'adénopathies ou d'un cancer thoraco-abdominal ou pelvien.
- L'hypercoagulabilité, c'est-à-dire l'activation des facteurs de coagulation, favorisée par les traumatismes, l'accouchement, la chirurgie, les déficits acquis ou congénitaux en certains facteurs de la coagulation.

Des examens complémentaires sont nécessaires à la confirmation du diagnostic :

- D'une part le dosage des D-dimères plasmatiques (produits de dégradation de la fibrine), qui doivent être supérieurs à 500µg/l,
- D'autre part l'écho-Doppler veineux qui permet l'étude morphologique de la veine. En cas de TVP la veine est incompressible.

Parmi les facteurs de risques on retrouve l'âge, l'obésité, l'insuffisance cardiaque ou insuffisance respiratoire chronique, les fractures (membre inférieur surtout), etc.

La majorité des TVP (anciennement nommées phlébites) siège au membre inférieur (mollets, cuisses, pli de l'aîne). La douleur est variable, allant de la simple pesanteur à la douleur aiguë. Classiquement, elle est associée à un œdème dur et localisé, responsable d'une augmentation du diamètre du mollet. L'examen clinique peut retrouver également une augmentation de la chaleur cutanée, une dilatation du réseau veineux superficiel, et parfois un cordon veineux dur et douloureux. Tous ces signes sont inconstants. Sur le plan général, on retrouve souvent une hyperthermie modérée (38.5°C).

Sous traitement anticoagulant, le caillot se résorbe plus ou moins complètement. Il peut persister une occlusion partielle de la veine.

En l'absence de traitement, la TVP peut évoluer vers une embolie pulmonaire. Le caillot migre vers l'artère pulmonaire en direct des poumons. Environ 30% des TVP s'accompagnent d'une embolie pulmonaire asymptomatique. Inversement, on retrouve une TVP asymptomatique dans la majorité des embolies pulmonaires.

b. L'embolie pulmonaire (EP)

Une embolie pulmonaire est une obstruction partielle ou totale d'une artère pulmonaire par un thrombus.

Le caillot se forme au cours d'une TVP. Il se détache de la paroi veineuse et par contraction du muscle cardiaque, il est propulsé dans les artères pulmonaires de plus en plus fines, où il finit par rester bloqué. La partie lésée du poumon atteint ne peut plus fournir d'oxygène à l'organisme. La gravité de l'EP dépend donc de l'importance de la partie touchée, normalement irriguée par l'artère obstruée, ainsi que de l'état cardiaque ou respiratoire de la personne. A noter qu'une embolie pulmonaire peut être dite « massive », c'est-à-dire que plus de 50% des artères pulmonaires sont obstruées. Elle a des conséquences cardiaques (insuffisance cardiaque) et peut entraîner un arrêt du cœur. Elle est responsable d'une hypoxémie grave (diminution de la quantité d'oxygène dans le sang).

Une EP est évoquée devant toute douleur thoracique ou dyspnée non formellement expliquée. Les symptômes sont le plus souvent soudains :

- Douleur thoracique d'un côté, qui augmente à l'inspiration,

- Des difficultés à respirer (dyspnée) : respiration rapide et courte,
- Parfois une toux et des crachats avec du sang.

Pour un patient donné, la probabilité clinique d'une embolie pulmonaire est estimée à l'aide du score révisé de Genève. Cette estimation est indispensable pour préciser la stratégie diagnostique à adopter et interpréter les résultats des tests diagnostiques.

Les facteurs de risques sont ceux de la TVP et la triade de Virchow en explique la plupart, qu'ils soient permanents ou transitoires.

c. La fibrillation auriculaire (FA)

La fibrillation auriculaire ou atriale, le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque, est définie par une tachycardie irrégulière née de l'oreillette, ayant pour conséquence un rythme cardiaque rapide et irrégulier (tachyarythmie) et la paralysie mécanique des oreillettes source de stase sanguine, de thrombose et d'embolies. Elle est le plus souvent associée à une cardiopathie dont elle aggrave les conséquences. Sa prévalence est de l'ordre de 1 % dans la population générale et augmente rapidement avec l'âge. Près de 70 % des patients en fibrillation ont plus de 75 ans et sa prévalence est supérieure à 10 % chez les personnes de plus de 80 ans (17 % au-delà de 85 ans) [13].

On parle de fibrillation auriculaire :

- paroxystique : durée inférieure à 7 jours (généralement 48h), retour spontané en rythme sinusal,
- persistante : durée de 1 semaine à 1 mois, nécessité d'une cardioconversion pour restaurer le rythme sinusal,
- permanente : de durée supérieure à 1 mois, échec de la régularisation ou décision de laisser en l'état.

Lorsqu'elle est symptomatique (2/3 des patients), la FA se manifeste par des palpitations, une dyspnée, une asthénie, des précordialgies (douleurs thoraciques situées devant le cœur), des lipothymies voire une syncope.

La principale complication est thrombo-embolique : l'AVC. La FA est également une cause majeure d'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante (la FA peut induire à elle seule une insuffisance cardiaque sévère) ou de décompensation d'une cardiopathie jusqu'alors bien tolérée.

d. L'accident vasculaire cérébral (AVC)

Un AVC est dû à une modification de l'irrigation sanguine du cerveau, impliquant le plus souvent une artère cérébrale ou à distribution cérébrale. Il peut être ischémique (infarctus cérébral, accident ischémique transitoire) ou hémorragique (hémorragie cérébrale). Seuls certains AVC ischémiques relèvent d'un traitement anticoagulant.

Les trois causes principales des AVC ischémiques sont :

- L'athérosclérose des artères cervicales,
- L'athérosclérose des artères intracrâniennes ou de l'aorte,
- Les embolies d'origine cardiaque (arythmie par fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, valvulopathie...) et les maladies des petites artères cérébrales responsables des infarctus lacunaires. Elles représentent 2/3 de l'ensemble des accidents ischémiques cérébraux.

Certains infarctus cérébraux restent de cause indéterminée.

Les manifestations cliniques sont variables, souvent associées, et dépendent du territoire artériel touché. Elles sont d'installation brutale :

→ Pour les AVC d'origine carotidienne : troubles visuels, céphalées, hémiplegie brachiofaciale, crurale ou de tout un hémicorps, troubles sensitifs unilatéraux, troubles du langage, anosognosie, troubles de l'orientation spatiale.

→ En cas d'ischémie dans le territoire vertébrobasilaire : troubles moteurs et/ou sensitifs d'un ou plusieurs membres (du même côté ou non), troubles visuels, céphalées, troubles de l'équilibre, dysarthrie, troubles de la déglutition. Le locked-in syndrome témoigne également d'une ischémie vertébrobasilaire.

Les examens complémentaires ont pour but de déterminer la cause et le mécanisme de l'AVC :

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est l'examen de prédilection à réaliser en urgence.
- Scanner cérébral sans injection de produit de contraste, si l'accès en urgence à l'IRM est impossible. Moins performant que l'IRM pour détecter des signes d'ischémie récente, il permet toutefois de visualiser une hémorragie intracrânienne (zone hyperdense).
- Autres examens : électrocardiogramme à la recherche d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, exploration biologique (hémogramme, glycémie, ionogramme sanguin, évaluation

de la fonction rénale, bilan lipidique, coagulation)...

Outre l'âge qui augmente le risque d'AVC, les facteurs de risque des AVC ischémiques sont globalement superposables aux facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète. Egalement le tabac, la sédentarité, la consommation chronique d'alcool, etc.

La qualité de la prise en charge initiale influe considérablement sur le pronostic et l'évolution des AVC. Les séquelles fonctionnelles potentielles des AVC sont nombreuses : troubles de l'équilibre et de la marche, troubles de la déglutition, perturbations des fonctions cognitives...

e. L'infarctus du myocarde (IDM) et le post-infarctus

L'IDM reste l'une des pathologies médicales les plus fréquentes : entre 100 et 120 000 Français en sont victimes chaque année. L'IDM est une nécrose ischémique du muscle cardiaque. Il concerne avant tout le ventricule gauche. L'IDM est le résultat d'une ischémie myocardique prolongée en aval de l'occlusion thrombotique complète ou incomplète d'une branche artérielle coronaire. La thrombose coronaire se produit, dans l'immense majorité des cas, en regard d'une plaque d'athérosclérose. C'est la déstabilisation de la plaque (rupture ou érosion de la chape fibreuse superficielle) qui déclenche la formation d'un thrombus, aboutissant à l'occlusion coronaire.

Les conséquences de la nécrose myocardique sont de deux ordres :

- Le myocarde nécrosé (ou sévèrement ischémié) cesse de se contracter. Le pouvoir de contraction du ventricule gauche est diminué. Il peut en résulter une insuffisance ventriculaire gauche aigüe plus ou moins prononcée puis une insuffisance cardiaque chronique.
- Le territoire nécrosé constitue un foyer d'instabilité électrique qui peut engendrer des troubles du rythme variés, notamment ventriculaires : extrasystoles, tachycardie, fibrillation. La taille de l'infarctus dépend du siège de l'obstruction coronaire et des possibilités d'une circulation collatérale de suppléance. La nécrose n'est pas totale d'emblée, mais s'étend progressivement du centre du territoire coronaire intéressé vers la périphérie au cours des 6 à 12 heures suivant l'occlusion coronaire. Un traitement adapté peut donc empêcher la nécrose d'une partie de zone ischémiée.

Les complications sont de quatre types :

- Trouble du rythme,
- Récidive d'infarctus,
- Dysfonction du ventricule gauche,
- Evolution de l'athérosclérose.

Lorsque la prise en charge est rapide et adéquate, le taux de mortalité après IDM est de l'ordre de 5 à 10% le premier mois, de 5 à 10% ensuite pour la première année puis de 2 à 4% par an.

f. Chirurgie

Un traitement préventif systématique des embolies pulmonaires est justifié en cas de : fracture du col du fémur, certains traumatismes rachidiens ou polytraumatiques, chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou du genou, chirurgie abdominale ou pelvienne majeure. En effet, 15 à 30% des accidents thromboemboliques veineux surviennent dans les suites d'une chirurgie, notamment chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou du genou [14].

Dans le cadre d'une pose de prothèse de hanche ou du genou, une diminution de la mobilité est observée pendant et dans les suites de l'intervention. Une des principales complications est alors la phlébite qui peut entraîner une embolie pulmonaire comme nous l'avons évoqué précédemment. Un traitement préventif est alors systématiquement appliqué, avec des injections sous-cutanées d'anticoagulants relayées par un anticoagulant par voie orale, dès l'intervention.

I.4.B Quel anticoagulant pour quelle pathologie

Les AVK représentent une classe thérapeutique indispensable dans le traitement et la prévention des EP et des TVP ainsi que dans la prévention des AVC dans certaines situations à risques.

Depuis 2009, de nouveaux anticoagulants oraux ont été mis sur le marché aux côtés des AVK déjà commercialisés depuis des décennies. D'abord indiqués uniquement en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) suite à la pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, les indications des AOD se sont ensuite élargies comme nous le verrons par la suite.

Ainsi, au cours du troisième trimestre 2013, même si le traitement par AVK reste majoritaire, on constate une forte dynamique des prescriptions de ces AOD en initiation de traitement.

On relève à cette période les données suivantes :

- Plus d'un million de patients sous AVK
- 265 000 patients sous AOD

Nous allons ainsi dresser la liste des anticoagulants qui peuvent être prescrits en fonction des pathologies précédemment énoncées et en préciser le contexte. Comme nous le verrons, différents paramètres entrent en compte dans le choix du traitement.

a. Panorama actuel (Tableaux 4 et 5)

Tableau 4 Indications des héparines [6]

Molécules Indications	HNF		HBPM					Autre agent antithrombotique
	Héparine Choay®	Calciparine®	Fragmine®	Fraxiparine®	Fraxodi®	Innohep®	Lovenox®	Arixtra®
Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie dans les situations à risques modérés ou élevés		X	X	X		X	X	X (en particulier en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur et en chirurgie abdominale)
Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour affection médicale aigue		X (réservé à l'IR sévère)	X				X	X
Traitement curatif des TVP constituées avec ou sans EP	X	X	X	X	X	X (sauf EP susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical)	X (sauf EP susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical)	X (sauf patients hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire)

Tableau 4 (suite) Indications des héparines [6]

Molécules Indications	HNF		HBPM					Autre agent antithrombotique
	Héparine Choay®	Calciparine®	Fragmine®	Fraxiparine®	Fraxodi®	Innohep®	Lovenox®	Arixtra®
Traitement prolongé de la MTEV symptomatique et prévention des récives chez les patients cancéreux en évolution et/ou en cours de chimiothérapie			X				X	
Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle de l'hémodialyse	X		X	X			X	
Traitement d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage : - Angor instable - IDM sans onde Q <i>en phase aigue</i>	X	X	X (+ aspirine)	X (+ aspirine)			X (+ aspirine)	X
Traitement IDM avec sus-décalage du segment ST <i>en phase aigue</i>	X	X					X (+ traitement thrombolytique)	X
Traitement des embolies artérielles extracérébrales	X	X						
Prévention des accidents thrombo-emboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle	X							
Traitement de la TV superficielle spontanée aigue symptomatique des membres inférieurs sans TVP associée								X

Tableau 5 Indications des AVK et des AOD [6]

Molécules Indications	AVK			AOD		
	Coumadine®	Previscan®	Sintrom® Mini-sintrom®	Eliquis®	Pradaxa®	Xarelto®
Prévention II ^a après un 1 ^{er} accident ischémique myocardique lié à l'athérosclérose <i>hors phase aigue</i>	X	X	X			
Prévention des évènements atherothrombotiques et thromboemboliques dans le cadre de cardiopathies emboligènes (FA par exemple)	X	X	X	X	X	X
Prévention des évènements thromboemboliques après chirurgie, ou intervention vasculaire				X (pose de prothèse totale de hanche ou du genou)	X (pose de prothèse totale de hanche ou du genou)	X (pose de prothèse totale de hanche ou du genou)
Traitement curatif des TVP constituées avec ou sans EP	X (en relais d'une héparine)	X (en relais d'une héparine)	X (en relais d'une héparine)	X	X	X
Prévention des récurrences de TVP et/ou EP	X	X	X	X	X	X

b. AVK et INR cible

Quel que soit l'AVK les indications sont identiques. Cependant, l'INR cible varie selon :

- L'indication
- La présence ou non d'une prothèse valvulaire mécanique
- Les caractéristiques du patient.

Le tableau suivant (Tableau 6) regroupe ainsi tous ces paramètres :

Tableau 6 INR cible en fonction de l'indication et des caractéristiques du patient [15]

Indication	Préventions des complications thromboemboliques des IDM compliqués		Traitement des TVP et de l'embolie pulmonaire Prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine	
INR cible	2 à 3			
Durée du traitement	3 mois minimum (poursuite au cas par cas)		3 mois minimum (poursuite au cas par cas selon le contexte de la maladie thromboembolique veineuse)	
Indication	Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes			
	Troubles du rythme supraventriculaire si : - < 75ans avec FdR ⁽¹⁾ - Ou > 75ans	Valvulopathies mitrales si facteur(s) favorisant(s) ⁽²⁾	Prothèses valvulaires	
			Prothèse mécanique	Prothèse biologique
INR cible	2 à 3		2,5 à 4 selon : - Type de prothèse ⁽³⁾ - Caractéristiques du patient ⁽⁴⁾	2 à 3
Durée du traitement	long terme			3 mois

(1)

- ATCD d'accident ischémique transitoire ou constitué
- HTA
- IC
- diabète

(2)

- FA ou flutter
- ATCD thromboembolique
- dilatation de l'OG
- et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne à l'électrocardiogramme

(3)

- Risque thrombogénique intrinsèque de la prothèse
⁽⁴⁾ FdR lié au patient
- position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse
- ATCD thromboemboliques
- OG > 50mm
- sténose mitrale
- FE < 35%
- FA, flutter, tachycardie atriale

c. AOD et adaptations posologiques

La première indication des AOD en 2009 a été la prévention des TVP et des EP chez les adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (2011 pour Eliquis[®]). Autant dire que ces AOD étaient finalement peu délivrés en ville, la durée de traitement n'excédant pas 5 semaines. A l'heure actuelle les trois AOD commercialisés ont tous cette indication uniquement pour leurs « faibles dosages ».

En 2012, Xarelto[®] et Pradaxa[®], et plus tard Eliquis[®], à des dosages supérieurs, devenaient indiqués chez les patients souffrant de fibrillation atriale et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, en prévention des AVC et des embolies systémiques.

En septembre 2012, Xarelto[®] obtenait une AMM en traitement des TVP et prévention des récurrences, en alternative au classique duo héparine/AVK. Il en est de même pour le Pradaxa[®] en 2014 et Eliquis[®] en 2015.

Les AOD existent donc sous différents dosages. Il faut ainsi être particulièrement vigilant en tant que pharmacien lors de la délivrance, qui nécessite impérativement de connaître l'indication du traitement.

Comme nous l'indiquons dans le tableau qui suit (Tableau 7), les AOD n'ont pas tous les mêmes indications, qui elles-mêmes diffèrent selon les dosages :

Tableau 7 Indications des AOD [6]

Molécules / Indications	Dabigatran			Rivaroxaban			Apixaban	
	75mg	110mg	150mg	10mg	15mg	20mg	2.5mg	5mg
Prévention des ETEV post-chirurgie pour pose de prothèse totale de hanche ou de genou	<i>*Si risque hémorragique</i> 2 gél 1x/j <i>Hanche : 28 à 35j</i> <i>Genou : 10j</i>	2 gél 1x/j <i>Hanche : 28 à 35j</i> <i>Genou : 10j</i>		1 cp/j <i>Hanche : 35j</i> <i>Genou : 14j</i>			1 cp 2x/j <i>Hanche : 32 à 38j</i> <i>Genou : 10 à 14j</i>	
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant d'une FA, associée à un ou plusieurs facteurs de risque		<i>*Si risque hémorragique</i> 1 gél 2x/j <i>A long terme</i>	1 gél 2x/j <i>A long terme</i>		<i>*Si risque hémorragique</i> 1 cp/j <i>A long terme</i>	1 cp/j <i>A long terme</i>	<i>*Si risque hémorragique</i> 1 cp 2x/j <i>A long terme</i>	1 cp 2x/j <i>A long terme</i>
Traitement des TVP et des EP et prévention des récurrences		<i>*Si risque hémorragique</i> 1 gél 2x/j <i>6 mois maximum</i>	1 gél 2x/j après 5j d'anticoagulation par voie parentérale <i>6 mois maximum</i>		Phase aiguë : 1 cp 2x/j pendant 21j <i>*Si risque hémorragique</i> A partir de J22 : 1 cp/j <i>3 mois ou + selon facteurs de risques</i>	A partir de J22 : 1cp/j <i>3 mois ou + selon facteurs de risques</i>	<i>Prévention des récurrences après 6 mois de traitement</i> 1cp 2x/j	Traitement 2 cp 2x/j pendant 7j Puis 1 cp 2x/j <i>Entre 3 et 6 mois</i> Au-delà : 2.5mg 2x/j

*Situations à risques hémorragiques :

Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban
75mg 1 à 2 gélules 1x/jour	110mg 1 gélule 2x/jour	15mg 1 comprimé/jour	2,5mg 1 comprimé 2x/jour
<ul style="list-style-type: none"> IR modérée (Clcr : 30 à 49 ml/min) Administration concomitante de verapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteur de la Pgp) Age ≥ 75 ans 	<ul style="list-style-type: none"> Age ≥ 80 ans Administration concomitante de verapamil En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose : <ul style="list-style-type: none"> Age 75-79 ans IR modérée (Clcr : 30 à 49 ml/min) 	<ul style="list-style-type: none"> IR modéré (Clcr : 30 à 49 ml/min) IR sévère (Clcr : 15 à 29 ml/min) 	<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> Age ≥ 80 ans Poids corporels ≤ 60 kg Créatinine sérique ≥ 4,5 mg/dl IR sévère (Clcr : 15 à 29 ml/min)
75mg 1 gélule par jour	<ul style="list-style-type: none"> Gastrite, œsophagite ou RGO Autre patient présentant un risque augmenté de saignement 		
A envisager en cas d'insuffisance rénale modérée + verapamil			

d. Point de vue de la Société Française de Gériatrie et Gériologie (SFGG) et de la Société Française de Cardiologie (SFC)

Comme nous venons de le voir, la posologie des AVK et des AOD dépend de paramètres propres au patient (Tableau 8) : l'âge, le poids, le degré d'une éventuelle insuffisance rénale et le degré d'une éventuelle insuffisance hépatique. À l'occasion des XXIIIème Journées européennes de la Société française de cardiologie, le Professeur Jean-Yves Le Heuzey (cardiologue à l'Hôpital européen Georges Pompidou et secrétaire général de la SFC) préconise ainsi une surveillance au moins trisannuelle de la clairance de la créatinine et à chaque épisode intercurrent aigu (fièvre, déshydratation...) chez ces patients. Par ailleurs, il souligne l'importance de maintenir les consultations médicales, que ce soit pour les AVK ou pour les AOD, à un rythme mensuel chez le médecin généraliste et semestriel chez le cardiologue.

Leur posologie dépend également de l'INR cible (AVK) et de l'indication (AOD).

Tableau 8 Adaptation posologique des AVK et AOD en fonction de l'âge, du poids et des fonctions rénale et hépatique du patient [15]

	AVK	AOD		
	Warfarine/Fluindione/ Acenocoumarol	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Sujet âgé	Adaptation posologique	Adaptation posologique	Pas d'adaptation	Adaptation posologique
Fonction rénale Clcr en ml/min	< 20 ml/min : déconseillé	<ul style="list-style-type: none"> • < 30ml/min : CI • 30 à 50 ml/min : précaution d'emploi 	<ul style="list-style-type: none"> • < 15 ml/min : non recommandé • 15 à 29 ml/min : avec précaution et adaptation posologique dans certaines indications 	
Poids	Adaptation posologique si < 50 kg	Pas d'adaptation		Adaptation posologique si < 60 kg
Fonction hépatique	CI si IH sévère	CI si IH ou maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie	CI si atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement significatif (patients cirrhotiques Child Pugh B ou C compris)	

A partir des bases de données du Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), l'Assurance Maladie est en mesure de communiquer le nombre de patients, total et détaillé par tranche d'âge, sous traitement AVK et AOD (Tableau 9).

Tableau 9 Effectif des patients traités par anti-coagulants oraux durant le 3ème trimestre 2013 (Source: SNIIRAM, France entière, données Tous régimes)

	NACO	AVK
Effectifs	265 400	1 013 900
< 65 ans	22,2%	19,6%
65-74 ans	26,4%	21,8%
75-79 ans	17,6%	16,7%
80 ans et plus	33,8%	41,9%
Femmes (%)	46,3%	45,4%

Un tiers des patients sous AOD et plus de 40% de ceux sous AVK se situent dans la tranche d'âge 80 ans et plus.

Les anticoagulants ne sont pas sans risques chez les patients âgés souvent polymédiqués, parfois dénutris, dont le risque hémorragique est augmenté (indépendamment du risque de surdosage) et la fonction rénale est fréquemment altérée.

Or selon une étude de l'Assurance Maladie que nous aborderons ci-après, sur le dernier trimestre 2012, près de 10% des patients débutant un traitement par AOD étaient des patients âgés de 80 ans et plus dont la fonction rénale n'était pas surveillée.

Un consensus d'experts de la SFGG et de la SFC sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé [16] précise ainsi l'évaluation du risque hémorragique d'une part, du risque thrombotique d'autre part avant la mise en place d'un anticoagulant. Cette évaluation repose sur :

- Les scores Hemorrhages et HAS-BLED : évaluation du risque hémorragique. Le premier a été étudié sur une moyenne d'âge de 80ans, le second plus simple sur une moyenne d'âge de 66 ans développant moins précisément les comorbidités du sujet âgé (chutes ou troubles cognitifs par exemple).
- Le score CHA₂DS₂VASc : évaluation du risque thrombotique dont l'âge ≥ 75 ans est l'un des items.

L'anticoagulation doit alors être discutée selon une balance bénéfique/risque analysée à l'aide de ces scores ainsi que sur une évaluation précise de la fonction rénale lorsqu'il s'agit d'un AOD.

Si actuellement il n'existe pas de scores de risque hémorragique spécifique avec les AOD, les facteurs habituels cités dans les scores Hemorrhages et HAS-BLED sont à prendre en compte en particulier l'âge ≥ 75 ans, le poids, une clairance de la créatinine entre 30-50ml/min ainsi

que la prise de certains médicaments (antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs de la P-Gp ou inducteurs/inhibiteurs du CY3A4).

e. Switch AVK → AOD

Depuis 2009, les AOD, auparavant nommés NACO, sont commercialisés aux côtés des AVK jusque-là seuls anticoagulants oraux. Trois après, l'Assurance Maladie a réalisé une étude à partir des données du SNIIRAM et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) [17] afin de faire un état des lieux des prescriptions d'anticoagulants en France suite à l'arrivée de ces nouveaux anticoagulants. Elle met ainsi en lumière une perturbation dans l'évolution de la prescription des AVK dans la période observée.

Les analyses suivantes concernent la période du 1^{er} octobre 2012 au 30 septembre 2013 (Figure 7).

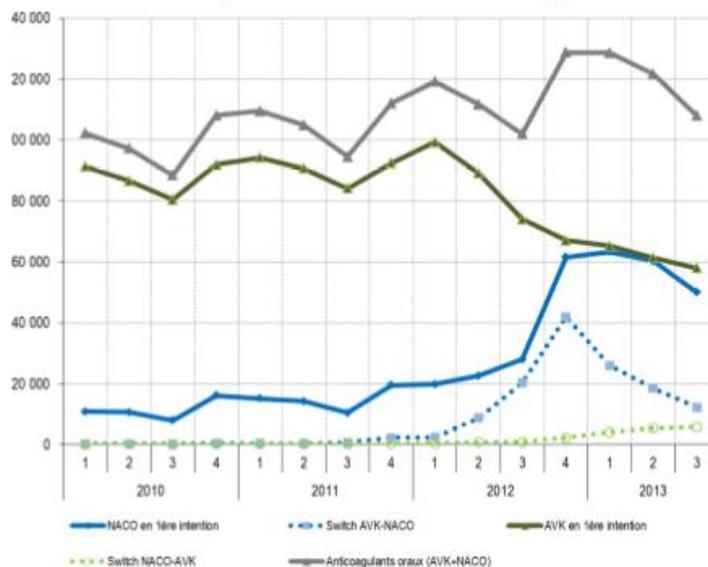


Figure 7 Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par AOD ou AVK (Source: SNIIRAM, France entière, données Tous régimes)

A partir du premier trimestre 2012, on constate :

- une baisse de la prescription des AVK concomitante avec l'augmentation de la prescription des AOD.
- une hausse du switch AVK→AOD (près de 100 000 patients sont concernés sur la période observée).
- une importante baisse des prescriptions en première intention des AVK

A partir de la fin d'année 2012, on constate :

- une baisse importante du switch AVK → AOD (une diminution de plus de moitié du

nombre de patients switchés en 10 mois : on passe de 40 000 à environ 15 000 patients)

→ une légère augmentation du switch AOD→AVK (ce switch reste pour autant faible, à peine 5 000 patients sous AOD sont concernés).

A partir du premier trimestre 2013, on constate :

→ une diminution de la prescription en première intention des AOD.

Au troisième trimestre 2013, on constate :

→ un nombre quasiment aussi important de prescription en première intention d'AOD que d'AVK (55 000 patients environ pour les AOD contre 60 000 pour les AVK). Pendant la période observée, l'Assurance Maladie recense 235 000 patients sous AOD versus près de 252 000 patients sous AVK.

Au début de la période observée, l'augmentation du nombre de patients concernés par les AOD en première et seconde intention pourrait s'expliquer dans un premier temps par la facilité apparente de leur usage : pas de contrôle de routine, pas de changement de posologie.

La baisse par la suite des prescriptions d'AOD en première et seconde intention témoigne, d'après l'Assurance Maladie, de l'effet conjugué des actions de sensibilisations de l'ANSM, la HAS et l'Assurance Maladie auprès des médecins concernant les AOD.

S'agissant des changements de traitement, la HAS et l'ANSM ont indiqué qu'il n'existe pas d'argument pour modifier le traitement d'un patient stabilisé sous AVK. Un exemple pour illustrer ce propos est l'étude française réalisée du 1^{er} janvier 2011 au 30 novembre 2012 qui ne relève aucune différence concernant le risque hémorragique chez un patient en FA non valvulaire sous AVK et chez un patient « switcher » AVK→AOD.

A cette même période de référence, l'Assurance Maladie recense un nombre de patients ayant bénéficié du remboursement d'un AVK bien supérieur à celui d'un AOD : plus d'1 million de patients suivaient un traitement par AVK en France contre 265 000 sous AOD.

Les AOD devraient donc être réservés aux patients pour lesquels :

- INR difficile à maintenir dans la zone thérapeutique malgré une observance correcte,
- En cas de contre-indication,
- En cas de mauvaise tolérance,
- En cas de refus des contraintes, ou d'impossibilité à les assumer, liées à la surveillance de l'INR.

I.5 Effets indésirables

I.5.A Origines et panorama actuel

Les héparines et les AVK sont des médicaments emblématiques de l'iatrogénèse. En effet, il faut remonter à l'Antiquité pour les AVK et aux années 1950 pour les héparines pour commencer à écrire l'histoire de leurs effets indésirables : hémorragie, thrombose et thrombopénie induite par héparine.

- Début 1900 : L'histoire de la découverte des AVK montre qu'ils étaient un poison à l'origine de troupeaux de bovins décimés par des complications hémorragiques, puis un raticide, avant d'être des médicaments.

L'histoire de la médecine et de la pharmacopée depuis l'antiquité connaît l'ambivalence de toute substance possédant une puissante action pharmacologique : la dose fait le poison.

- 1948 : Observation de plaquettes sous héparine non fractionnée.
- 1958 : Embolies artérielles, « caillots blancs » pendant un traitement IV d'héparine.
- 1994 : Découverte des anticorps dirigés contre le complexe facteur plaquettaire 4-héparine.
- 1996 : Gangrène veineuse et rôle [18].
- 2007 : Les AVK sont à l'origine de la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables en France. Ils représentaient 12,3% des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux soit 17 701 hospitalisations par an en 2007 [19].

Il existe également un risque potentiel de mésusage et donc d'accidents iatrogéniques avec l'utilisation des AOD, en raison :

- De leur nouveauté,
- Des dosages différents en fonction des indications en traitement prophylactique ou curatif,
- De l'absence de surveillance biologique (pouvant impliquer une moins bonne observance et une moins bonne surveillance),
- Des risques hémorragiques associés à l'insuffisance rénale, à l'âge et un faible poids corporel,
- De l'élargissement possible des indications compte-tenu de la facilité d'emploi des médicaments.

En 2011, l'Enquête Nationale sur les Effets Indésirables (ENEIS) 1 et 2 a mis en évidence que les anticoagulants, dont les AVK sont la première classe pharmacologique, arrivent en France

au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves : hémorragie et thrombose (37% en 2004 et 31% en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament) [11].

Parmi les facteurs associés à ce risque élevé on peut citer le fait qu'en moyenne, le temps passé dans la zone thérapeutique n'excède jamais plus de 65%, même dans les études randomisées les plus récentes. Autrement dit, pendant près de 40% du temps passé sous traitement, le patient est soit à risque de thromboses car pas suffisamment anticoagulé, soit à risque hémorragique car trop anticoagulé.

Pour ces raisons, une surveillance thérapeutique de l'INR est nécessaire et l'ANSM est ainsi particulièrement vigilante à la surveillance des nouvelles molécules (AOD) car l'absence de surveillance biologique de routine augmente le risque iatrogène. De même une surveillance étroite des plaquettes lors d'un traitement sous héparine est nécessaire pour prévenir ou enrayer au plus vite le risque de TIH.

Il y a donc trois principaux risques auxquels est exposé un patient traité par anticoagulant : l'hémorragie dans un cas de surdosage, la thrombose dans un cas de sous-dosage et la TIH en cas de chute importante des plaquettes lors d'un traitement sous héparine.

1.5.B Accidents hémorragiques

Le risque majeur et le plus fréquent des anticoagulants est le risque hémorragique.

Le risque d'accident hémorragique est maximal durant les premiers mois du traitement. La surveillance doit donc être particulièrement rigoureuse durant cette période, en particulier lors du retour à domicile d'un patient hospitalisé.

La survenue d'une hémorragie peut être spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage. Selon l'ANSM, elle peut être qualifiée de grave ou potentiellement grave si l'un des critères suivant est relevé [20]:

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels,
- Instabilité hémodynamique : Pression Artérielle Systolique (PAS) < 90mmHg ou diminution de 40mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou Pression Artérielle Moyenne (PAM) < 65mmHg, ou tout signe de choc,
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie,

- Nécessité d'une transfusion de culots globulaires,
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë...).

Si aucun de ces critères n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

On peut distinguer deux catégories d'hémorragie :

- Hémorragie externe
- Hémorragie interne, plus difficile à mettre en évidence car le saignement n'est pas extériorisé.

Nous allons donc citer les différents signes annonciateurs qui doivent rendre le patient vigilant et faire suspecter une hémorragie [21].

Le premier signe, et commun aux deux types d'hémorragies dans le cadre d'un traitement par AVK, est bien entendu un INR supérieur à la normale haute fixée par le médecin.

Il est important de dire au patient que dans une situation comme dans l'autre, il doit rapidement contacter un médecin (le cas échéant aller aux urgences les plus proches) qui prendra les mesures nécessaires, dont une prise de sang pour déterminer la valeur de l'INR.

a. Hémorragies externes

Les différents signes visibles, même s'ils semblent mineurs, qui doivent faire soupçonner un surdosage dans le cadre d'une hémorragie externe sont les suivants :

- Saignement des gencives,
- Saignement de nez,
- Hémorragie conjonctivale (œil rouge),
- Apparitions d'hématomes,
- Présence de sang dans les urines ou dans les selles, ou selles noires,
- Vomissements ou crachats sanglants,
- Règles anormalement abondantes,
- Saignement qui ne s'arrête pas.

b. Hémorragies internes

Les différents signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible, sont les suivants :

- Fatigue inhabituelle,
- Essoufflement anormal,

- Pâleur inhabituelle et inattendue,
- Malaise inexpliqué,
- Mal de tête ne cédant pas au traitement.

I.5.C Accidents thrombo-emboliques

Un accident thrombo-embolique est un accident qui résulte de l'obstruction d'un vaisseau sanguin par un thrombus.

Dans le cadre d'un traitement par anticoagulant, il est principalement causé par un sous-dosage en anticoagulant, c'est-à-dire un INR inférieur à la normale basse fixée avec le médecin (dans le cadre d'un AVK) ou plus rarement par suite d'une TIH. Il représente un risque inhérent à la pathologie pour laquelle la prise d'anticoagulant a été prescrite.

I.5.D Effets indésirables particuliers

Héparines :

Les patients traités par héparine sont exposés aux risques de thrombopénie.

Il existe deux types de Thrombopénie Induite par Héparine (TIH) (Tableau 10) :

- TIH de type I : Interaction directe de l'héparine avec les plaquettes, précoce et fréquente (10-20%), asymptomatique.

Thrombopénie modérée : plaquettes > 100 G/L

- TIH de type II : Mécanisme immunoallergique, tardif (entre le 5^{ème} et le 8^{ème} jour) et rare (1-5%) traduit par des accidents thrombotiques graves.

Thrombopénie sévère : plaquettes < 100 G/L

Tableau 10 Caractéristiques principales des deux TIH [18]

	TIH type 1	TIH type 2
Thrombopénie	Modérée	Brutale et profonde ↳ taux de plaquettes > 40%
Délai	1-2 jours	5-12 jours
Manifestations cliniques	Aucune	Thromboses veineuses ou artérielles
Incidence	Rare	< 0.1 à 3%
Mécanisme	Effet direct	Auto-immun
Arrêt du traitement	Non	INDISPENSABLE

Nous développerons ici la forme la plus grave de TIH, la TIH de type II [22]:

La TIH de type II correspond à une thrombopénie d'origine immune, décrite pour la première fois en 1958. La TIH est un syndrome clinico-biologique qui résulte de l'interaction d'anticorps (IgG le plus souvent) avec le facteur 4 plaquettaire (F4P) libéré par les plaquettes en présence d'héparine (F4P-héparine). Cette interaction entraîne une activation plaquettaire intense ainsi qu'une activation de la coagulation qui peut aboutir à la survenue de thromboses artérielles et veineuses. La thrombopénie résulte de l'activation des plaquettes et de la phagocytose des plaquettes sensibilisées par les anticorps. Les thromboses résultent d'une activation pluricellulaire (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes).

La TIH est un évènement rare [22]. Chez les patients traités par HNF, la fréquence de la TIH varie de 1% en milieu médical à 3% en milieu chirurgical (jusqu'à 5% en chirurgie cardiaque et orthopédique). Chez les patients traités par HBPM, la survenue de la TIH est possible, mais plus rare et inférieure à 1%. La TIH de type II est d'apparition tardive (typiquement 5 à 8 jours, ce délai est plus court chez un patient exposé à l'héparine antérieurement), et fait suite à l'administration d'HNF ou d'HBPM.

Les principaux facteurs de risque de TIH de type II sont : HNF, exposition antérieure à une héparine, contexte chirurgical, sexe féminin.

AVK :

Fluindione : effets indésirables immunoallergiques, associants des atteintes de plusieurs organes. Des effets indésirables cutanés, rénaux ou hépatiques sont les principaux troubles souvent associés à de la fièvre [23].

Coumadine (4) : diarrhées

AOD (4):

Dabigatran :

- Elévation des transaminases hépatiques,
- Sécrétions des plaies.

Rivaroxaban et Apixaban :

- Nausées, vomissements, constipations, diarrhées, bouche sèche,
- Elévations des transaminases hépatiques, ictères,
- Eruptions cutanées et prurits,
- Œdèmes,
- Douleurs des extrémités, céphalées, sensations vertigineuses,

- Syncopes,
- Sécrétions des plaies,
- Hypotension artérielle, tachycardies,
- Insuffisance rénale.

I.6 Surveillance biologique (11)

I.6.A Héparines

La surveillance biologique commune aux héparines est la numération plaquettaire. Elle se fait à l'aide de compteurs globulaires automatiques. La valeur normale est de 150 000 à 400 000 plaquettes par microlitre de sang.

a. HNF

Avant la première injection d'HNF, un contrôle de la numération plaquettaire doit être fait, puis 2x/semaine pendant 21 jours. Au-delà de cette période si un traitement prolongé s'avère nécessaire, le rythme de contrôle peut être porté à 1x/semaine jusqu'à l'arrêt du traitement. Compte tenu du caractère peu prévisible de l'effet en fonction de la dose injectée, une surveillance biologique est indispensable. Elle se fait sur :

- le temps de Céphaline Activée (TCA) : temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté, pauvre en plaquettes en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et de calcium. Il permet d'explorer globalement l'ensemble des facteurs de la coagulation dits de la voie intrinsèque, ainsi que les facteurs X, V, II, et le fibrinogène. Il permet de rechercher un trouble de l'hémostase ou de surveiller un traitement par HNF. Un allongement du TCA peut révéler un déficit en un facteur de la coagulation (en particulier les facteurs anti-hémophiliques A et B, respectivement les facteurs VIII et IX), potentiellement responsable d'un risque hémorragique. Le résultat est exprimé en secondes par rapport à un pool de plasma de sujets témoins. Il doit être compris entre 1.5 et 3 fois la valeur du témoin. La valeur normale est définie comme suit :

Temps du patient < ou = temps du témoin + 6 secondes

- l'activité anti-Xa (héparinémie) : pas nécessaire, sauf quand préexiste un allongement du TCA (déficit en facteur XII ou présence d'un anticoagulant circulant), dans le contexte d'un syndrome inflammatoire marqué ou d'un malade en réanimation. Elle doit se situer entre 0.2 et 0.6 UI/ml.

b. HBPM

Le traitement par HBPM peut s'accompagner d'une complication rare mais grave comme nous l'avons précédemment vu, la TIH.

L'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence nécessitant un avis spécialisé. Toute baisse significative (de l'ordre de 50% de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne le seuil critique (< 150 000 mm³)

Ainsi, suite aux récentes Recommandations de Bonne Pratique sur la prévention et le traitement de la MTEV en médecine éditées par l'AFSSAPS en décembre 2009, les modalités de surveillance plaquettaire d'un traitement par HBPM sont (Tableau 11):

Tableau 11 Modalités de surveillance plaquettaire lors d'un traitement par HBPM, Recommandations AFSSAPS 2009

	Contexte chirurgical ou traumatique récent (< 3 mois)	Contexte non chirurgical/non traumatique (sauf patients à risque ⁽¹⁾)
Surveillance plaquettaire	Systématique	non systématique ⁽²⁾
Dosage plaquettaire	<ul style="list-style-type: none">▪ Avant traitement ou au plus tard 24h après début traitement,▪ Puis 2x/semaine pendant 1 mois,▪ Puis 1x/semaine jusqu'à arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé	<ul style="list-style-type: none">▪ Avant traitement ou au plus tard 24h après début traitement,▪ En cas de manifestation clinique évocatrice de TIH

⁽¹⁾ - exposition < 6 mois à un HNF ou une HBPM, compte tenu de l'incidence des TIH > 0.1% voire 1%.

- comorbidités importantes (cancer notamment), compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

Dans ces deux situations, le contrôle de la numération plaquettaire est identique à celui dans un contexte chirurgical ou traumatique récent.

⁽²⁾ Compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0.1%).

D'autre part, il est important de renseigner l'état des fonctions rénales et hépatiques, car comme nous l'avons vu précédemment, les HBPM peuvent être soit déconseillées soit contre-indiquées (suivant le contexte curatif ou préventif) selon la fonction rénale.

I.6.B Autre agent antithrombotique : fondaparinux

L'utilisation du fondaparinux ne nécessite aucun contrôle de routine en terme de

surveillance biologique, mais ne dispense pas d'une surveillance clinique tout au long du traitement ainsi que d'un contrôle de la fonction rénale.

I.6.C AVK

Les AVK ont une marge thérapeutique étroite. La posologie optimale ne peut être déterminée à l'avance en raison de leur grande variabilité interindividuelle et les causes d'interférence chez un même patient sont multiples. Un sous-dosage expose au risque thromboembolique, tandis qu'un surdosage accentue le risque hémorragique. Indispensable, la surveillance biologique d'un traitement par AVK permet de rechercher la dose optimale, c'est-à-dire induisant une activité anticoagulante efficace sans pour autant trop augmenter le risque hémorragique.

Les paramètres mesurés sont :

- Le temps de Quick (TQ) : paramètre biologique exprimé en secondes, explorant l'activité anticoagulante des facteurs I, II, V, VII et X dépendants de la vitamine K (voie extrinsèque et voie finale commune). Il correspond au temps à 37°C mis par un plasma citraté, pauvre en plaquettes pour coaguler en présence de thromboplastine (mélange de phospholipides et de facteur tissulaire) calcique, réactif jouant un rôle d'activateur tissulaire de la coagulation. Le réactif contient en plus du polybrène (inhibiteur de l'héparine), ce qui explique que le TQ n'est pas allongé par un traitement par héparine aux posologies pharmacologiques. On utilise le temps de Quick pour rechercher une anomalie de l'hémostase (voie extrinsèque) ou pour surveiller un traitement par AVK.

- Le taux de prothrombine (TP) : TP : expression en pourcentage du temps de Quick du patient par rapport à un groupe témoin. Le TP, dont la valeur de référence chez un sujet normal est d'environ 100 %, correspond à la conversion du Temps de Quick qui permet d'apprécier l'activité prothrombinique du plasma chez un patient par rapport à un plasma témoin 100 %.

Une baisse du TP (donc un allongement du TQ) dans le sang indique un risque hémorragique. A l'inverse, une hausse du TP augmente le risque de formation de caillots et donc le risque de thromboses.

Chez les patients traités par AVK, la zone d'efficacité thérapeutique (qu'il faut atteindre et maintenir) est définie par rapport au risque thrombo-embolique. Cette zone correspond à des TP d'environ 20 à 40 % (soit un INR entre 2 et 4.5).

- L'International Normalized Ratio (INR) : mode d'expression du TQ qui tient compte de la sensibilité de la thromboplastine utilisée pour la mesure du TQ. Adopté en 1983 par l'OMS, il est réservé à la surveillance d'un traitement anticoagulant oral par AVK et se calcule par la formule :

$$\text{INR} = (\text{TQ}_{\text{patient}} / \text{TQ}_{\text{témoin}})^{\text{ISI}}$$

Avec :

- $\text{TQ}_{\text{patient}}$: le temps de Quick mesuré pour le plasma du patient à tester ;
- $\text{TQ}_{\text{témoin}}$: le temps de Quick témoin (TP = 100 %) ;
- ISI : l'indice de sensibilité internationale spécifique du réactif thromboplastine utilisé. Il varie en sens inverse de sa sensibilité, c'est-à-dire sa réactivité à la baisse des facteurs de coagulation induite par les AVK : plus celle-ci augmente, plus l'ISI diminue. Par définition, l'ISI de la thromboplastine de référence de l'OMS est égal à 1,0. Grâce à ce mode de calcul, l'INR permet de réduire la variabilité inter-laboratoire puisqu'il est indépendant du réactif utilisé ; en théorie, des INR réalisés dans différents laboratoires sont tout à fait comparables. L'INR physiologique vaut 1

La surveillance de routine d'un traitement par AVK repose sur le contrôle de l'INR (la dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre et dépend de la spécialité AVK utilisée) (Annexe 4).

I.6.D AOD

Les AOD se caractérisent, quant à eux, par l'absence de possibilité de surveillance de l'anti-coagulation en routine, le degré d'anti-coagulation qu'ils induisent ne peut ainsi être mesuré. Parallèlement, l'Assurance Maladie a souhaité réaliser une étude complémentaire, à partir des bases de données du SNIIRAM et du PMSI, analysant les caractéristiques des patients traités par AOD et leur prise en charge médicale. Cette étude montre la nécessité d'un suivi plus étroit par les médecins de la fonction rénale, recommandé en cas de prescription d'AOD et primordial pour les personnes les plus âgées pour lesquelles il existe des risques d'accumulation du produit dans l'organisme.

En effet avant toute prescription d'AOD, il est nécessaire de faire un bilan de la fonction rénale, mais aussi de la fonction hépatique. Ces deux paramètres devront être régulièrement contrôlés ensuite, deux fois par an en moyenne.

Or, sur le dernier trimestre 2012, près de 10% des patients débutant un traitement par AOD étaient des patients de 80 ans et plus sans surveillance de leur fonction rénale.

Selon l'étude de l'Assurance Maladie sur le dernier trimestre 2012, près de 10% des patients débutant un traitement par AOD étaient des patients âgés de 80 ans et plus dont la fonction rénale n'était pas surveillée [17]. Pour ces patients particulièrement, l'évaluation régulière et en amont de la fonction rénale doit être réalisée plus étroitement, afin de minimiser les risques inhérents à ces médicaments.

I.7 Interactions (4)

I.7.A Interactions médicamenteuses

Les anti-thrombotiques doivent être utilisés avec précaution, à plus forte raison lorsqu'ils sont administrés conjointement avec d'autres médicaments : certaines molécules peuvent augmenter ou diminuer leur taux plasmatique et donc majorer le risque hémorragique ou thrombotique.

a. Héparines

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les IEC, les ARA II, les AINS, HBPM, HNF, la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risques associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

HBPM :

Chez les sujets de moins de 65ans aux doses curatives d'HBPM et chez le sujet âgé de plus de 65 ans quelle que soit la dose d'HBPM :

Associations déconseillées :

- Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires
- AINS (voie générale). Surveillance étroite si l'association ne peut être évitée.
- Dextran 40 (voie parentérale)

Chez les sujets de moins de 65ans aux doses préventives d'HBPM, il n'y a pas de contre-indication ou d'associations déconseillées. Cependant, l'utilisation conjointe de médicaments

agissant à divers niveaux de l'hémostase majeure le risque de saignement. Ainsi quel que soit l'âge, l'association des HBPM à doses préventives aux anticoagulants oraux, aux antiagrégants plaquettaires et aux thrombolytiques doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

HNF :

Associations déconseillées :

- Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires
- AINS (voie générale). Surveillance étroite si l'association ne peut être évitée.
- Dextran 40 (voie parentérale)

b. Fondaparinux

Précautions d'emploi :

- AVK
- AOD
- AINS
- Antiagrégants plaquettaires

c. AVK

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont nombreux comme en témoigne le tableau ci-dessous (Tableau 12).

Ainsi, si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification.

Tableau 12 Principales caractéristiques pharmacologiques des AVK utiles pour la pratique [10]

	Warfarine	Acenocoumarol	Fluindione
Cible pharmacologique	Vitamine K epoxyde-reductase	Vitamine K epoxyde-reductase	Vitamine K epoxyde-reductase
Biodisponibilité	-	60%	-
Fixation protéique	97%	97%	97%
Métabolisation CYP 2C9	Oui	Oui	Oui
Demi-vie (h)	35-45	8-11	31
Elimination rénale	100%	60%	100%

Contre-indication commune aux AVK:

- Acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (> 1g/prise et/ou 3g/jour)
- Acide acétylsalicylique à doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500mg/prise et/ou 3g/jour), en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
- AINS pyrazolés (phénylbutazone)
- Miconazole utilisé par voie général ou en gel buccal
- Millepertuis

Contre-indication spécifique à la fluindione :

- Hypersensibilité ou intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

Associations déconseillées :

- Autres AINS (si l'association s'avère indispensable, une surveillance clinique et biologique étroite doit être pratiquée)
- Acide acétylsalicylique à doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500mg/prise et/ou 3g/jour), en l'absence d'ulcère gastro-duodéal
- Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (50mg à 375mg/jour), en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal
- 5-fluorouracile, le tégafur ou la capecitabine

La co-prescription avec les antibiotiques nécessite également un contrôle précoce de l'INR. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. En effet, l'antibiothérapie stérilise la flore microbienne saprophyte intestinale qui synthétise habituellement de la vitamine K dans l'intestin.

Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque.

Dans ces circonstances, il est difficile d'attribuer le déséquilibre de l'INR à la pathologie infectieuse ou au traitement antibiotique.

Certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : fluoroquinolones, macrolides, cyclines, cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Il convient donc de renforcer la surveillance de l'INR.

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

d. AOD

Contrairement aux idées reçues, la prescription des AOD ne s'accompagne pas d'un moindre risque d'interactions médicamenteuses. Celles-ci existent avec les AOD comme avec les AVK et tous les médicaments pris par voie orale et métabolisés au niveau hépatique, mais elles diffèrent selon les isoenzymes des cytochromes impliquées. (Tableau 13)

Tableau 13 Principales caractéristiques pharmacologiques des AOD utiles pour la pratique [10]

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6.5%	< 15mg : 80-100% ≥ 15mg : 66% à jeun, 100% avec nourriture	50%
Fixation protéique	34-35%	92-95%	87%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14 (↑ si Insuffisance rénale)	5-9 : sujets jeunes 11-13 : sujets âgés	12
Elimination rénale	85%	66% (33% inchangé)	27%

Contre-indications commune aux AOD :

Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple HNF, HBPM, dérivé de l'héparine, AVK, autre AOD, sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central.

Contre-indication spécifique au dabigatran :

Traitement concomitant avec les inhibiteurs puissants suivant de la P-gp : kétoconazole administré par voie systémique, itraconazole, ciclosporine, dronedarone.

Associations déconseillées :

- Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et de la P-gp : antifongiques azolés, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir)
- Inducteurs du CYP 3A4 et de la P-gp : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phenobarbital ou millepertuis)
- Acide acétylsalicylique, quelle que soit l'indication et la dose
- AINS
- Antiagrégants plaquettaires

Associations déconseillées spécifique au dabigatran :

- Inhibiteurs faibles à modérés du CYP 3A4 et de la P-gp : amiodarone, diltiazem, verapamil, quinidine, naproxène.
- ISRS, IRSNA
- IPP

Comme on le note dans le tableau ci-dessus (Tableau 13), dabigatran et rivaroxaban sont éliminés par voie rénale. L'insuffisance rénale, même légère, est un facteur de risque de surdosage. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de clairance à la créatinine inférieure à 15ml/min (30ml/min pour le dabigatran).

Il convient donc au-delà des strictes recommandations officielles, d'être particulièrement prudent chez le sujet âgé. En gériatrie, on prêtera une attention toute particulière aux associations de ces AOD aux médicaments susceptibles de réduire leur élimination rénale : diurétiques, AINS, IEC, ARA II,... fréquemment associés aux AOD en pratique clinique.

I.7.B Interactions alimentaires

Si les héparines et les AOD ne présentent pas d'interactions alimentaires, il en est autrement pour les AVK. En effet, certains aliments sont riches en vitamine K et leur ingestion répétée et/ou irrégulière perturbe l'équilibre du traitement. L'INR est ainsi augmenté et le risque hémorragique plus important.

a. Déséquilibre d'apport en vitamines K [24]

Lorsqu'un patient nécessite un traitement anticoagulant sous AVK, il est indispensable de faire un point nutrition. En effet, si recommander de quasi supprimer toute source de vitamine K alimentaire a pour effet de rendre les traitements sensibles aux moindres apports et d'augmenter leur instabilité, la compréhension de la nécessité d'un apport régulier et modéré en vitamine K va faciliter les choix alimentaires des patients traités en chronique et aider à obtenir un équilibre régulier de leurs traitements.

Sources de vitamine K

La forme la plus importante des vitamines K est la phylloquinone ou vitamine K1 d'origine végétale, les autres formes sont des ménaquinones ou vitamines K2 d'origine animale (bactérienne), qui se différencient en de nombreux sous-groupes.

Les légumes verts sont la source principale de phylloquinone alimentaire alors que les ménaquinones sont synthétisées par de nombreuses espèces bactériennes et sont trouvées dans des aliments d'origine animale tels que les fromages, la viande ainsi que dans des produits fermentés (par exemple le natto, soja fermenté très riche en ménaquinones). Des données de la Rooterdam Study (Annexe 5) montrent la répartition des familles de vitamine K en fonction des aliments.

La flore intestinale produit dans le côlon des quantités importantes de ménaquinones, mais il semble que ce pool colique ne soit pas absorbé et ne contribue pas à l'apport global de vitamines K chez l'homme.

Absorption

Les différents types de vitamines K ne sont pas absorbés de la même façon du fait de leur lipophilie différente. La phylloquinone synthétique (vitamine K1 médicament) est absorbée à plus de 80% chez les individus normaux, alors que la vitamine K1 des légumes verts est absorbée entre 5 et 15% seulement. Les ménaquinones alimentaires sont à peu près totalement absorbées alors que les ménaquinones produites par la flore intestinale ne sont pas ou très peu absorbées. Il est donc évident que la matrice alimentaire et la composition des repas vont moduler l'absorption des vitamines K.

Recommandations

La majorité des agences alimentaires recommandent aux alentours de 1µg de vitamines K par kilogramme et par jour [25]. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA aujourd'hui devenue ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation) a ainsi établi en 2001 les apports en vitamines K conseillés pour la population française (Annexe 6). Les recommandations actuelles ne font pas la différence entre les apports de phylloquinones et de ménaquinones. Ces recommandations sont pour le moment uniquement basées sur les quantités nécessaires pour obtenir une synthèse optimale de facteurs de coagulation par le foie.

Ainsi l'AFSSA et le CIQUAL ont établi un tableau classant les aliments en fonction de leur teneur en vitamines K et de ce fait en fonction de leur impact important, modéré ou nul sur l'action des anticoagulants (Annexe 7).

En tête de liste des aliments avec lesquels il faut être vigilant, nous retrouvons les légumes verts (chou, épinards, etc...) ainsi que l'huile d'olive, de colza et de soja qui augmentent les ressources nécessaires à la réaction de carboxylation des « gla »-protéines et donc diminue l'effet anticoagulant.

b. Dénutrition

La dénutrition est un état pathologique qui survient lorsque les apports protéino-énergétiques ne sont plus suffisants pour couvrir les dépenses énergétiques de l'organisme.

Lorsque les apports sont inadaptés en plus d'être insuffisants, on parle de malnutrition.

La dénutrition peut avoir diverses origines et peut associer une étiologie organique, psychiatrique ou sociale :

- Diminution ou restriction des apports alimentaires : âge, perte d'appétit, problèmes bucco-dentaires (perte de dents, appareil dentaire pas adapté), régime végétarien ou végétalien, période de jeun, etc.
- Malabsorption des nutriments : maladie cœliaque, maladie de Crohn, suite d'une opération digestive, etc.
- Hypercatabolisme : augmentation des besoins énergétiques souvent liée à une maladie (cancer)
- Perturbations psycho-sociales : dépression, solitude, revenus insuffisants, isolement.

La dénutrition touche toutes les populations, celles des pays en voie développement et des pays développés qu'elles souffrent de maladies chroniques ou aiguës ou qu'elles soient en situation économique précaire. Avec aujourd'hui plus de 800 000 personnes atteintes en France [26], la dénutrition est un problème majeur de santé publique qui touche tous les âges, en particulier les personnes âgées qui sont à fort risque de dénutrition comme nous le verrons par la suite. On estime qu'elle touche près de 5% des personnes âgées vivant à domicile [27] de 15 à 38% de celles vivant en institution et de 30 à 60% pour les malades âgés hospitalisés [28].

La dénutrition s'accompagne alors d'une diminution de la masse maigre, de la masse musculaire et d'une altération d'une ou plusieurs fonctions physiologiques et psychique.

Les conséquences sur l'organisme et sur l'aspect psychologique sont alors multiples [29]. Il en va du retard de cicatrisation à l'immunodépression et aux atteintes neurologiques, endocriniennes et des lignées sanguines. Il faut noter d'autre part une altération de l'état général et de la qualité de vie avec fatigue, dépression, perte d'autonomie, chutes (car diminution de la masse et de la force musculaire).

On note enfin une modification de la pharmacocinétique des médicaments par diminution de la liaison aux protéines plasmatiques, de la métabolisation hépatique, de l'élimination rénale et du volume de distribution.

Or, comme nous l'avons vu précédemment, les médicaments anticoagulants présentent pour une bonne partie d'entre eux une forte liaison aux protéines plasmatiques. Dans les états de dénutrition, ces dernières sont diminuées ce qui engendre une augmentation de la fraction libre du médicament. Seule la fraction libre d'un médicament étant susceptible de diffuser vers l'organe cible et d'exercer un effet pharmacologique, l'effet anticoagulant est donc accentué dans cette situation.

I.7.C Interactions en phytothérapie

Si dans le cas d'un traitement par héparines ou AOD il n'y a pas d'interactions recensées en phytothérapie, chez un patient sous AVK, l'introduction, la modification posologique ou l'arrêt de tout médicament, y compris de phytothérapie, justifient une surveillance particulière de l'INR, surtout s'il est connu pour interagir avec les AVK.

La liste suivante concernant les interactions entre AVK et la phytothérapie n'est pas exhaustive. Elle regroupe les plantes principalement retrouvées dans la littérature [30] :

Implication dans des surdoses d'AVK et des hémorragies :

- Canneberge, *Vaccinium macrocarpon*
- Ginseng, *Panax ginseng* : On a démontré un effet adaptogène (ce qui permet à l'organisme de s'adapter au stress), stimulant physique, stimulant immunitaire, stimulant de la mémoire, antioxydant, hépatoprotecteur, antiischémique, hypoglycémiant et antiinflammatoire.
- Ginkgo, *Ginkgo biloba* : On a démontré un effet anti-ischémique et antiradicaux libres, un effet antagoniste sur un médiateur impliqué dans les phénomènes inflammatoires et allergiques, le PAF (Platelet Activating Factor). On rapporte un effet favorisant la microcirculation artérielle et la circulation veineuse. Une action antiagrégante plaquettaire a aussi été démontrée. Enfin, des effets bénéfiques sur le mal d'altitude, la mémorisation, les acouphènes, les pertes d'audition et de vision et les vertiges ont été démontrés cliniquement
- Palmier de Floride, *Serenoa repens*
- Pamplemousse, *Citrus paradisi* : le fruit contient des furanocoumarines et des flavonoïdes, responsables de la propriété inhibiteur enzymatique du CYP 3A4. Les composants du jus de pamplemousse rose peuvent également inhiber la glycoprotéine-P.

Implication dans une réduction de l'effet des AVK et l'augmentation du risque de thrombose :

- Millepertuis, *Hypericum perforatum* : Utilisé par voie orale en cas de dépressions légères et transitoires, le Millepertuis est un inducteur enzymatique du CYP P450 et de la P-gp.

A l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, en raison de la suppression de l'effet inducteur du millepertuis [31].

Il s'agira donc d'être vigilant au comptoir lors d'une demande spontanée ou d'un conseil, en particulier chez la personne âgée. En effet beaucoup de médicaments contiennent des plantes « à risque » lors d'un traitement par AVK.

On peut citer : Permixon (160mg/comprimé, de Palmier de Floride, extrait lipidostérolique), Bion 3 Sénior (20mg/comprimé, de Ginseng extrait), Ginkor Fort (14mg/gélule, de Ginkgo), Tanakan (40 mg/comprimé ou 40mg/ml, de Ginkgo, extrait standardisé), Cys-control médical (36mg de proanthocyanidine, flavonoïdes extraits de la Canneberge), Mildac (300 ou 600mg/comprimé de Millepertuis extrait).

II. LA PERSONNE AGÉE

II.1 Définition

A quel âge un individu est-il âgé, « un vieux » ou un senior ? En 1989, l'OMS considérait qu'il « *n'était pas possible de donner (...) une définition unique qui pourrait être appliquée d'une manière cohérente ou serait utile dans tous les contextes* » [32]. Dans ce même rapport, l'OMS a choisi l'âge de 60 ans comme âge de transition et a introduit la notion de « *grand âge* » pour les personnes âgées de 80 ans et plus. Ceci étant, les bornes les plus fréquemment retrouvées dans la littérature pour un sujet dit « âgé » sont les suivantes : personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polyopathologiques. Il est probable que les notions telles que le vieillissement et le syndrome de fragilité soient aussi à prendre en compte.

Grâce aux progrès sanitaires et médicaux, notamment en cardiologie et cancérologie, l'espérance de vie à la naissance de la population française connaît une nette accélération depuis ces dernières années. Malgré ce constat positif, la France se dirige vers un vieillissement rapide de sa population en raison de l'avancée en âge des baby-boomers et de la baisse de la natalité.

Le vieillissement de la population vient souligner l'augmentation avec l'âge de la fréquence des maladies chroniques, la consommation de médicaments et la dépendance. Si le médicament reste avant tout une chance, les modifications physiologiques et les pathologies survenant chez le sujet âgé sont à l'origine d'une fragilité qui les expose davantage aux risques d'effets indésirables médicamenteux et à leurs conséquences.

Trois principaux facteurs expliquent l'augmentation de la fréquence des accidents médicamenteux avec l'âge : les modifications pharmacologiques liées à l'âge, les handicaps physiques et/ou psychosociaux, et la polymédication. Tous les trois représentent les vrais facteurs de fragilité des patients âgés.

II.2 Epidémiologie

Au 1^{er} janvier 2060, si les tendances démographiques observées jusqu'ici se prolongent, la France métropolitaine comptera 73,6 millions d'habitants, soit 11,8 millions de plus qu'en 2007, date du dernier recensement. Cette projection est basée sur un scénario, dit « central », qui suppose que les tendances démographiques récentes se maintiennent : dans ce scénario,

le nombre d'enfants par femme est de 1,95, le solde migratoire de 100 000 habitants en plus par an et l'espérance de vie progresse selon le rythme observé par le passé [33].

II.2.A Perspective : + 80 % des 60 ans et plus en 2060 [33]

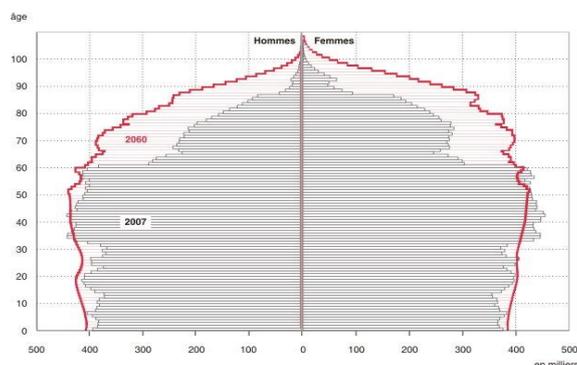
Le vieillissement de la population française est aujourd'hui bien connu et inéluctable comme l'illustre la pyramide des âges (Tableau 19). Les projections démographiques fondées sur la fécondité, la mortalité et les échanges migratoires prévoient près de 23,6 millions de personnes âgées de 60 ans et plus en 2060, soit 80% de plus qu'en 2007. C'est au sommet de la pyramide des âges que l'augmentation est la plus forte: le nombre de personnes de 75 ans ou plus passerait de 5,2 millions en 2007 à 11,9 millions en 2060; celui des 85 ans quadruple en passant de 1,3 à 5,4 millions.

Cet accroissement significatif est la résultante de deux phénomènes [34]:

- D'une part, le vieillissement de la génération « baby-boom » (augmentation importante du taux de natalité dans certains pays, juste après la fin de la Seconde Guerre mondiale entre 1945 et 1975) qui crée un nouvel effet socio-économique, le « papy-boom » et le début du « choc démographique » dès 2005,
- D'autre part l'augmentation constante de l'espérance de vie à la naissance. Ainsi, en 2011, l'espérance de vie à la naissance continue à progresser sur le même rythme que depuis le début des années 1970. Elle s'établit à 84,8 ans pour les femmes et à 78,2 ans pour les hommes. En 2060, les simulations prévoient une espérance de vie à la naissance des hommes en augmentation de 8,2 ans et 6,6 ans pour celle des femmes. Ce bénéfice est principalement dû aux progrès de la lutte contre les maladies cardiovasculaires et les cancers.

La pyramide des âges de la France métropolitaine de 2060 renvoie l'image d'une répartition de la population par âge très équilibrée (Tableau 14).

Tableau 14 *Pyramide des âges de 2007 à 2060 [35]*



L’empreinte des grands chocs démographiques passés aura disparu de la pyramide des âges en 2060. Les projections n’intègrent pas de chocs de ce type pour le futur.

II.2.B Progression plus modérée après 2035 [33]

Jusqu’en 2035, la proportion de personnes âgées de 60 ans ou plus progressera fortement, quelles que soient les hypothèses retenues sur l’évolution de la fécondité, des migrations ou de la mortalité. Cette forte augmentation est transitoire et correspond au passage à ces âges des générations du baby-boom.

Après 2035, leur part devrait continuer à progresser mais de façon plus modérée. (Tableau 15)

Tableau 15 Evolution de la population de la France métropolitaine de 1960 à 2060 (scénario central de projection) [34]

Année	Population au 1 ^{er} janvier (en milliers)	Proportion (%) des					Solde naturel (en milliers)	Solde migratoire (en milliers)
		0-19 ans	20-59 ans	60-64 ans	65-74 ans	75 ans et +		
1960	45 465	32,3	51,0	5,1	7,3	4,3	298,9	140
1970	50 528	33,1	48,8	5,2	8,1	4,7	308,1	180
1980	53 731	30,6	52,4	3,0	8,3	5,7	253,3	44
1990	56 577	27,8	53,2	5,1	7,1	6,8	236,2	80
2000	58 858	25,6	53,8	4,6	8,8	7,2	243,9	70
2007	61 795	24,8	53,8	4,9	8,1	8,5	263,9	100*
2015	64 514	24,2	51,0	6,2	9,3	9,3	201,5	100
2020	65 962	23,9	49,6	6,0	11,0	9,4	173,2	100
2025	67 285	23,5	48,4	6,1	11,1	10,9	154,1	100
2030	68 532	23,0	47,5	6,0	11,1	12,3	142,1	100
2035	69 705	22,6	46,7	5,9	11,1	13,6	120,0	100
2040	70 734	22,4	46,6	5,3	11,1	14,7	82,4	100
2050	72 275	22,3	45,9	5,6	10,2	16,0	31,9	100
2060	73 557	22,1	45,8	5,4	10,5	16,2	+ 30,6**	100

* Solde migratoire issu de la projection.

** Chiffre pour l’année 2059. Les projections s’arrêtent au 1er janvier 2060. Le solde naturel de l’année 2060, différence entre les naissances de 2060 et les décès de cette année n’est donc pas projeté.

Jusqu’en 2035, le nombre de personnes de plus de 60 ans augmentera fortement : les générations nées après la seconde guerre mondiale et avant 1975, issues du baby-boom, auront alors toutes atteint 60 ans.

Entre 2035 et 2060, la part des 60 ans ou plus devrait continuer de progresser, mais plus modérément. Les générations nées après-guerre auront plus de 90 ans, le nombre de décès augmentera donc fortement.

Alors que 21 % de la population résidant en France métropolitaine avait 60 ans ou plus en 2007, cette proportion serait de 31 % en 2035 et de 32 % en 2060.

II.3 Fragilité de la personne âgée

II.3.A Définition

La fragilité est un concept récent en gériatrie. Son émergence résulte de la grande diversité de la population âgée : d'une part les sujets âgés alertes, en bonne santé physique et psychologique, d'autre part les sujets âgés vulnérables, « fragiles », affaiblis par des limitations fonctionnelles, des maladies chroniques et le contexte de vie.

Le syndrome de fragilité n'est pas lié à une maladie déterminée mais selon Karunanathan se référant à un récent consensus international, « la fragilité consiste en une diminution de l'homéostasie et de la résistance face au stress qui augmente la vulnérabilité d'une personne lors d'un stress et l'expose au risque d'évolution défavorable et d'effets néfastes pour la santé » [35]. La fragilité doit ainsi être perçue comme une situation évolutive. Elle peut amener à une rupture d'équilibre et des complications ou être stabilisée par des interventions appropriées.

Plusieurs critères, de plus en plus fréquent avec l'âge, sont signes de fragilité [36] :

- Physique : perte de poids involontaire, faiblesse généralisée, activité réduite, diminution des performances telles que les troubles de la marche, les déficiences sensorielles...
- Psychiques et cognitifs : délire, démence, dépression...
- Biologiques : hypoalbuminémie, modification des facteurs de coagulation, dysfonctionnement de la régulation endocrine, anémie,...
- Autres : hospitalisation, polymédication notamment de médicaments sédatifs.

Le syndrome de fragilité est ainsi un marqueur de risque accru de mortalité et d'événements péjoratifs, notamment d'incapacités fonctionnelles, de chutes, de maladies, d'hospitalisation [37] et d'entrée en institution.

L'âge est un déterminant de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome car à âge équivalent l'état de santé est variable. Ainsi le syndrome de fragilité est fortement intriqué avec celui des syndromes gériatriques.

II.3.B Syndromes gériatriques

Les syndromes gériatriques ont été décrits pour la première fois dans les années 1980. Il s'agit de situations cliniques ne correspondant ni à une maladie, ni à un syndrome médical classique (ensemble de signes ou de symptômes dont le groupement correspond à une entité

nosologique), rendant leur diagnostic complexe [38]. Ils partagent pourtant quatre critères définis :

- Une fréquence qui augmente avec l'âge (et/ou observés seulement chez les sujets âgés), ce qui reflète la diminution des capacités physiologiques et les perturbations pharmacologiques chez le sujet âgé.
- Une origine multiple : des facteurs favorisants (chroniques) incluant les effets du vieillissement et les critères de signe de fragilité cités précédemment, ou précipitants (aigus ou intermittents) telle que l'hospitalisation.
- Deux conséquences fréquentes : le risque de décompensation fonctionnelle source de perte d'autonomie et/ou d'entrée en institution, c'est-à-dire un déclin fonctionnel et un accroissement de la morbidité et de la mortalité.
- Une prise en charge multifactorielle et pluridisciplinaire qui requiert une approche globale du patient (bilan des incapacités fonctionnelles, des modifications médicales et psychosociales).

Les syndromes gériatriques les plus fréquemment retrouvés dans la littérature sont les suivants : dénutrition, déshydratation, déficits sensoriels, chutes, dépression, insomnie, syndrome confusionnel aigu, démence, troubles psycho-comportementaux de la démence, plaies chroniques, escarres, troubles mictionnels, ostéoporose (Annexe 8) [39] [40] [41].

Les syndromes gériatriques sont ainsi des situations cliniques particulières se caractérisant par une fréquence accrue chez les personnes âgées, une origine multiple, une conséquence entraînant un déclin fonctionnel et une prise en charge multifactorielle et pluridisciplinaire. On remarque une corrélation entre les différents syndromes gériatriques classiquement retrouvés. La figure suivante illustre le rôle important de l'iatrogénie médicamenteuse dans l'apparition des syndromes gériatriques (Figure 8).

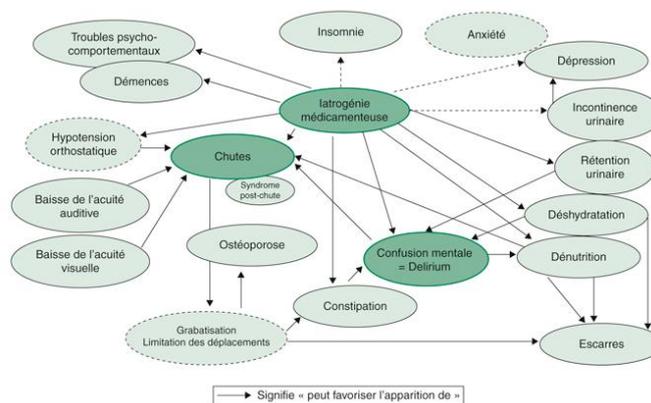


Figure 8 Intrication entre iatrogénie médicamenteuse et syndromes gériatriques [39]

L'iatrogénie médicamenteuse est au cœur de ses syndromes. Elle est à l'origine de certains syndromes (benzodiazépines, bêta-bloquants pour les chutes, anticholinergiques pour la rétention urinaire, etc.), mais certains syndromes engendrent l'iatrogénie médicamenteuse.

Par exemple :

- les éventuels troubles mnésiques de la personne âgée sont responsables d'erreurs d'observance des traitements et peuvent être à l'origine de sous-dosage (par défaut de prise médicamenteuse) ou au contraire de surdosage (lié à une surconsommation médicamenteuse pour rattraper un « faux » oubli). Le respect d'un plan de prise complexe est alors difficile (posologie irrégulière en fonction des jours pairs, impairs, un jour sur deux, sur trois, etc)
 - L'existence d'un trouble visuel dont l'incidence augmente avec l'âge, comme un problème de glaucome, de cataracte, de dégénérescence maculaire liée à l'âge, peut expliquer des confusions entre les médicaments (boîtes, gélules, comprimé, etc.), ou des erreurs sur le nombre de gouttes, par exemple.
 - Les troubles de la coordination motrice, les tremblements, les déformations digitales, constituent une entrave à l'ouverture de blister ou du flacon, à l'utilisation des compte-gouttes, à la manipulation et à la préhension de comprimés sécables ou à l'utilisation de dispositifs d'inhalation. De même, la réduction de mobilité des épaules peut rendre difficile l'instillation de collyres.
 - Les éventuels troubles de déglutition rendent plus difficile l'administration orale de certains médicaments et peuvent constituer une entrave à la bonne observance des traitements. Or, la première raison pour laquelle un traitement ne fonctionne pas, c'est qu'il n'est pas pris !
- Par ailleurs, les patients parkinsoniens, atteints de la maladie d'Alzheimer, ou encore les personnes âgées alitées sont susceptibles de faire des « fausse-routes », qui peuvent être à l'origine d'accidents iatrogènes.

La prise en charge de la personne âgée relève d'une évaluation globale, médicale, psychologique et sociale. Plus que la recherche d'une pathologie d'organe, le diagnostic repose sur la notion d'une décompensation fonctionnelle comportant :

- Une réduction des réserves fonctionnelles liées au vieillissement et aux maladies chroniques, aboutissant à un syndrome de fragilité.
- Des facteurs aigus de décompensation qui projettent l'individu dans une situation d'insuffisance fonctionnelle.

Le syndrome de fragilité se caractérise par un risque permanent de décompensation fonctionnelle conduisant à une aggravation de l'état de santé et à la dépendance.

Une cause médicamenteuse doit être systématiquement évoquée devant toute altération de l'état de santé d'une personne âgée dont l'explication n'est pas d'emblée évidente :

- Si le symptôme est récent, quel est le dernier médicament introduit ?
- Quels sont les médicaments potentiellement pourvoyeurs de ces symptômes en tenant compte de la fréquence de l'apparition de ces effets indésirables et en les catégorisant avec la monographie et/ou une échelle ?
- Ces médicaments sont-ils indispensables ? si oui, existe-t-il une alternative ? [39]

II.3.C Critères sociaux

a. Isolement

La délitescence du lien social, entourage ou aidant, ne peut que nuire au capital social et physique de la personne.

En effet, une personne âgée vivant seule à domicile à plus de risque de se trouver en difficulté face aux conséquences attendues du vieillissement ou aux aléas de la vie (maladie, chute...).

Cette rupture du lien social peut venir également d'un conjoint dépendant qui use physiquement et psychologiquement l'accompagnant. Les possibilités ou l'envie de maintenir les liens sociaux sont alors réduites.

Le retrait de la vie sociale en fin d'activité professionnelle ou en raison de problèmes de santé, amène lui aussi à une diminution de la fréquence des relations entretenues avec l'environnement.

Enfin l'isolement géographique (arrêt de la conduite et manque de transports de proximité) réduit les déplacements et accroît l'isolement social.

b. Dépendance

La dépendance est définie comme le besoin d'aide des personnes de 60 ans ou plus pour accomplir certains actes essentiels de la vie quotidienne. Elle est liée non seulement à l'état de l'individu, mais aussi à son environnement matériel [42].

Le vieillissement de la population française conduira dans les années à venir à une augmentation du nombre de personnes âgées dépendantes. Ainsi, en supposant une stabilité

de la durée de vie moyenne en dépendance, jusqu'à 2 000 000 de personnes (scénario pessimiste) pourraient être dépendantes (et bénéficiaires de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA)) en 2040 contre 1 200 000 début 2012, soit une augmentation de plus d'environ 60% (Figure 9).

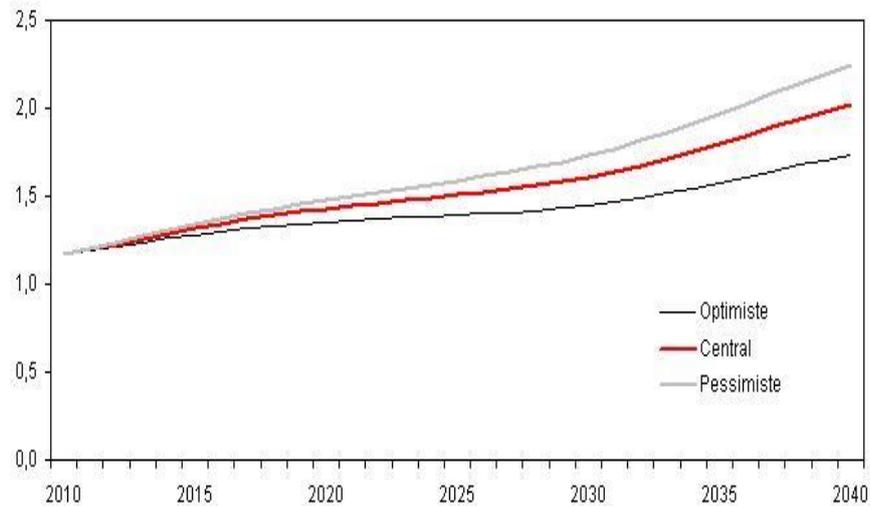


Figure 9 Projection du nombre de personnes âgées dépendantes bénéficiaires de l'APA à l'horizon 2040, selon l'hypothèse d'évolution de la prévalence de la dépendance (en millions) [43]

Quel que soit le scénario retenu, on remarque une augmentation plus prononcée du nombre de personnes âgées dépendantes bénéficiaires de l'APA aux alentours de 2030. En effet c'est à cette période que la génération du baby-boom attendra 80-85 ans, âge où la dépendance est forte et où les besoins d'aidants potentiels, qu'ils soient professionnels ou informels, deviennent importants. Le tableau suivant (Figure 10) illustre ce propos: la proportion de bénéficiaires de l'APA croit considérablement à partir de 85 ans, que la dépendance soit modérée ou lourde.

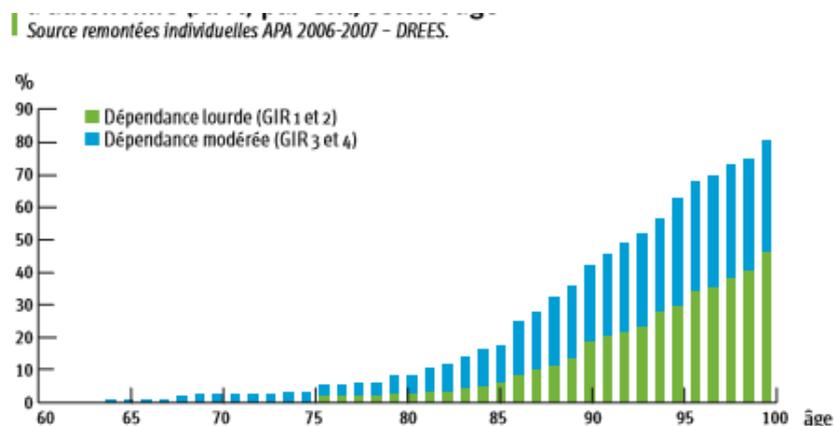


Figure 10 Proportion de bénéficiaires de l'APA par GIR selon l'âge [44]

L'âge moyen des personnes dépendantes augmenterait fortement entre 2000 et 2040, passant de 78 à 82 ans pour les hommes et de 83 à 88 ans pour les femmes, soit une moyenne de 80 ans pour les hommes et 85.5 ans pour les femmes, ce qui reflète les propos précédemment énoncés [42].

Plusieurs grilles d'évaluation sont utilisées pour mesurer la dépendance, chacune mettant l'accent sur un aspect du problème.

Parmi elles, la grille Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources (AGGIR) (Annexe 9), qui évalue le degré d'autonomie et de dépendance physique ou psychique des personnes âgées dans l'accomplissement des actes de la vie quotidienne (calcul du Groupe Iso-Ressource (GIR)). Cet outil multidimensionnel comporte 10 variables d'activités corporelles et mentales qu'effectue seule ou non la personne âgée (dites discriminantes) et 7 variables d'activités domestiques et sociales (dites illustratives). Seules les variables discriminantes sont utilisées pour déterminer le GIR d'un individu.

Le degré d'autonomie pour chacune des 10 activités fondamentales est représenté par une variable à trois modalités : habituellement est la référence au temps, correctement est la référence à l'environnement conforme aux usages et la notion « seule » correspond à « fait spontanément seul » et suppose qu'il n'est besoin ni d'incitation ni de stimulation de la part d'un tiers.

Ainsi, il a été défini le codage suivant :

- A : fait seul, totalement, habituellement et correctement ;
- B : fait partiellement, ou non habituellement, ou non correctement ;
- C : ne fait pas.

Par l'évaluation de leur capacité ou incapacité grâce à un questionnaire précis, cet outil permet une classification des individus selon trois modalités :

- Forte perte d'autonomie
- Perte d'autonomie partielle
- Absence de perte d'autonomie

A partir des réponses obtenues, un calcul de score est réalisé et classe les personnes âgées en six groupes GIR (Annexe 10):

- La dépendance lourde correspond aux GIR 1 et 2,
- La dépendance partielle correspond aux GIR 3 et 4,
- La non-dépendance correspond aux GIR 5 et 6. [42]

Une fois le classement effectué, l'APA peut être ou non attribuée. Elle tient compte également de l'âge de la personne, de ses revenus et de son lieu de résidence (institution ou domicile).

c. Perturbation des habitudes de vie

Les modifications du contexte de vie, de l'environnement familial, peuvent fortement déstabiliser l'équilibre affectif, émotionnel et physique d'une personne, à plus forte raison avec l'avancée en âge.

Une cause notable de fragilisation du sujet âgé est l'hospitalisation et sa sortie. En effet, la personne âgée perd ses repères, ses habitudes de vie une fois entrée à l'hôpital. Un confort de vie modifié, de même que l'alimentation. D'autre part, le domicile n'est pas toujours adapté à leur éventuelle perte d'autonomie (présence de tapis, marches...), ce qui rend plus difficile le retour à domicile. Sortie de l'hôpital, la possible désorientation rend le retour à domicile plus délicat, car la personne âgée peut craindre de ne pas parvenir à se débrouiller seule et de ne pas se sentir en sécurité.

II.4 Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée

II.4.A Origine [45]

Iatrogénie, ce terme vient du grec *iatros* : médecin et *gènes* : engendré. Littéralement, ce mot signifie « provoqué par le médecin ».

Le concept de iatrogénèse remonte à l'Antiquité avec Hippocrate de Cos (459 av. J.-C.-370 av. J.-C), considéré comme le père de la médecine. Son *primum non nocere*, locution latine qui signifie « d'abord, ne pas nuire », est une première mise en garde contre les dommages causés ou aggravés par le médecin. La plus ancienne trace de ce principe se trouve dans le traité des Épidémies (I, 5) d'Hippocrate, daté de 410 av. J.-C. environ, qui définit ainsi le but de la médecine : « Avoir, dans les maladies, deux objectifs : être utile ou du moins ne pas nuire ». Hippocrate est par ailleurs contemporain de Socrate qui professait que « la même science est celle des remèdes et des poisons ». Dans le grec ancien on retrouve donc cette notion dans le terme *pharmakon* « moyen magique » qui désignait à la fois le remède et le poison.

Au XVI^e siècle, Paracelse (1493-1541), alchimiste et médecin parfois considéré comme le père de la toxicologie et de la pharmacologie, reprend le concept avec son célèbre adage « la dose fait le poison ».

Au 21^{ème} siècle, la Haute Autorité de Santé (HAS) considère comme iatrogène « *les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé* ».

La notion est donc très générale, qualifiant un trouble ou un effet non souhaitable consécutif:

- à l'intervention d'un médecin ou autre professionnel de la santé, qu'il y ait ou non erreur de traitement,
- ou à l'utilisation d'un médicament, qu'elle corresponde ou non à son indication habituelle.

Elle regroupe ainsi les événements survenus en ville (officines, cabinets médicaux, domicile du patient) et ceux rencontrés dans les établissements de soins privés ou publics (affections dites nosocomiales).

L'iatrogénie a diverses origines : les gestes thérapeutiques, la réalisation d'un examen, la lecture et l'analyse des résultats, les conditions d'hospitalisation, l'utilisation des médicaments mais aussi l'automédication.

Nous aborderons ici plus spécifiquement l'iatrogénie médicamenteuse.

II.4.B Définition

La iatrogénie médicamenteuse, selon la définition de l'OMS (1969), regroupe : « *Toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic ou de traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit.* »

L'iatrogénie médicamenteuse représente tous les incidents imputables à un médicament par le biais d'un professionnel de santé ou non. Elle peut être liée à un problème de prescription, de dispensation, d'administration ou d'observance. Les effets indésirables qui en découlent ne sont pas forcément dus à un mauvais usage des thérapeutiques.

Cette définition englobe donc les effets indésirables survenus lors de l'utilisation du médicament conforme à son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), mais aussi ceux

survenus suite à un mésusage dans un cadre d'une utilisation en dehors du cadre prévu dans le RCP.

L'iatrogénie médicamenteuse a été évaluée en France grâce aux structures de pharmacovigilance: en 2007 l'étude EMIR (Effets Indésirables Médicamenteux : Incidence et Risque) [19] estimait le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables médicamenteux en France à 143 915, ce qui représentait 3,6% du total des hospitalisations. Dans un tiers des cas, les effets indésirables étaient considérés comme graves. Le nombre annuel moyen de journées d'hospitalisation dues à un effet indésirable médicamenteux était ainsi estimé à 1 480 885.

a. Effet indésirable

Un effet indésirable est défini par l'OMS comme étant « *une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit* ».

Un effet indésirable peut être fréquent (fréquence de survenue > 5%), occasionnel (fréquence de survenue comprise entre 0.1 et 0.5%) ou rare (fréquence de survenue < 0.1%).

Deux paramètres sont à étudier en cas d'effet indésirable : la gravité et le caractère prévisible ou non.

Effet indésirable grave [46]

Un effet indésirable dit « grave » est létale ou susceptible de mettre la vie du en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou encore se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Effet indésirable attendu

Un effet indésirable dit « attendu » est mentionné dans le RCP. Il est en relation avec les propriétés pharmacologiques du médicament et a donc été mis en évidence lors des essais cliniques. Cet effet indésirable est par ailleurs dose-dépendant et possiblement évitable.

Effet indésirable inattendu [46]

Un effet indésirable dit « inattendu » ou « nouveau » est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP. Il n'est pas dose-dépendant et peut révéler des facteurs de risque. Il est imprévisible et survient après l'AMM.

Cet effet indésirable souvent inévitable doit faire l'objet d'une déclaration. Les informations recueillies sont alors communiquées au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) puis à l'ANSM. Cette déclaration permet de mieux connaître le médicament, en particulier ses risques éventuels, dans les conditions réelles d'utilisation (Annexe 11).

b. Erreur médicamenteuse

L'ANSM a défini l'erreur médicamenteuse : *« dans le domaine de la santé, l'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient ».*

Les erreurs médicamenteuses sont à distinguer des effets indésirables des médicaments qui sont liés au médicament lui-même.

Une erreur médicamenteuse est donc évitable. Elle peut avoir plusieurs origines :

- Médicamenteuse : le médicament lui-même, son association avec un autre médicament,
- Humaine : professionnels de santé (prescription, délivrance, préparation des piluliers), le patient lui-même (défaut d'observance),
- L'environnement du patient,
- Le circuit du médicament (commande, réception, transport et livraison, stockage, prélèvement et préparation des doses).

II.4.C Modifications pharmacologiques: conséquences du vieillissement sur la prise en charge médicamenteuse

Les effets pharmacologiques observés chez le sujet âgé peuvent être très différents de ceux mis en évidence avec la même dose chez un sujet plus jeune de même sexe et de poids comparable. Ces changements peuvent être dus à des modifications d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique. De ce fait, les changements physiologiques intervenant chez le sujet âgé de plus de 65 ans sont à l'origine de modifications de la

pharmacocinétique des médicaments et donc sur leur concentration. En effet, toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination peuvent être influencées par le vieillissement. Ces changements font que les personnes âgées sont plus exposées aux effets indésirables des médicaments notamment lors d'administrations chroniques.

L'âge s'accompagne donc de modifications pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et physiques qui peuvent avoir des conséquences sur la prise en charge médicamenteuse. Ces variations nécessitent alors un ajustement posologique afin d'éviter les phénomènes de toxicité ou au contraire d'inefficacité thérapeutique.

a. Le vieillissement

Le vieillissement peut être défini comme « *l'ensemble des mécanismes qui font baisser la capacité de l'organisme de s'adapter aux conditions variables de l'environnement* ». [33]

Cependant Rowe et Kahn, chercheurs en gérontologie, en ont décrit trois types :

- Le vieillissement usuel ou habituel avec des atteintes dites physiologiques de certaines fonctions liées à l'âge. Il correspond à une diminution des réserves adaptatives définie comme un syndrome de fragilité.

Selon Karunanathan se référant à un récent consensus international, « *la fragilité consiste en une diminution de l'homéostasie et de la résistance face au stress qui augmente la vulnérabilité d'une personne lors d'un stress et l'expose au risque d'évolution défavorable et d'effets néfastes pour la santé* ». Cette définition est non spécifique du sujet âgé mais « *la fragilité est liée à l'âge avancé* ». [4]

- Le vieillissement réussi ou optimal. Il est associé à la longévité, l'absence de pathologie et un sentiment de bien-être physiologique, de bonheur et de qualité de vie. Ainsi, le sujet maintient des capacités proches de celles des sujets plus jeunes de même niveau d'éducation.

- Le vieillissement pathologique comprend des morbidités : dépression, démence, troubles de la locomotion, troubles sensoriels, affections cardio-vasculaires, dénutrition, qui ont des conséquences sur la prise en charge du sujet âgé.

b. Modifications pharmacocinétiques

Absorption

Avec l'âge, l'absorption orale est peu modifiée, l'état de la muqueuse gastrique n'étant pas altérée par rapport à l'adulte [47]. Cependant il est important de considérer les modifications physiologiques dues à l'âge rencontrées au cours du phénomène d'absorption. Les paramètres suivants peuvent avoir une influence clinique sur la biodisponibilité orale de certaines molécules :

- Augmentation du pH gastrique car diminution de la sécrétion acide entraînant une possible modification de la dissolution de la forme galénique, de l'état d'ionisation et de la solubilité de certaines molécules [47].
- Diminution de la surface de la muqueuse digestive, de la vidange gastrique, de la motilité intestinale et du débit sanguin hépatique entraînant une diminution de la biodisponibilité orale du calcium, du fer et des vitamines.

Les conséquences pharmacocinétiques se situeraient plus sur la vitesse d'absorption que la quantité absorbée.

Enfin l'absorption des formes orales liquides semble moins altérée que celles des solides (car leur délitement est plus lent et souvent incomplet avec le vieillissement).

Les résorptions des voies d'administration intramusculaire et sous-cutanée sont diminuées par la réduction de la perfusion régionale. Toutefois, la résorption de la voie sous-cutanée est difficile à évaluer car elle est influencée par de nombreux facteurs, notamment la température de la peau, un état de choc...

L'absorption intraveineuse est inchangée avec l'âge.

Malgré l'atrophie de l'épiderme et du derme, l'absorption transdermique est diminuée avec le vieillissement en raison de la réduction de la perfusion sanguine des tissus.

A noter que chez le sujet âgé il faut se méfier :

- du ralentissement du péristaltisme œsophagien,
- des troubles de la déglutition,
- des diarrhées chroniques,
- de l'ouverture des formes « retard »,
- des comprimés écrasés ou des gélules ouvertes alors qu'il ne faut pas,
- des comprimés ou des gélules non déglutis : ulcération.

Distribution

Le vieillissement engendre des risques d'accumulation de certaines molécules par :

- sarcopénie : chez le sujet âgé, on note une fonte musculaire au profit de la masse grasse, ce qui augmente le volume de distribution et la demi-vie (à condition que la clairance totale chez le sujet âgé varie dans le même sens) des molécules lipophiles. Ces dernières présentent alors une activité retardée et une demi-vie plus longue.
- diminution de la quantité totale d'eau de 10 à 15 % après 80 ans entraînant une diminution du volume de distribution des molécules hydrosolubles.
- hypoalbuminémie (due à une diminution de la fonction rénale et de la capacité de synthèse protidique du foie ou du fait d'une malnutrition) [47]: une diminution de la concentration d'albumine plasmatique entraîne une augmentation de la fraction libre des médicaments à forte affinité pour l'albumine avec un risque potentiel de surdosage puisque la forme libre d'un principe actif est la seule forme active pharmacologiquement. Les risques de surdosage sont plus fréquents :
 - avec les molécules fortement liées à l'albumine (> 90 %) : AVK par exemple
 - par des mécanismes de compétition dans le cas d'association de plusieurs médicaments liés à l'albumine.

Enfin, une diminution du débit cardiaque estimée à 1 % par an après 30 ans entraîne une diminution de la perfusion des organes, une diminution du temps de transport à l'organe cible ou au compartiment de stockage, pouvant ainsi prolonger le délai d'action des médicaments notamment ceux employés pour l'induction de l'anesthésie.

Métabolisme

Toutes les modifications physiologiques de la fonction hépatique dues à l'âge sont susceptibles d'avoir des répercussions sur les médicaments fortement métabolisés. Avec l'âge on constate une diminution de la masse hépatique (25 à 35 %), du débit sanguin hépatique (0,3 à 1,5 % par an à partir de 25 ans) et du métabolisme hépatique des médicaments à forte extraction hépatique. Globalement, on constate une diminution du métabolisme hépatique de l'ordre de 30% après 70 ans.

Cependant l'âge ne serait pas le seul facteur de variation du métabolisme interindividuel. En effet une étude a porté sur la relation âge et génotype pour déterminer la dose nécessaire de

warfarine [48]. Les résultats ont montré que les plus de 85 ans hétérozygotes pour le CYP2CP*3 ont nécessité seulement 2mg par jour versus 3,1mg pour ceux sans l'allèle CYP2CP*3. Ainsi l'âge a été un facteur déterminant associé au génotype.

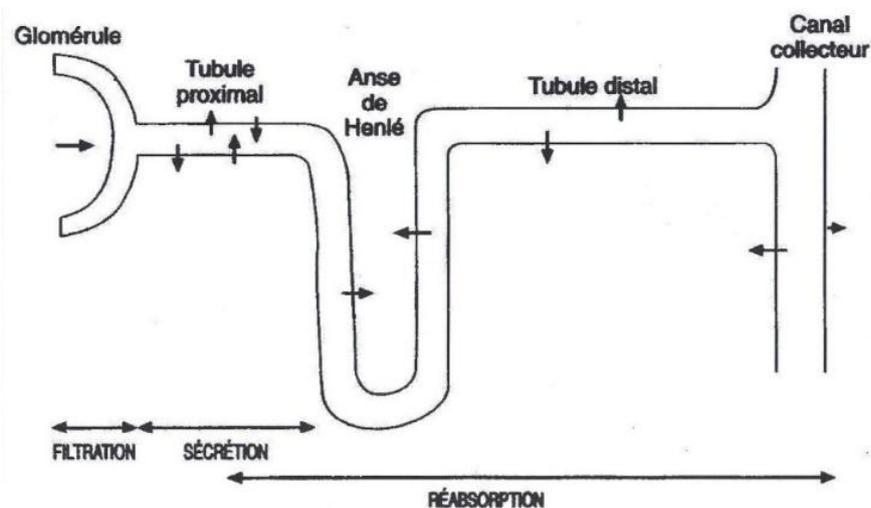
En conclusion, actuellement les effets de l'âge sur le métabolisme hépatique de médicaments ainsi que l'adaptation des posologies au niveau d'insuffisance hépatique sont difficilement évaluables et applicables en pratique clinique.

Élimination

Pour les médicaments à forte élimination rénale (>60% de la dose administrée), une diminution de la capacité rénale peut modifier leur pharmacocinétique. Le vieillissement entraînant une diminution du nombre de néphrons fonctionnels et une diminution de la vascularisation rénale provoquant ainsi une réduction progressive de la fonction rénale, la demi-vie des médicaments ou de leurs métabolites actifs éliminés majoritairement par voie urinaire est augmenté (HBPM, AINS, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), etc). Il y a donc un risque d'accumulation des médicaments hydrosolubles qui sont à élimination rénale prépondérante.

Il convient d'être vigilant avec les médicaments notamment à marge thérapeutique étroite, pour lesquels il est souhaitable de connaître la fonction rénale du patient mais aussi de pratiquer des dosages plasmatiques.

L'élimination rénale est fonction de trois processus (Figure 11) : la filtration glomérulaire, la sécrétion active au tubule proximal et la réabsorption tubulaire :



$$\text{Clairance rénale} = \text{filtration} + \text{sécrétion} - \text{réabsorption}$$

Figure 11 La fonction rénale

Avec l'âge, l'excrétion rénale des molécules est modifiée par diminution de quatre facteurs :

- le flux sanguin rénal (moins 1% par an après 50 ans)
- la filtration glomérulaire (moins 25 à 50% entre 20 et 90 ans)
- la fonction tubulaire
- la capacité de réabsorption

Contrairement à la fonction hépatique, il existe un paramètre prédictif de la fonction rénale : le débit de filtration glomérulaire (DFG), estimé grâce à la clairance de la créatinine (Clcr). La créatinine provient de la dégradation musculaire d'un composé appelé créatine. La créatine est nécessaire pour produire de l'énergie lors de la contraction musculaire, et sa transformation en créatinine est relativement constante. La créatinine est ensuite excrétée par les reins, filtrée sans être réabsorbée mais subit une sécrétion tubulaire partielle. La quantité de créatinine produite dépend de la masse musculaire de la personne. Pour un individu donné, il est donc difficile de déterminer le caractère normal ou anormal d'une valeur de créatininémie. La créatininémie en tant que telle est donc un marqueur imparfait de la fonction rénale.

On utilise donc la créatinine dans des formules mathématiques qui estiment la valeur du DFG. Ces formules incluent, outre la créatininémie, des paramètres anthropométriques (âge, sexe, poids, ethnie) :

- Clcr endogène (mL/min) :

$$\text{Clcr} = (U \times V) / P$$

U= créatininurie

V= volume des urines de 24 heures ;

P= créatininémie

En pratique, cette formule est assez difficile à calculer chaque jour chez la personne âgée car elle nécessite le recueil des urines des 24 heures d'une population qui présente fréquemment des troubles cognitifs et des troubles mictionnels.

- Formule de Cockcroft –Gault (mL/min) :

$$\text{Clcr} = k \times (140 - \text{âge (année)}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})$$

k = 1,23 chez l'homme, 1,04 chez la femme

Son estimation du DFG est meilleure si elle est rapportée à la surface corporelle, soit :

$$\text{Clcr (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \text{Clcr (mL/min)} \times 1,73/\text{surface corporelle (m}^2\text{)}$$

- Formule « *Modification of the Diet in Renal Disease* » = MDRD simplifiée (mL/min):

$$\text{DFG} = k \times 186 \times (\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L)})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \text{ (mg/dL)}$$

k = 1 chez l'homme, 0,742 chez la femme

Le débat actuel repose sur la pertinence de ces formules pour un sujet âgé. En effet, les adaptations posologiques des médicaments à la clairance de la créatinine des RCP sont étudiées avec la formule de Cockcroft-Gault. Cependant, comme le montre le tableau suivant (Tableau 16), cette formule sous-estime le DFG chez le sujet âgé, contrairement à la formule MDRD simplifiée qui elle permettrait une meilleure estimation. Il convient donc d'être prudent chez le sujet âgé car du fait de la fréquente diminution de la masse musculaire et de la déshydratation, le dosage de la créatininémie donne un mauvais reflet de la fonction rénale et conduit le plus souvent à sous-estimer l'état de la fonction rénale.

Tableau 16 Comparaison de la formule de Cockcroft-Gault et MDRD simplifiée

Formule de calcul	Cockcroft-Gault	MDRD simplifiée
Calcul	Simple	Complexe
Variables (autre que la créatininémie)	Age, sexe, Poids, taille	Age, sexe Indépendante du poids et de la taille Ethnie à connaître
Chez le sujet âgé	Sous-estimation du DFG	Meilleure estimation du DFG
Etude clinique	La référence	Non utilisée
Interprétation difficile	En cas de sarcopénie, dénutrition, obésité, déshydratation,...	

Ainsi quelle que soit la formule utilisée, elle doit être interprétée avec prudence chez le sujet âgé, en ayant pris en compte tous les paramètres pharmacologiques du patient.

En pratique clinique, toutes ces modifications pharmacocinétiques sont difficiles à prendre en compte. Il est important de redoubler d'attention avec les molécules à marge thérapeutique étroite, en cas d'hypoalbuminémie, et avec les molécules qui nécessite une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.

Une synthèse des conséquences et les molécules concernées sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 17) [36].

Tableau 17 Modifications pharmacocinétiques avec l'âge et leurs conséquences

Etapes	Modifications avec l'âge	Conséquences	Exemples de molécules concernées
Absorption orale	↑ pH gastrique	Modifications de dissolution, solubilité et ionisation des formes galéniques	Molécules basiques, cimétidine, clorazépatate, L-dopa
	↓ surface de la muqueuse digestive, vidange gastrique, motilité sanguine et débit sanguin	↓ biodisponibilité orale	Nifédipine, propranolol, calcium, fer, vitamines
		↑ vitesse d'absorption et T max	Digoxine, chlordiazépoxyde, nitrazépam, gabapentine
Absorption IM, SC, transdermique	↓ perfusion régionale des tissus	↓ résorption	
Distribution	↑ Masse grasse ↓ Masse musculaire	↑ Vd et $t_{1/2\text{vie}}$ des molécules liposolubles	Antidépresseurs tricycliques, amiodarone, benzodiazépine, prazosine, teicoplanine, thiopental, verapamil
	↓ Eau totale	↓ Vd et $t_{1/2\text{vie}}$ des molécules hydrosolubles	Aspirine, cimétidine, curare, digoxine, famotidine, gentamicine, lithium, morphine, paracétamol, phénytoïne, quinine, sotalol, théophylline
	↓ Albuminémie	↑ Fraction libre	Amiodarone, antiépileptiques, AINS, AVK, diazépam, digoxine, hormones thyroïdiennes, phénytoïne, sulfamides
	↓ Débit cardiaque	↑ Délai d'action	induction d'anesthésie
Métabolisme hépatique	↓ Pouvoir de métabolisation	Saturation des voies de métabolisation	Propranolol, lidocaïne, métoprolol
	↓ Activité enzymatique	↓ Réaction de phase I	Carbamazépine, phénytoïne, tiagabine, acide valproïque
Élimination	↓ Flux sanguin	↑ $t_{1/2\text{vie}}$ des médicaments ou métabolites actifs éliminés à plus de 60% par voie urinaire	AINS, aténolol, digoxine, aminoside, lithium, morphine, IEC, HBPM,...
	↓ Filtration glomérulaire		
	↓ Fonction tubulaire		
	↓ Capacité de résorption		

c. Modifications pharmacodynamiques

La pharmacodynamie, quant à elle, s'intéresse aux modifications de la relation du médicament avec un récepteur. Le vieillissement physiologique s'accompagne de modifications pharmacodynamiques, c'est-à-dire « la capacité des organes cibles à répondre aux médicaments » [49]. Chez le sujet âgé, cette réponse est souvent altérée. Elles sont

associées ou non à une incidence clinique qui peut être augmentée (amiodarone, antihypertenseurs, métoprolol, opiacées, psychotropes) ou diminuée (médicaments agissant sur le système β adrénergique).

Elles touchent la sensibilité et le nombre de récepteurs à des médicaments entraînant une altération de la liaison au récepteur, de l'action au niveau post-récepteur et/ou des systèmes de contre-régulation.

De plus, l'âge entraîne une réduction progressive des mécanismes homéostatiques. Citons ici quelques exemples :

- L'efficacité des systèmes de régulation tensionnelle est moindre chez la personne âgée, ce qui la prédispose aux risques d'hypotension, donc aux chutes et malaise par diminution du nombre de barorécepteurs. La réponse hypotensive aux antihypertenseurs est majorée avec une fréquence de 5-33% [50].
- La sensibilité du système nerveux central aux psychotropes contribue à majorer le risque confusionnel. En effet l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique chez le sujet âgé rend ce dernier plus sensible aux médicaments agissant sur le SNC.
- Le vieillissement du cœur, en particulier la perte du contingent de cellules nodales peut entraîner une plus grande sensibilité à certains médicaments (troubles voire blocs conductifs) [51]. L'altération des systèmes de régulation de l'homéostasie et de la température corporelle majore le risque d'hyperthermie sous neuroleptiques et rend le sujet âgé plus vulnérable au syndrome d'épuisement-déshydratation, en particulier s'il est traité par diurétiques, IEC, ARA II ou AINS.
- La régulation de la glycémie est altérée, avec notamment une diminution de sécrétion de glucagon, ce qui majore les risques d'hypoglycémie sous insuline et antidiabétiques oraux insulinosécreteurs (sulfamides hypoglycémiantes et repaglinide) et bêtabloquants.
- La fonction rénale étant diminuée avec l'âge, la personne âgée est plus exposée à la survenue d'une insuffisance rénale avec les AINS (inhibition des prostaglandines rénales vasodilatatrices).

Ces données pharmacodynamiques ont conduit des gériatres, des pharmaciens et des pharmacologues à établir des listes de médicaments inappropriés en gériatrie que nous évoquerons plus loin.

II.4.D Prescription médicamenteuse sub-optimales, « overuse, misuse, underuse »

Que son vieillissement soit usuel, réussi ou pathologique, le sujet âgé, du fait de son vieillissement physiologique se retrouve fréquemment en situation de polypathologie impliquant une polymédication [52].

Ainsi, a-t-il été établie une corrélation entre le nombre moyen de boîtes de médicaments achetées et le nombre de pathologies. (Figure 12) [53]. On constate alors une augmentation considérable du taux de consommateurs de médicaments lorsque l'état de santé se dégrade.

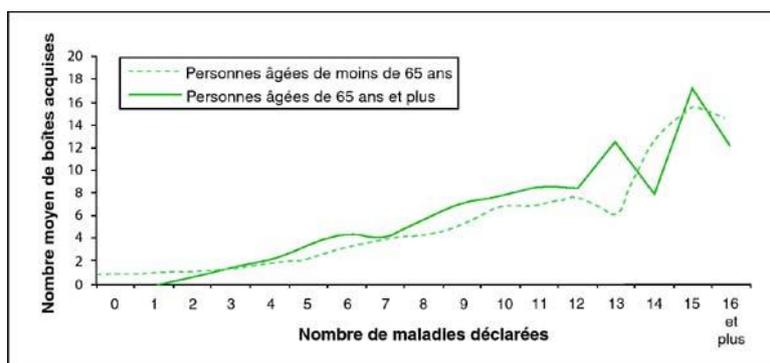


Figure 12 Relation entre la consommation médicamenteuse et le nombre de maladies

Parallèlement, une étude menée par le Collège des Economistes de Santé démontre que les dépenses en médicaments s'accroissent à partir de 65 ans. (Figure 13) [54].

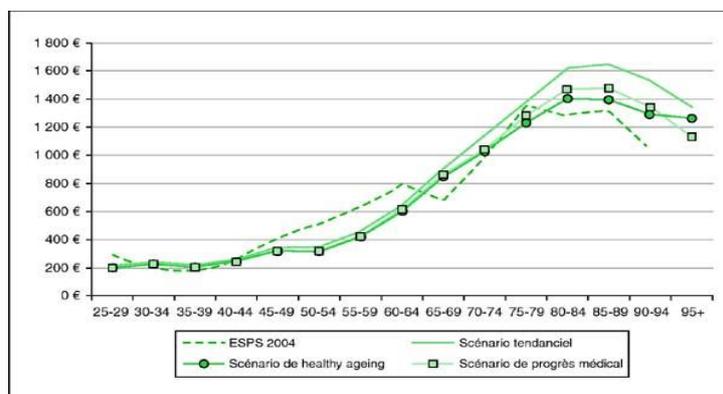


Figure 13 Dépenses individuelles moyennes en pharmacie

Les projections de scénarii sur les dépenses de médicaments tendent à montrer que, d'ici 2029, elles pourraient plus que doubler par rapport à 2004 pour les plus de 60 ans (25 milliards d'euros en 2029 contre 12 milliards en 2004). (Figure 13)

La polymédication est, chez le sujet âgé, habituelle et souvent légitime. Mais elle augmente le risque iatrogénique, diminue probablement l'observance des traitements et à un coût élevé.

a. Prescription difficile chez le sujet âgé mais qui peut être optimisée

Selon la HAS trois anomalies de médication ont été décrites chez le patient âgé. En s'inspirant du modèle anglo-saxon, on parle d' « *overuse* » pour l'excès de traitement, de « *misuse* » pour une prescription inappropriée, et d' « *underuse* » pour une insuffisance de traitement.

Une récente étude [55] menée pendant 6 mois sur 200 patients admis dans 4 unités de soins a corrélé le nombre de prescriptions médicamenteuses inappropriées (PMI) d'une part au nombre de lignes de médicaments prescrits, d'autre part au nombre de pathologies recensées et a évalué la part explicative de 4 facteurs dans la survenue de PMI.

Sur ces 200 patients d'âge moyen $85,6 \pm 5,8$ ans et dont la prévalence de l'insuffisance rénale est de 92,3%, 43,5% d'entre eux sont concernés par ces PMI. 136 PMI ont été relevées sur 1742 lignes de médicaments et 1146 pathologies et ont mis en évidence les trois anomalies de médication comme suit :

- 22,8 % de « *misuse* »,
- 30,9 % d'« *overuse* »
- 46,3 % d'« *underuse* »

Aucun des 4 facteurs étudiés (âge, sexe, provenance et clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault) n'a été mis en lien avec la présence d'une PMI, contrairement à la polypathologie, seul facteur influant mis en évidence.

Le résultat est le suivant : les patients les plus polymédicamentés et les plus fragiles n'apparaissent pas être les plus à risque de PMI. Cette étude n'a pas identifié de profil de patient à risque de PMI.

Près de 50% des patients ayant adhéré à l'étude sont concernés par une PMI, résultat important lorsque l'on sait que 20% des motifs d'hospitalisation des plus de 80 ans ont pour cause un effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments.

- L'excès de traitement : « *overuse* »

Il s'agit de l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication (pas d'indication ou plus d'indication) ou en l'absence d'efficacité démontrée (Service Médical Rendu (SMR) insuffisant) [56].

Dans le premier cas, une Enquête Nationale sur les Effets Indésirables (ENEIS), réalisée en 2004, rapporte que la moitié des accidents iatrogènes graves (nécessitant une hospitalisation) étaient de nature évitable et que près d'un tiers d'entre eux, étaient liés à la prescription de médicaments dont l'indication est erronée [57]. On cite par exemple la prescription excessive de benzodiazépines. Selon la HAS, seuls 10 à 20% des troubles du sommeil chez le sujet âgé seraient de véritables insomnies, les plaintes relatives au sommeil correspondant alors la plupart du temps à des douleurs nocturnes (rhumatismales notamment), des troubles urinaires, une anxiété liée à une dépression ou à l'isolement... Devant une plainte chronique du sommeil du sujet âgé, il s'agit avant tout d'écarter une dépression ou un syndrome d'apnée du sommeil, puis d'éviter la primoprescription d'un hypnotique ou anxiolytique. (Figure 14) Ces recommandations sont d'autant plus importantes que chez le sujet âgé la consommation de benzodiazépines peut favoriser les chutes et perturber la mémoire.

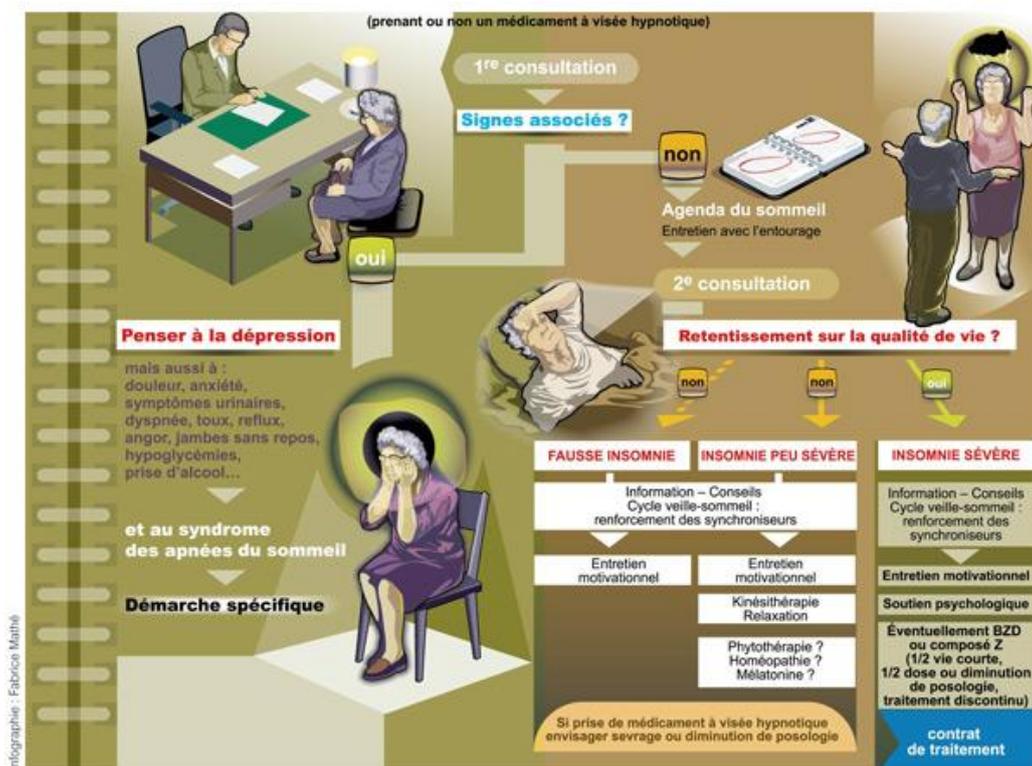


Figure 14 Plainte chronique autour du sommeil chez un patient âgé

Selon la HAS, il est nécessaire de revoir régulièrement les indications et les traitements, au moins sur une base annuelle, et indispensable que les prescripteurs réfléchissent à une stratégie d'arrêt des traitements inutiles (dans le cas de benzodiazépines ou autres molécules) [58].

Dans le second cas, une enquête de 2001 a montré que les médicaments à SMR insuffisant représentent 40 % des médicaments prescrits chez les plus de 80 ans, les plus courants étant les veinotoniques et les vasodilatateurs représentant plus de la moitié des dépenses des médicaments avec un SMR insuffisant [59].

- La prescription inappropriée : « *misuse* »

Il s'agit de la prescription inappropriée de médicaments, dont le risque encouru est supérieur au bénéfice apporté [56].

Le premier à avoir réfléchi à ce concept est Beers qui a établi dès 1991 aux Etats-Unis, pour les personnes âgées en nursing home, une liste de médicaments dont la prescription n'était pas souhaitée. Depuis, une liste française de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) en gériatrie a été établie par le centre régional de pharmacovigilance de Limoges en 2007 [60]. Les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) sont des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques et/ou en raison d'une efficacité douteuse. Les MPI doivent être évités d'une manière générale et dans la mesure du possible chez les personnes âgées de 75 ans et plus [61]. Elle regroupe une trentaine de médicaments ou classes médicamenteuses dont les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques, les benzodiazépines à demi-vie supérieure ou égale à 20h, les sulfamides hypoglycémifiants à longue durée d'action,...

Fréquente en gériatrie, l'iatrogénie médicamenteuse peut être limitée par une prescription adaptée. C'est ainsi que cette MPI a été établie pour servir de guide de prescription médicamenteuse en gériatrie dans les situations cliniques courantes. Elle-même joue le rôle d'indicateur épidémiologique de la qualité de prescription médicamenteuse en gériatrie.

- L'insuffisance de traitement : « *underuse* »

Il s'agit de l'absence de prescription d'un médicament efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité [56].

Cette situation peut être provoquée par une sous-prescription, un sous-dosage, ou encore un sous-diagnostic. C'est par exemple le cas du calcium ou de la vitamine D souvent sous-prescrits chez un sujet âgé souffrant d'ostéoporose.

Cette insuffisance de traitement s'explique par différents facteurs [62]:

- Sous-représentation des sujets âgés et/ou polyopathologiques dans les essais cliniques

- Difficulté d'évaluer le rapport bénéfice/risque chez cette catégorie de patients
- Peur des prescripteurs de la survenue des effets indésirables médicamenteux chez cette population gériatrique fragile.

b. Illustration par l'intervention pharmaceutique au Centre Hospitalier Bertinot Juel de Chaumont-en-Vexin

Définition de l'opinion (ou intervention) pharmaceutique

L'intervention pharmaceutique (IP) est « toute action initiée par un pharmacien qui induit directement une modification de la prise en charge du patient » [63].

Lors de l'analyse pharmaceutique d'une prescription médicamenteuse, le pharmacien clinicien renseigne cette fiche d'intervention, qui se base sur les données cliniques du patient, s'il détecte un problème lié à cette prescription. Elle est également remplie lors de la résolution du problème.

Cet outil baptisé « ACT-IP » est depuis 2006 proposé via un site web (www.sfpc.eu) et des analyses sont effectuées régulièrement grâce à l'exploitation de la base de données avec retour d'expérience auprès des utilisateurs. Il a été également intégré dans certains logiciels de prescription, de dispensation et d'administration.

A travers un outil informatique de documentation et d'analyse des interventions pharmaceutiques les objectifs sont :

- Aider le pharmacien au quotidien à recueillir et quantifier les interventions de pharmacie clinique effectuées à partir de l'analyse pharmaceutique des prescriptions,
- Standardiser les pratiques et quantifier l'activité principale de pharmacie clinique,
- Favoriser la mise en commun des données pour la recherche épidémiologique,
- Aider à l'enseignement de la pharmacie clinique.

Par ailleurs, une déclinaison de la fiche d'intervention pharmaceutique a été élaborée afin d'être adaptée à la pratique officinale (Annexe 12).

Cas concret : CHBJ de Chaumont-en-Vexin

Pour illustrer cette mise en évidence de la susceptibilité des personnes âgées aux effets adverses des médicaments, voici l'exemple d'interventions pharmaceutiques au CHBJ de

Chaumont-en-Vexin confrontés aux résultats nationaux toutes classes ATC. Nous mettrons l'accent sur la classe ATC B01, « agents antithrombotiques ».

Etablie à partir des recommandations de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) puis mise à jour au regard des items du site Act-IP, la fiche d'intervention pharmaceutique permet d'affiner l'analyse pharmaceutique.

En effet, depuis janvier 2005, Monsieur Mounir Rhalimi, pharmacien hospitalier au CHBJ, a mis en place ce recensement de dix problèmes médicamenteux qui regroupent l'item « misuse, overuse, underuse ». (Annexe 13)

Une fois remplie, cette intervention pharmaceutique est transmise au médecin qui décidera de maintenir le traitement inchangé ou de le modifier.

Dans un dernier temps, cette intervention pharmaceutique est enregistrée sur le site Act-IP de la SFPC. Une base nationale est ainsi constituée.

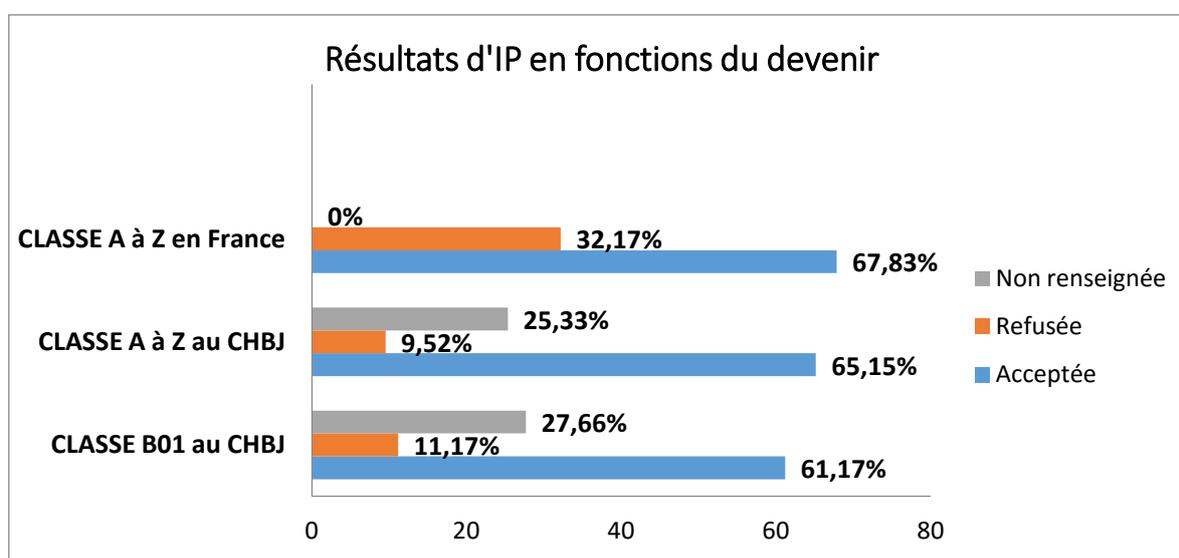
Données de l'étude [64] [65]

	CHBJ	Hôpitaux nationaux
Période de référence	2007-2014	01/09/2006 au 28/02/2009
Nombre de personnes	188	34522
Age moyen	66.85 ans	67.90 ans
Classes ATC	A à Z B01	A à Z

- La classe B01 se limitera ici aux molécules entrant dans notre sujet d'étude :

HNF/HBPM/Fondaparinux/AVK/AOD.

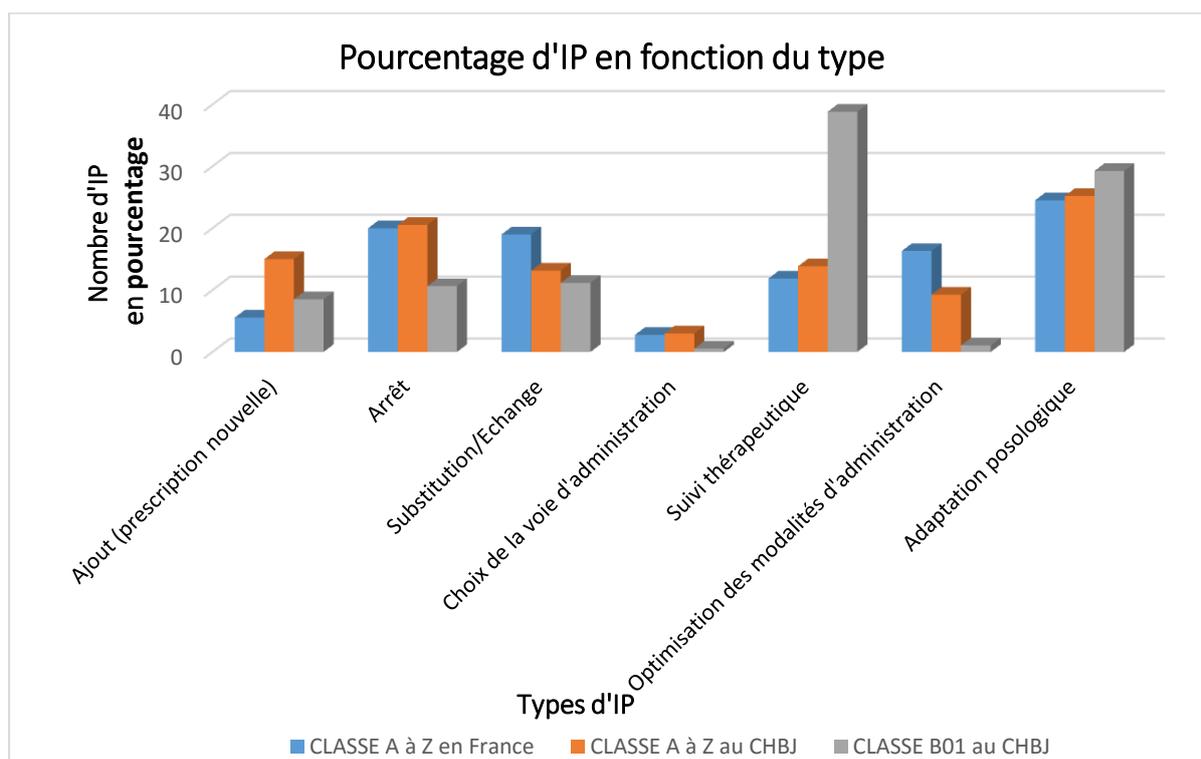
Résultats de l'étude:



→ Toutes classes confondues en France, près de 68% des demandes de modifications d'ordonnances sont acceptées par les médecins et 32% refusées. Au CHBJ, un peu moins que la moyenne nationale est acceptée (65,15%). En revanche peu de modifications (9.52%) sont refusées. Il reste un quart (25,33%) de résultats d'interventions pharmaceutiques qui reste non renseigné, c'est-à-dire que le pharmacien privilégie le temps à consacrer aux nouveaux patients plutôt que le temps à vérifier ce que le médecin a finalement décidé de faire ou pas.

→ Les interventions pharmaceutiques relatives à la classe B01 au CHBJ sont majoritairement acceptées à 61.17%, mais restent en-dessous de la moyenne toutes classes confondues (65,15%). Le refus est à 11.17% et la problématique du non renseignement se pose également pour plus d'un quart des interventions (27,66%).

En conclusion, nous pouvons dire que les médecins valident la majorité des demandes de modifications des prescriptions.



→ L'adaptation posologique est la première intervention soumise aux médecins pour les trois cas étudiés.

Ce fait se comprend par les changements physiologiques qui interviennent chez le sujet âgé de plus de 65 ans et qui sont à l'origine de modifications de la pharmacocinétique des médicaments. Chez le sujet âgé ne présentant aucune pathologie particulière, ces variations pharmacocinétiques peuvent concerner l'absorption, la distribution, le métabolisme et

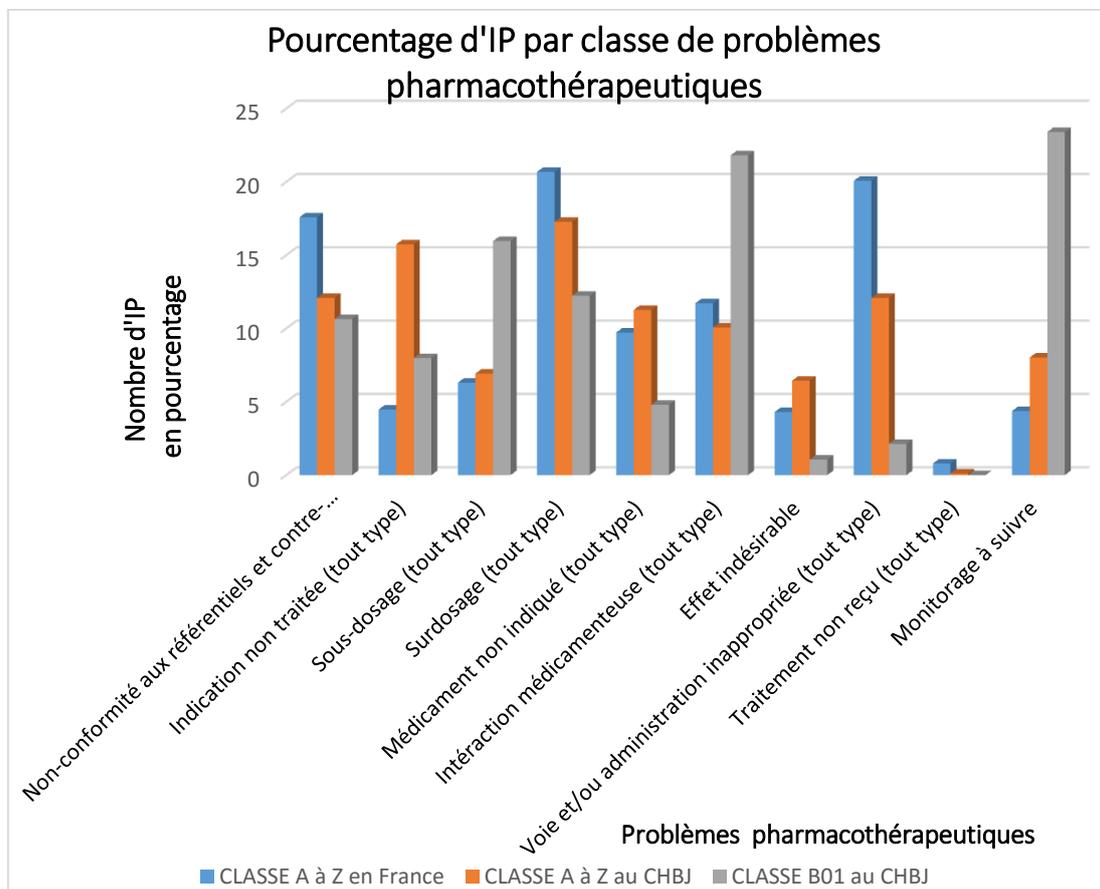
l'excrétion des médicaments comme nous l'avons précédemment expliqué. Les variations des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament nécessitent son ajustement posologique afin d'éviter des phénomènes de toxicité ou au contraire une inefficacité thérapeutique. D'une manière générale, la posologie doit être réduite chez le sujet âgé du fait d'une diminution de nombreuses fonctions organiques.

→ Le suivi thérapeutique et l'adaptation posologique regroupent à eux deux plus de la moitié des types d'interventions pharmaceutiques requises dans les interventions pharmaceutiques concernant la classe B01 au CHBJ.

Cette remarque illustre une enquête épidémiologique réalisée en 2003 par l'AFSAPS (aujourd'hui ANSM) auprès de 209 laboratoires d'analyses (209 ont répondu sur 450 sollicités). Sur 2452 patients, 50% se situait en dehors de la zone thérapeutique (< 2 ou > 4.5) [66] et nécessitait donc une adaptation posologique.

Ces deux demandes majoritaires d'interventions requises par les pharmaciens hospitaliers au CHBJ nous font remarquer leur rôle intéressant dans l'analyse pharmaceutique qui met en évidence deux causes iatrogéniques des antithrombotiques : une posologie inadéquate et un problème d'observance, à l'origine d'accidents hémorragiques ou thrombotiques.

Ce résultat est par ailleurs cohérent avec le graphique suivant :



→ Toutes classes confondues au niveau national, on retrouve aux trois premières places des problèmes pharmacothérapeutiques rencontrés : surdosage, voie et/ou administration inappropriée, non-conformité aux référentiels. Les 1^{er} et 3^{ème} sont communs au CHBJ, mais on retrouve à la deuxième place l'indication non traitée.

→ La classe B01 qui nous intéresse ici se distingue car dans l'ordre croissant des problèmes pharmacothérapeutiques recensés, on trouve : le sous-dosage (donc nécessité d'adaptation posologique), le monitoring (donc nécessité d'un suivi thérapeutique approfondi) et en première position les interactions médicamenteuses.

→ Les catégories « overuse » et « misuse » sont un point commun aux trois références concernées ici.

II.5 Iatrogénie des anticoagulants chez la personne âgée

II.5.A Généralités

Les antithrombotiques sont associés à un risque hémorragique élevé. Selon l'ANSM, ils représentent la première cause d'effets indésirables graves et les AVK en particulier sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables. (12,3% des hospitalisations pour effets indésirables concernent les AVK en 2007) [19].

Le bénéfice des traitements antithrombotiques est cependant mis en évidence par de nombreux essais thérapeutiques dans les deux indications principales en pratique courante : la MTEV (préventif et curatif) et la prévention (primaire et secondaire) des embolies artérielles liées à l'arythmie complète par FA. Ces mêmes essais ont en revanche souligné la fréquence et la gravité des accidents hémorragiques liés à l'utilisation dans des populations sélectionnées (les AVK représentent 31% des événements indésirables liés aux médicaments en 2009) [57].

Très peu d'essais sont effectués chez la personne âgée alors qu'elle est la plus touchée par les maladies thrombotiques (l'incidence de la MTEV augmente de façon exponentielle avec l'âge en particulier après 60 ans) [67] et la plus exposée aux anticoagulants et aux accidents hémorragiques (selon l'ANSM, l'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge : 13,7% des plus de 65 ans ont été exposés au moins une fois à un traitement anticoagulant en 2013. En effet les âges moyens des utilisateurs d'anticoagulants en 2011 sont les suivants : 71,8 ans pour les HNF, 55 ans pour les HBPM, 56,3 ans pour le fondaparinux, 72,5 ans pour les AVK et

66,5 ans pour les AOD [68]). En effet, comme nous l'avons étudié précédemment, les interactions médicamenteuses, les pathologies associées, le vieillissement, les modifications pharmacologiques liées à l'âge et le contexte de vie sont autant de paramètres qui rendent le sujet âgé plus susceptible aux effets adverses des anticoagulants.

Une étude réalisée à l'hôpital Bichat [69] a décrit 130 accidents iatrogéniques graves déclarés à la pharmacovigilance entre 2003 et 2006 par le service de gériatrie et a analysé leur évitabilité. Les premières classes de médicaments mis en cause sont les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires avec 26.9% des accidents recensés qui leurs sont attribués (hémorragies et surdosages). D'autre part 60% de ces 130 accidents ont été estimés évitables impliquant 70,9% d'erreurs de prescription, 48,1% d'erreurs de surveillance et 22,8% d'erreurs d'observance.

Le fait qu'une majorité de ces accidents puissent être évités avec une surveillance accrue du traitement et une prescription plus optimale, encourage à une collaboration multidisciplinaire pour tenter de minorer les problèmes liés à la pharmacothérapie en diminuant leur fréquence et en renforçant leur détection. Cela passe aussi par une éducation thérapeutique du patient que tout pharmacien doit intégrer de plus en plus dans son exercice.

II.5.B Cas pratique

Dans le cas suivant traité à l'hôpital de Beauvais en 2015, nous allons décrire une situation d'iatrogénie médicamenteuse d'une patiente traitée par rivaroxaban : sous-dosage en rivaroxaban, suivi d'une EP et d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

a. Présentation et antécédents de la patiente

Madame X, 82 ans, veuve et retraitée, mère de cinq enfants. Elle vit seule à son domicile avec des aides ménagères quotidiennes.

Elle pèse 47kgs pour 1m53, soit un indice de masse corporelle de 20.33kg/m³. Elle est donc de corpulence normale.

Ses antécédents médicaux sont les suivants :

- Hypertension artérielle (HTA)
- Cardiopathie ischémique et arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA)
- Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) avec dilatation des bronches, surinfection chronique à bacilles pyocyaniques (elle est sous oxygénothérapie à 1l/min, et

ventilation non invasive, à domicile)

- Hernie hiatale
- Hystérectomie

Madame X n'a pas d'allergie connue. Ni tabagisme ni alcoolisme ne sont connus.

Ci-dessous, le traitement de Madame X à son entrée à l'hôpital :

Médicament	Posologie
Spiriva® 18µg	1 inhalation le matin
Flixotide® 250µg diskus	1 inhalation matin et soir
Pariet® 20mg	1 le soir
Calcidia® 1.54g	1 le matin
Xarelto® 15mg	1 le matin
Tardyferon® 80mg	1 le matin et 1 le soir
Tahor® 10mg	1 le soir
Bisocé® 5mg	1 le matin
Lasilix® faible 20mg	1 le matin
Triatec® 5mg	1 le matin
Discotrine® 5mg/24h	1 le matin
Lactulose®	1 le matin
Oxygénothérapie	1L/min
Ventilation non invasive	La nuit

b. Admission aux urgences

Madame X a été admise aux urgences pour le motif suivant : exacerbation de la dyspnée au moindre effort depuis 3 jours.

➔ Augmentation de l'oxygène à 2l/min par les ambulanciers

Devant une exacerbation de BPCO, les étapes de la prise en charge sont les suivantes :

- Apprécier la gravité en analysant la gazométrie artérielle, qui permet d'évaluer la fonction respiratoire et acidobasique de la patiente.
- Rechercher les diagnostics différentiels :
 - Infectieux
 - Cardiaque (Œdème Aigu du Poumon (OAP)), FA

- Pulmonaire (EP, allergène, pneumothorax, cancer)
- Iatrogène (arrêt d'un médicament ou de l'oxygénothérapie...)

Pour cela, le médecin prescrit : un électrocardiogramme (ECG), une radiographie thoracique, un dosage du BNP (peptide natriurétique de type B).

Le bilan de l'examen clinique est le suivant :

- Apyrétique
- Pas de dyspnée évidente au repos, la patiente termine ses phrases sans problèmes
- Tousse grasse habituelle
- Pas de cyanose, pas de sueurs
- A l'auscultation, souffle tubaire diffus et quelques râles crépitants
- Pas de douleur thoracique, pas de signe d'insuffisance cardiaque droite

Les résultats des examens sont les suivants :

- ECG :
 - fréquence cardiaque à 76 battements/min
 - Bloc auriculo-ventriculaire 1
 - Onde T négative
- Radiographie thoracique : opacités alvéolaires diffuses

Après un contrôle des constantes hémodynamiques et un bilan biologique, les résultats sont les suivants :

- Gaz du sang : pCO₂ = 63 mmHg et pO₂ = 80 mmHg : hypoxémie + hypercapnie et acidose respiratoire compensée
- Augmentation de la protéine C réactive (57,50 mg/L) : syndrome inflammatoire ?
- Augmentation des monocytes (10,30%) : infection chronique, surinfection pyocyanique ?
- Augmentation du BNP (281 ng/L):

Seuils permettant d'infirmier ou exclure une origine cardiaque en cas de dyspnée aigue			
	Forte probabilité d'absence	Zone d'incertitude	Forte probabilité de présence
BNP (ng/L)	< 100	100 – 400	> 400

Autres causes possibles d'élévation du BNP :

- Angor instable, IDM
- Hypertrophie ventriculaire gauche, valvulopathies
- Surcharge volumétrique du ventricule droit (EP, HTAP, poussée de BPCO, etc)

- Hyperthyroïdie, hypoxie...
- Augmentation du TCA et diminution du TP : traitement par rivaroxaban

c. Prise en charge de la patiente

Sur avis du pneumologue, Madame X est hospitalisée pour rester sous surveillance. Un bilan biologique ainsi que les gaz du sang seront à nouveau contrôlés, et un ECBC est à faire pour documenter une éventuelle antibiothérapie.

Une fois le diagnostic d'embolie pulmonaire bilatérale posé, une question se pose :

Pourquoi une embolie pulmonaire sous rivaroxaban?

Quelques rappels :

Le rivaroxaban est un anticoagulant oral direct, inhibiteur du facteur Xa. Suivant les indications, la posologie est fixe et il n'y a pas de contrôle de routine pour faire état de la fluidité sanguine.

Chez les personnes âgées il n'y a pas d'ajustement posologique nécessaire.

En revanche, sous rivaroxaban, il est indispensable de contrôler la clairance de la créatinine, car :

- > 49ml/min, pas d'ajustement posologique
- entre 30 et 49 ml/min, ajustement posologique
- < 30ml/min, ajustement posologique et surveillance étroite
- < 15ml/min, traitement par rivaroxaban non recommandé.

Rappelons que la masse néphrologique diminue avec l'âge. On peut estimer qu'au-delà de 75 ans la fonction rénale a diminué de moitié et donc tout patient âgé de plus de 75 ans est en insuffisance rénale modérée.

Au-delà de 75 ans, cette diminution physiologique de la fonction épuratrice doit conduire à éviter tout médicament néphrotoxique et à adapter les posologies des médicaments éliminés par voie urinaire.

Il est donc important d'évaluer régulièrement la fonction rénale chez le sujet âgé.

Dans le cas de Mme X, la formule MDRD simplifiée a été utilisée pour estimer le DFG:

$$\text{DFG} = 90\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$$

➔ Mme X n'est donc pas en insuffisance rénale.

Rappelons que Mme X est traitée par rivaroxaban dans l'indication suivante : prévention de

l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant d'une FA associée à un ou plusieurs facteurs de risque.

La posologie habituelle, sans insuffisance rénale, est donc : 20mg/j.

→ Mme X ne recevait donc pas une dose suffisante de rivaroxaban pour l'indication donnée.

→ Autre hypothèse : le petit poids de la patiente et la présence de 4 médicaments métabolisés par le CYP P450 auraient-ils un rôle ?

Le sous-dosage en rivaroxaban est-il à l'origine de l'embolie pulmonaire bilatérale ?

- Mme X ne présente pas de troubles hémodynamiques, la prise en charge est donc la suivante :

- Arrêt du rivaroxaban
- Instauration d'énoxaparine en traitement curatif, puis relais par fluindione
- Oxygénothérapie
- Pas de repos strict au lit une fois le traitement débuté.

- Réalisation d'un échodoppler veineux des membres inférieurs à la recherche d'une TVP : négatif.

- Examen cyto bactériologique des crachats : négatif, pas d'antibiothérapie.

- Echographie cardiaque trans-thoracique : elle révèle une HTAP importante.

Une HTAP est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave caractérisée par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaire, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite. La PAP est alors :

- ≥ 25 mmHg au repos
- ≥ 30 mmHg à l'effort

Le traitement est alors le suivant :

- Spécifique : époprosténol en perfusion IV continue (prostacycline qui a deux actions pharmacologiques principales: vasodilatation directe des lits vasculaires artériels pulmonaires et systémiques, et inhibition de l'agrégation plaquettaire).
- Aspécifique : anticoagulant (AVK si aucune contre-indication), diurétique, oxygénothérapie, digitalique.
- Vaccination : anti-grippale et anti-pneumococcique

d. Conclusion

La cardiologue conclut à une probable HTAP de base sur pathologie pulmonaire chronique majorée par l'EP récente :

- Majoration de la dose du diurétique
- Contrôle biologique à 48h : dosage BNP J0 : 400ng/L, J2 : 118ng/L
- Contrôle ETT dans 1 mois pour évaluer l'HTAP de base

L'ordonnance de sortie est la suivante :

Médicament	Posologie
Spiriva® 18µg	1 inhalation le matin
Symbicort® 400/12µg	1 inhalation matin et soir
Pariet® 20mg	1 le soir
Calcidia® 1.54g	1 le matin
Previscan®	¼ le soir à adapter selon l'INR
Tahor® 10mg	1 le soir
Bisocé 5mg	1 le matin
Lasilix® 40mg	1 le matin
Triatec® 5mg	1 le matin
Discotrine® 5mg/24h	1 le matin
Lactulose®	1 le matin
Oxygénothérapie	1L/min
Ventilation non invasive	La nuit

- Déclaration de pharmacovigilance de mésusage du rivaroxaban
- Confirmation du laboratoire de l'utilisation possible du rivaroxaban en traitement curatif de l'embolie chez cette patiente suivant le protocole classique: 15 mg 2 fois/j pendant 21 jours puis 20 mg/j

En conclusion, il paraît ainsi évident qu'il faut tenir compte également de l'individu, c'est-à-dire évaluer pour chaque individu le rapport bénéfice/risque en tenant compte des co-morbidités et des co-médications, car cette majoration du risque thrombotique et hémorragique ne permet pas d'extrapoler les résultats des essais cliniques au sujet âgé. En effet comme l'explique le Professeur Sylvie LEGRAIN, gériatre, médecin de santé publique au

CHU Bichat–Claude Bernard à Paris, « *Améliorer la prescription médicamenteuse, c'est améliorer les traitements pour chaque pathologie, mais aussi tenir compte de la situation clinique du patient âgé et de ses priorités de soins, de manière à soigner les autres pathologies de façon optimale.* »

Une évaluation individuelle initiale du rapport bénéfice/risque et régulièrement mise à jour au cours du traitement devra alors être réalisée chez le sujet âgé dans le cadre d'un traitement anticoagulant.

La prise en charge relationnelle est alors un prolongement indispensable de la technique médicale. Elle contribue à prévenir chez le malade les conduites de fuite que sont la régression, la recherche de maternage et le refuge dans la maladie, tous pourvoyeurs de dépendance.

III. L'UTILISATION DES ANTICOAGULANTS EN PRATIQUE

III.1 Concept d'observance pharmaceutique

III.1.A Début du terme d' « observance thérapeutique »

Selon la définition de Haynes en 1979, l'observance thérapeutique se définit comme « l'importance avec laquelle les comportements (en termes de prise de médicaments, de suivi du régime ou de changements de mode de vie) d'un individu coïncident avec les conseils médicaux ou de santé » [70]. L'observance désigne ainsi « la concordance entre le comportement d'une personne, prise de médicaments, suivi d'un régime et/ou modifications du comportement et les recommandations d'un soignant » [71]. Elle ne tient pas uniquement compte de la prise d'un médicament conformément à l'ordonnance, que ce soit en termes de doses, de nombre de prises, d'horaire de prise et de durée de traitement. L'observance englobe tous les gestes relatifs au traitement, que ce soit venir aux consultations, prendre les médicaments tels qu'ils sont prescrits, faire une auto-mesure, modifier son style de vie, le respect des règles hygiéno-diététiques prescrites, réaliser les examens complémentaires demandés.

Une autre définition de l'observance donnée par Catherine Tourgette-Turgis [72], professeur à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris, la qualifie comme « les capacités d'une personne à prendre un traitement selon une prescription donnée. Ces capacités sont influencées positivement ou négativement par des cofacteurs cognitifs, émotionnels, sociaux et comportementaux qui interagissent entre eux ».

Actuellement, le terme d'observance est controversé de par le fait qu'il suppose une certaine « obéissance » du patient vis-à-vis des conseils et des avis donnés par les soignants. La notion d'observance pourrait être définie par le rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le médecin dit », mais cela ne prend pas réellement en compte des réalités du patient qui font que la prise en charge optimale n'est pas forcément la plus adaptée possible.

III.1.B Apparition du terme d'« adhésion thérapeutique »

Par la suite est apparu le terme d'adhérence ou adhésion thérapeutique [73], qui reflète plus la dimension psychologique de l'acceptation de la thérapeutique. En effet, elle se rapporte à la motivation et aux attitudes du patient et à leur maintien au fil du temps et met en évidence

un caractère moins mesurable de l'observance. Ainsi un autre aspect de l'observance apparait : elle ne fait pas référence à un comportement stable dans le temps car des facteurs psychosociaux et environnementaux entrent en compte dans l'adhésion et peuvent l'améliorer ou au contraire l'entraver et ainsi se répercuter sur l'observance. L'observance apparait donc fluctuante et évolutive dans le temps en fonction du type de prise en charge, mais aussi de facteurs psychosociaux ou contextuels propres au patient.

L'adhérence peut se résumer par le rapport entre « ce que le patient accepte de faire » et « ce que le médecin dit en essayant de convaincre ».

III.1.C Observance et adhésion sont imbriquées

L'observance est donc indissociable de l'adhésion thérapeutique qui s'intéresse au point de vue du patient, à son degré d'acceptation vis-à-vis du traitement, à sa motivation et sa coopération active. Pour être optimale, l'observance nécessite que la patient « adhère » à sa thérapeutique et non qu'il « se soumette » à son ordonnance. Observance et adhésion sont ainsi deux dimensions complémentaires car prendre en compte l'une sans l'autre ne permet pas une démarche complète dans la prise de conscience de l'enjeu du traitement et dans la manière de le prendre en charge.

L'observance intègre la notion de persistance par le biais de l'adhésion, durée pendant laquelle le patient suit correctement son traitement. Pour exemple : la période la plus sensible se situe dans les six premiers mois après l'instauration d'un traitement anticoagulant.

III.1.D L' « alliance thérapeutique »

Le terme « alliance thérapeutique » est employé par Freud en 1917, qu'il définit dans le cadre d'une psychothérapie comme « une alliance forte et indispensable entre patient et thérapeute » [74].

La concordance ou alliance thérapeutique est apparue dans la volonté de faire apparaitre un terme encore plus centré sur le patient. Elle se définit par une collaboration mutuelle entre le patient et le professionnel de santé pour la mise en place de la stratégie thérapeutique, dans le respect des croyances, des peurs, des contraintes et des souhaits du patient en l'impliquant activement dans les décisions. Ce partenariat a pour but d'intégrer la maladie et les traitements dans la vie du patient de la meilleure manière possible pour qu'il puisse s'adapter et vivre avec le mieux possible [75].

L'alliance thérapeutique repose ainsi sur un accord entre le patient et les professionnels de santé, basé sur la négociation, pour trouver ensemble un plan d'action. Le patient est ainsi acteur de sa propre thérapeutique.

III.2 Les facteurs qui influencent l'observance

L'inobservance se traduit par de multiples comportements : ne pas acheter un médicament, ne pas l'administrer, augmenter ou diminuer des doses sans avis médical, sauter une prise... Autant de facteurs qui sont particulièrement influents dans un traitement anticoagulant, qui nous le verrons par la suite, nécessite de la rigueur, la variation du taux d'INR étant très sensible.

Plus de 250 facteurs médicaux sociaux économiques et comportementaux ont été identifiés comme pouvant influencer l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux. Ces facteurs peuvent être cognitifs (savoir-faire, compétences), psychosociaux (croyances, vécus, ressentis), sanitaires (pronostics, état de santé), culturels (éducation familiale, culture, religion), sociaux (statut, revenus).

L'enjeu est d'en identifier les causes, intentionnelles ou non (oubli) pour adapter au mieux la prise en charge des patients.

III.2.A Facteurs liés au patient

a. L'âge

Les problèmes d'observance sont spécifiques à chaque âge et concernent bien évidemment les personnes âgées.

Il faut s'adapter à son patient et personnaliser son conseil pour optimiser la réussite thérapeutique.

Chez le patient âgé, il faut être particulièrement vigilant à la bonne compréhension de l'information délivrée. En effet, avec l'âge les troubles cognitifs apparaissent et sont fréquemment une entrave à la bonne prise du traitement : trouble de la mémoire, jugement altéré, perception des situations et des problèmes modifiée, problème de mobilité, troubles de l'équilibre, etc.

Il est important de s'informer de la présence d'une personne de confiance, de proposer un renfort ou une mise en place d'aides, d'adapter la prise en charge aux troubles cognitifs.

b. Facteurs psychologiques

Les épisodes dépressifs ou de déception liés (ou non) à l'évolution de la pathologie entraînent une chute de l'adhésion. Le patient démotivé arrête de se soigner. De même, la présence d'un syndrome dépressif a montré dans de nombreuses pathologies qu'il présentait un obstacle à l'adhésion du patient vis-à-vis de son traitement. Il est important de l'identifier rapidement et de le prendre en charge chez les patients atteints de maladie chronique. Il est ainsi important d'écouter, rassurer et encourager le malade. Si nécessaire, une consultation médicale doit être envisagée.

c. Environnement social et culturel

Les patients vivant seuls sont moins observants. Le soutien de l'entourage (conjoint, famille, amis, aide à la personne) est indispensable pour motiver le patient à suivre son traitement. Il est donc important d'impliquer les proches. Les associations de patients peuvent aussi être un bon appui.

Les idées reçues ou les croyances sont un frein à l'observance : conviction que le traitement n'est pas nécessaire ou qu'il est dangereux ; expérience d'effets indésirables antérieurs ; intégration d'informations négatives véhiculées par les médias...Le faible niveau d'éducation est aussi un facteur d'inobservance.

Le professionnel de santé doit savoir faire preuve de pédagogie, fournir des explications adaptées, claires et s'assurer de la compréhension du patient (faire reformuler les informations données). Comme nous l'aborderons ensuite, des entretiens particuliers peuvent être proposés.

d. Événements extérieurs

Certains moments de la vie (déménagement, changements professionnels, arrivée d'un enfant, décès d'un proche...), des événements ponctuels (vacances, week-end...) bouleversent le quotidien et constituent des situations à risque d'inobservance.

Le professionnel de santé doit, dans la mesure du possible, être attentif à toute modification du rythme de vie du patient. Au cours de ces périodes sensibles, il faut répéter les messages essentiels, proposer un soutien, encourager et responsabiliser le patient.

III.2.B Facteurs liés à la pathologie

a. Refus de la maladie

A l'annonce d'une pathologie sévère, certains patients refusent d'accepter le diagnostic, vécu comme un choc brutal injuste qui n'a été ni prévu, ni choisi. Il faut faire le deuil de « la vie d'avant », se construire une nouvelle vie qui intègre la maladie.

C'est un traumatisme psychique [76] dont il faut respecter les différentes étapes (sidération, déni, colère) pour passer du refus de quelque aide que ce soit (médicamenteuse, humaine) à l'acceptation. Un accompagnement psychologique peut être proposé par l'intermédiaire d'un médecin, d'associations de patients ou de groupes de parole.

b. Perception de la maladie

Il peut y avoir un décalage entre la perception qu'a le patient de la gravité de sa maladie et les risques encourus et celle du médecin. Or la manière dont la maladie et le traitement sont perçus par le patient joue un rôle important dans l'adhésion et donc l'observance thérapeutique. Ainsi s'il considère sa maladie comme grave ou sévère et son traitement comme efficace, l'observance sera meilleure que dans le cas d'une maladie silencieuse qui nécessite pourtant des changements de comportement et d'habitudes de vie [77]. En effet, un malade qui sous-évalue la sévérité de sa pathologie ne réalise pas l'intérêt et la finalité d'une thérapeutique et se sent moins impliqué dans le suivi du traitement.

Il faut donc donner au patient des informations claires sur sa pathologie et expliquer la nécessité du traitement. A plus forte raison chez la personne âgée, il est important que l'explication donnée soit sans ambiguïté et délivrée de manière simple et rassurante.

c. Chronicité

Pour être efficace, le traitement d'une pathologie chronique s'inscrit sur le long terme et demande de la persistance. En France, seuls 13 à 52%, selon les pathologies, des patients atteints de maladies chroniques seraient considérés comme de bons observants [78]. La lassitude serait responsable de 14% des cas d'inobservance [79].

Le pharmacien a donc pour rôle de répéter régulièrement les informations relatives à la pathologie et son traitement et encourager le patient, en rappelant les bénéfices du

traitement mais aussi les risques pour que sa vigilance soit accrue. Il ne faut pas hésiter au moment de la délivrance, à l'interroger sur son ressenti, à être attentif aux signes de lassitude : plaintes, retard dans les renouvellements, rendez-vous manqués chez le médecin...

Si les malades peuvent accepter certaines contraintes à court terme, les envisager sur le long terme pose plus de difficultés, surtout lorsque les effets positifs du traitement ne se manifestent que tardivement, parfois après plusieurs années, alors que les contraintes, elles, sont immédiates. Le manque de proximité du bénéfice du traitement est ainsi un frein à une bonne observance.

d. Symptomatologie

L'absence de symptômes gênants ou visibles (notamment la douleur) change la perception de la maladie ou fait oublier son existence.

Prenons notre exemple de la prise d'un anticoagulant qui nécessite la prise quotidienne de médicament alors que le patient ne ressent aucun symptôme ni gêne. Son adhésion au traitement sera d'autant plus difficile que le traitement est dans certains cas, donné à titre préventif pour éviter la survenue d'une éventuelle complication.

Il est ainsi important d'entretenir la motivation et rappeler que l'absence de symptômes visibles ne signifie pas que la pathologie est bénigne. Un arrêt anticipé du traitement peut entraîner une rechute ou des complications.

III.2.C Facteurs liés au médicament

a. Complexité du traitement

On peut identifier plusieurs facteurs [80] :

- Le schéma posologique parfois compliqué dans un traitement anticoagulant (quart, demi comprimé, un jour sur deux, sur trois...) ne favorise pas l'observance.

Le pharmacien peut proposer au patient d'adapter son schéma posologique aux contraintes du quotidien, de l'associer à un événement de la journée.

- Le nombre total de médicaments par jour : les personnes âgées de 80 ans et plus prennent en moyenne 5 médicaments par jour et 10 comprimés ou gélules selon des données de l'Assurance Maladie en 2011 [81]. Or une simplification des traitements en diminuant le

nombre de co-médication, en utilisant des formes à libération prolongée auraient un impact positif sur l'adhésion [82].

- Les contraintes alimentaires : dans le cadre d'un traitement par AVK, l'alimentation en vitamine K doit être équilibrée.
- Les modalités d'administration : voie injectable pour les héparines, horaire de prise le soir pour les AVK de manière à pouvoir modifier la posologie suite à un INR le matin.
- Le temps nécessaire consacré à la thérapeutique

b. Effets indésirables

La survenue ou la crainte d'effets indésirables, la peur d'une dépendance, peuvent conduire le patient à interrompre son traitement prématurément. En effet dans certains cas, la non-observance peut parfois sembler légitime (vomissements, éruption cutanée importante par exemple).

Il faut alors rappeler l'importance des bénéfices sur les risques, donner les solutions qui préviennent les effets indésirables attendus et la conduite à tenir en cas d'apparition. Rassurer le patient et si nécessaire entrer en contact avec le prescripteur.

Dans tous les cas, il est important que les professionnels de santé se renseignent de l'observance de leur patient, car être observant ou non, le plus important dans la démarche d'éducation thérapeutique est de le savoir.

c. Méfiance

Les doutes sur la nécessité ou l'efficacité du traitement sont réguliers et représenteraient un quart des causes d'inobservance volontaire.

D'autre part la substitution du princeps par le générique est un facteur de risque d'inobservance surtout chez le sujet âgé. (changement de nom, de boîte, éventuellement de couleur et de forme galénique).

Rassurer le patient, réfléchir avec lui sur les conséquences d'une absence de traitement.

L'inobservance est multifactorielle et inconstante : le patient chronique alterne au cours de sa vie périodes d'observance et d'inobservance. Aux professionnels de santé de détecter et anticiper les situations à risque. Au comptoir, le pharmacien peut proposer d'autres solutions d'amélioration, à adapter au cas par cas, en fonction du patient, de la pathologie et de la

thérapeutique. Pour obtenir des résultats, les études menées sur l'observance démontrent qu'il faut agir sur plusieurs facteurs et non sur un seul. Le pharmacien se doit de tout mettre en œuvre pour mesurer l'observance au comptoir (mesures déclaratives du patient, contrôle des délivrances notamment à l'aide dossier pharmaceutique, éventuellement la comptabilisation des doses restantes).

III.3 Favoriser l'observance

Le comportement d'observance n'existe pas, de même qu'il n'existe aucune prédisposition de l'être humain à ingérer des médicaments même en cas de grave danger. Prendre un traitement, c'est une activité comme une autre, qui comporte un certain nombre de tâches à effectuer et qu'il faut d'ailleurs simplifier pour le patient. Tout le travail doit être allégé, que cela soit l'ergonomie des médicaments, leur prise en main, le goût, leur texture, leurs effets indésirables, leurs exigences en termes de température et de stockage.

III.3.A Pourquoi l'observance est-elle importante ?

a. Pour le patient

La mauvaise observance peut être responsable d'une diminution de l'efficacité de traitement, d'un échec thérapeutique, d'un déséquilibre, d'une aggravation de la pathologie, de complications ou d'effets indésirables.

Lorsqu'elle n'est pas identifiée, elle conduit les professionnels de santé à s'orienter vers des alternatives thérapeutiques de seconde intention, parfois plus chères et pas nécessairement mieux tolérées.

Selon l'enquête ENEIS de 2004, 40 % des événements indésirables graves (EIG) responsables d'une hospitalisation sont dus à des médicaments et la moitié d'entre eux est évitable. Durant une hospitalisation, 20 % des EIG sont dus à des médicaments et 40 % de ces EIG médicamenteux sont évitables. Ceci signifie que 70 000 à 92 000 EIG médicamenteux surviennent chaque année durant une hospitalisation, dont environ 30 à 50% sont évitables.

b. Pour la société

L'inobservance a un coût, évalué à 9 milliards d'euros par an. Ce coût comprend les dépenses liées aux médicaments délivrés mais non pris (gaspillage), auxquelles s'ajoutent les dépenses

liées aux thérapeutiques de remplacement, à la prise en charge des complications, à la prolongation des arrêts maladie...

Il faut tenir compte des conséquences sur la santé publique, notamment en infectiologie, avec la transmission des pathologies contagieuses ou les problèmes de pharmacorésistance. Selon l’OMS, l’amélioration de l’observance est un investissement rentable. Elle donnerait de meilleurs résultats que certaines nouvelles technologies, coûteuses, pour améliorer la qualité de vie des malades chroniques.

III.3.B Education thérapeutique du patient (ETP)

a. Qu’est-ce que l’ETP ?

Selon le rapport de l’OMS publié en 1996, « l’éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

Elle apporte ainsi l’aide nécessaire au patient et à son entourage pour comprendre au mieux la maladie, les traitements, l’importance de collaborer aux soins et de savoir prendre en charge, en toute circonstance, son état de santé. Cette démarche permet par ailleurs de conserver et/ou améliorer la qualité de vie du patient [83]. L’éducation thérapeutique ne se restreint pas à une information écrite ou orale, à la transmission de savoir et de savoir-faire. Elle prend en compte les facteurs sociaux, environnementaux et personnels qui interagissent dans les problèmes de santé. En effet les difficultés d’apprentissage (lecture, compréhension de la langue, handicap sensoriel, mental, etc.), le statut socio-économique, le niveau culturel et d’éducation et le lieu de vie ne doivent pas priver à priori les patients d’une ETP.

Ainsi, la HAS a élaboré des recommandations destinées aux professionnels pour que la prise en charge de patients atteints de maladie chronique s’inscrive dans une démarche d’éducation thérapeutique [84].

b. Quelles sont les finalités de l’ETP ?

L’éducation thérapeutique consiste en un programme personnalisé au cours duquel le professionnel de santé va transférer les connaissances au patient et s’assurer en retour que les compétences d’autosoins ont été acquises.

Les finalités de l’ETP données par l’HAS sont les suivantes [85] : acquisition et maintien par le

patient de compétences d'autosoins et la mobilisation ou acquisition de compétences d'adaptation.

Les objectifs sont ainsi l'acquisition des connaissances et compétences nécessaires à la prise en charge de la pathologie et de son traitement et une évolution du comportement du patient vers davantage d'autonomie de gestion. Une écoute active et empathique est nécessaire de la part du professionnel de santé durant cet échange afin de saisir l'environnement et les composantes émotionnelles du patient, de tenir compte de ses besoins et ainsi pouvoir obtenir la meilleure adhésion possible au traitement. Il est important que la motivation du patient, l'évaluation de sa réceptivité à la proposition de prise en charge et la compréhension de ses besoins soient pris en compte dans la mise en place de l'ETP. Cette phase doit s'imbriquer dans la négociation des compétences à acquérir, dans les méthodes pédagogiques à adopter, dans le respect de la démarche à long terme et dans l'évaluation des effets.

Le patient doit se sentir acteur de ce programme. Pour ce faire, il est judicieux de mettre en lien le ressenti du patient et son expérience personnelle avec des techniques pédagogiques variées, des techniques de communication centrées sur lui. Porter intérêt au patient dans son ensemble lui permettra d'autant plus facilement d'adhérer à son éducation thérapeutique et ainsi comprendre l'importance d'un suivi correct et régulier.

L'ETP est un processus continu qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

En référence aux recommandations de l'AFSSAPS et au dossier de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) sur l'éducation des personnes traitées par anticoagulants et plus particulièrement par AVK et AOD, six objectifs d'éducation ont été définis [86].

Le patient doit être capable de :

- Prendre régulièrement son traitement, conformément aux recommandations
- Prendre des décisions adaptées lors d'un oubli de prise
- Détecter un effet indésirable lié au traitement et prendre une décision pertinente
- Identifier un acte de soins à risque hémorragique et en informer le personnel soignant avant cet acte,
- Interpréter un résultat biologique exprimé via l'INR (pour les patients sous AVK) et en informer rapidement le médecin,

- Résoudre un problème complexe lié à la thérapeutique, comme pouvoir déterminer les facteurs potentiellement responsables d'un résultat d'INR non prévisible.

Ainsi une étude publiée en 2003 met en évidence une corrélation positive entre les connaissances du patient acquises lors d'un programme d'éducation thérapeutique et l'obtention ainsi que le maintien d'un INR cible [87].

c. Comment s'intègre l'ETP dans la stratégie thérapeutique ?

Selon la HAS, l'ETP est considérée comme intégrée à la prise en charge thérapeutique :

- Si elle est réellement complémentaire et indissociable des traitements et des soins, du soulagement des symptômes en particulier de la douleur, et de la prévention des complications ;

- Si elle tient compte des besoins spécifiques, des comorbidités, des vulnérabilités psychologiques et sociales et des priorités définies avec le patient.

D'autre part, la coordination entre les différents professionnels de santé amenés à participer à la prise en charge du patient est un élément nécessaire au bon déroulement de l'ETP. En effet, il faut définir les différents aspects de la prise en charge pour répondre au mieux aux besoins, aux attentes, aux éventuelles difficultés du patient. La cohérence de l'ETP en sera d'autant plus renforcée, et le dialogue entre les différents acteurs du programme permettra de résoudre rapidement et efficacement les problèmes rencontrés, mais également permettra de répondre aux interrogations du patient.

L'ETP s'intègre ainsi dans la stratégie thérapeutique par une démarche en 4 étapes [75] : diagnostic éducatif, définition d'objectifs partagés, mise en œuvre des séances d'ETP, évaluation individuelle de l'ETP.

d. Les nouvelles missions du pharmacien, loi HPST

La loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires », du 21 juillet 2009, reconnaît aux pharmaciens d'officine la possibilité d'exercer de nouvelles missions. Celles-ci impliquent l'acquisition de réflexes et une organisation différente au sein de l'officine.

Elle a instauré de profondes modifications du métier de pharmacien d'officine en consacrant l'exercice par ce dernier de nouvelles missions de service public [88]. Cette loi donne de nouvelles perspectives aux missions et au rôle du pharmacien d'officine qu'elle consacre comme un acteur à part entière du système de soins. Ces missions sont autant de domaines

dans lesquels le pharmacien peut dorénavant s'impliquer, confirmant son rôle clé dans notre système de santé, pour une meilleure coordination des soins. S'approprier ces missions, offrir au patient le soin le plus personnalisé possible... Tels sont les objectifs à atteindre pour les pharmaciens.

C'est un projet d'organisation sanitaire qui doit, à terme, permettre de mettre en place une offre de soins gradués de qualité, accessible à tous, satisfaisant à l'ensemble des besoins de santé.

Avant cette loi, l'officine était uniquement définie comme « l'établissement affecté à la dispensation au détail des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L.4211-1 ainsi qu'à l'exécution des préparations magistrales (PM) ou officinales (PO) » (article L.5125-1 du CSP).

Or la mission quotidienne d'un pharmacien d'officine ne se limite pas uniquement à ces deux fonctions. C'est ainsi que la loi HPST a défini clairement 8 nouvelles missions pour les pharmaciens d'officine [89] qui vont entraîner une évolution significative de l'exercice. Parmi ces missions :

- « participer à la coopération entre professionnels de santé »
- « participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients »
- « proposer des conseils et des prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes
- « l'éducation pour la santé »
- « la dispensation des médicaments et des conseils pharmaceutiques »
- « la prévention, le dépistage, le diagnostic le traitement et le suivi des patients »

Le pharmacien, maillon essentiel dans le parcours de soins, dispose de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient [90]:

- Leur proximité géographique (22401 pharmacies sur l'ensemble du territoire, métropole et Outre-mer au 1^{er} janvier 2015 [91]) ;
- Leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues plages horaires ;
- Leur contact fréquent avec la population : 4 millions de personnes franchissent chaque jour les portes des officines ;
- Leur connaissance du patient sous ses différents aspects (familial, socioprofessionnel,

historique médicamenteux, etc.) grâce à leur disponibilité et leur écoute reconnues par 93% des français [92]. Pour plus d'un français sur deux, le pharmacien est celui à qui l'on peut demander conseil [93].

- Une relation de confiance instaurée avec le patient (91% des français ont confiance en leur pharmacien [92])
- Leur crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé [94] ;
- Leur formation à la fois scientifique et professionnelle.

L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. L'article R. 4235-2 du CSP précise en effet que le pharmacien "doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale". A noter que l'acquisition des compétences nécessaires pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient requiert une formation d'une durée minimale de quarante heures d'enseignements théoriques et pratiques [95].

III.3.C Entretien pharmaceutique : rôle du pharmacien d'officine

a. Principe

Les entretiens pharmaceutiques voient le jour quatre ans après la loi HPST et s'inscrivent ainsi dans les nouvelles missions du pharmacien. Il permet de valoriser l'engagement du pharmacien dans les missions de santé publique. L'avenant n° 1 à la convention nationale pharmaceutique a été signé entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), les trois syndicats représentatifs des pharmaciens d'officine, ainsi que l'Union Nationale des Organismes Complémentaires d'Assurance Maladie (UNOCAM), le 10 janvier 2013, publié au Journal officiel le 27/06/2013 et rentré en vigueur le 28/06/2013.

Cet avenant fixe les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous traitement chronique par AVK. On entend par patient chronique toute personne sous traitement AVK d'une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois.

Nous l'avons vu précédemment, les AVK, médicaments à marge thérapeutique étroite, nécessitent une surveillance renforcée en raison du risque hémorragique ou thrombotique élevé qu'ils peuvent induire s'ils ne sont pas correctement utilisés. On estime que chaque

année les accidents iatrogéniques liés à la consommation d'AVK sont responsables de 17 300 hospitalisations et de 4 000 décès. C'est un enjeu majeur de santé publique.

Il s'agit donc au travers de ces entretiens de diminuer l'incidence des accidents iatrogéniques chez les patients traités par AVK et d'améliorer leur observance. Plus d'un million de patients sont traités par AVK, leur moyenne d'âge est de 73 ans et 75% d'entre eux sont fidèles à une seule pharmacie [96].

L'accompagnement qui ne concernait jusque-là que la classe des AVK devrait s'étendre aux AOD : l'avenant n°8 à la convention nationale pharmaceutique du 4 avril 2012, en cours d'approbation ministérielle, prévoit la mise en place de l'accompagnement des patients sous AOD.

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

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

Le but, basé sur une approche globale du patient, est avant tout :

- assurer une bonne compréhension des messages délivrés lors de l'entretien pour permettre au maximum la régression des accidents iatrogéniques
- assurer un meilleur confort de vie au patient

L'entretien représente une « réponse intelligente au DPC » et apporte une réponse concrète au vieillissement d'une population en attente de services.

La convention nationale prévoit que l'accompagnement des patients sous AVK passe par :

- 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

l'accompagnement par le pharmacien s'effectue en articulation avec le médecin prescripteur.

b. Supports

L'avenant n°1 à la convention nationale prévoit la mise à disposition de supports

d'accompagnement validés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute Autorité de santé (HAS) :

- un guide d'accompagnement : support pédagogique élaboré à partir de documents de références établis par l'ANSM, à destination du pharmacien, qui constitue un référentiel pour mener à bien l'entretien et assurer un accompagnement optimal. Il reprend, avec des précisions d'ordre pharmaceutique et clinique, les axes du questionnaire de la fiche de suivi patient. De plus, il oriente le pharmacien vers une méthodologie de travail concernant l'organisation et le déroulement de l'entretien pharmaceutique.
- une fiche de suivi de l'entretien qui constitue un support d'échange avec le patient et permet d'assurer la traçabilité et le suivi de ces entretiens. Le pharmacien tient cette fiche à la disposition du service du contrôle médical.

Un autre support a été établi en 2004 par l'ANSM, le carnet de suivi « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK ». Ce carnet permet au patient de noter ses résultats d'INR et les adaptations posologiques, de noter ses éventuels oublis. Il constitue par ailleurs un mémo concernant les aliments et médicaments autorisés ou non, les signes annonciateurs d'effets secondaires. Le carnet comprend, depuis septembre 2008, une carte détachable mentionnant le traitement par AVK et le médecin traitant que le patient peut conserver dans leur portefeuille. La dernière mise à jour de février 2013 compte une page supplémentaire informant le patient de la possibilité de réaliser des entretiens de suivi de traitement auprès du pharmacien. Ce carnet constitue également un lien entre les différents professionnels de santé.

c. Préparation de l'entretien

Les entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK ne s'improvisent pas. Pour passer avec succès cette étape clé, véritable bouleversement dans les habitudes officinales, le titulaire et son équipe doivent y réfléchir en amont. Il faudra tout d'abord identifier les patients, puis au sein de l'officine organiser l'espace de confidentialité et former l'équipe. Il s'agira également de sensibiliser les médecins.

Identifier les patients

L'accompagnement proposé par le biais de l'entretien pharmaceutique concerne « *les patients qui suivent un traitement au long cours par AVK pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à six mois* ».

Un moyen facile consiste à placer, via le logiciel de gestion officinale, un commentaire sur les fiches des patients concernés. Ainsi quel que soit le membre de l'équipe qui le servira, il pourra proposer le service. Attention, cela implique que chaque collègue soit informé du service, formé sur la pathologie, mais aussi la façon d'entamer le dialogue.

En ce qui concerne l'approche pratique de l'entretien, il faut identifier la typologie du patient pour optimiser les chances de réussite de l'accompagnement. Il faut donc repérer :

- le *patient âgé polymédiqué* : comorbidités, possibles altérations cognitives. « J'ai trop de médicaments... »

Ces patients nécessitent un suivi rigoureux.

- Le *patient négligent* : difficultés de gestion, appréhension, manque de rigueur dans le suivi. « Je ne comprends pas... »

Ces patients nécessitent des conseils pour mieux suivre leur traitement.

- Le *patient ignorant* : manque d'informations, difficultés de compréhension. « Je ne sais plus... »

Ces patients nécessitent une information complète sur leur traitement.

Il y a donc bien, trois situations à risques à identifier, trois conseils à donner et trois actions correctives à mettre en œuvre.

A ne pas oublier, le patient doit avant toute chose être volontaire !

Communiquer dans l'officine

Comme pour toute communication, il faut garder à l'esprit que dans l'article R 4235-30 du CSP, il est dit que « toute information vers le public doit se faire avec tact et mesure ».

Par conséquent, s'il est possible d'apposer à l'intérieur de la pharmacie une affiche informative sur la réalisation des entretiens pharmaceutiques, tout affichage en vitrine est quant à lui strictement interdit. En effet comme le précise Martial Fraysse, président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) d'Ile-de-France, « *les entretiens*

pharmaceutiques ne doivent pas être une arme de concurrence, mais une mission de santé publique ».

Le pharmacien peut également s'appuyer sur la documentation, notamment le courrier d'information que les caisses d'assurance maladie ont envoyé aux assurés pour les avertir.

Parler spontanément de cette mission aux clients à l'aide du carnet d'information et de suivi du traitement par AVK est également une bonne approche pour éveiller leur intérêt. Il est important de détenir suffisamment de carnets à remettre aux patients sous AVK. Le pharmacien s'engage à promouvoir auprès des patients qui intègrent ou qui sont susceptibles d'intégrer le dispositif d'accompagnement, l'utilisation du carnet d'information et de suivi du traitement par AVK élaboré par l'ANSM.

Il est important que quelques réflexes en matière de communication soient acquis pour recruter les patients, leur donner envie et susciter leur intérêt. Il faut donc parler d'eux avant tout. Connaître ses clients et les éléments qui les motivent est utile : tel client réagira plus si on met en avant le gain de sécurité que l'entretien lui apportera, tel autre sera davantage interpellé par sa nouveauté ou sa commodité...

Pour formaliser le recrutement du patient à un suivi par un entretien pharmaceutique, celui-ci doit signer un bulletin d'adhésion.

Fédérer les médecins

Pharmaciens et médecins doivent agir en synergie pour optimiser le traitement du patient et rendre son suivi d'autant plus facile. Il ne s'agit pas de compérage, mais d'un nouveau service qui reste au bénéfice du patient. En prenant l'initiative d'en parler au médecin, d'expliquer l'intérêt et les limites de l'entretien pharmaceutique, le pharmacien respecte le Code de la santé publique. Le dialogue sera ainsi plus aisé par la suite, notamment si une adaptation posologique est nécessaire.

Prouver au médecin la complémentarité du pharmacien, c'est d'abord insister sur le fait que les anticoagulants sont la première classe de médicaments en matière d'iatrogénie. Médecins et pharmaciens doivent coopérer pour optimiser leurs compétences.

La majorité des prescriptions provient de médecins généralistes, même si l'initiation peut se faire par un cardiologue (en ville ou à l'hôpital). Les pharmaciens doivent contacter les médecins qui sont à l'origine de la prescription de leurs patients sous AVK. Ils ne doivent pas

oublier que l'adaptation posologique relève toujours du médecin. Il conviendra donc d'informer aussitôt celui-ci lorsque les valeurs d'INR nécessitent un ajustement.

Il est important d'inciter le médecin à « prémédiquer » son patient en lui parlant de ce nouveau rôle du pharmacien, cela rendra beaucoup plus aisé le recrutement dans le cadre du protocole des entretiens pharmaceutiques.

Former l'équipe officinale

La première étape pour réaliser de bons entretiens pharmaceutiques est la formation. En effet, si seuls les pharmaciens titulaires et adjoints peuvent mener les entretiens pharmaceutiques, la sensibilisation et le recrutement des patients peuvent être assurés par tous les collaborateurs de l'officine.

Se former et former son équipe sur la pathologie traitée est le prérequis essentiel, mais il est également nécessaire de comprendre les enjeux de l'entretien. Etre parfaitement au point sur les AVK et les AOD est donc indispensable, mais pas suffisant ! Le savoir-être et le savoir-faire sont aussi à prendre en compte.

Il est préférable d'avoir un seul référent (deux ou trois éventuellement dans les pharmacies plus importantes) pour mener les entretiens pharmaceutiques. En effet, il est important de créer, à l'occasion de ces entretiens une relation forte et pérenne.

Après avoir déterminé le ou les pharmaciens référents pour mener les entretiens, le titulaire devra le ou les former selon deux axes : l'un pharmacologique, sur le thème des AVK/AOD, le second plus comportemental, sur l'attitude à adopter avec le patient. Ainsi un pharmacien, doté d'une bonne qualité d'écoute, capable de se centrer sur le patient, présente un profil intéressant. Psychologie, non-directivité et empathie sont également des atouts certains pour mener des entretiens. Car, rappelons que l'objectif est d'éduquer le patient sous AVK ou AOD afin de le rendre plus autonome dans la vie quotidienne et dans la gestion de son traitement. Le but est que le patient devienne acteur de sa prise en charge.

Le pharmacien devra être particulièrement vigilant face à la population âgée. En effet, le sujet âgé a de possibles altérations des fonctions cognitives, auditives, qui rendent plus délicate la transmission des informations. Il devra évidemment laisser de côté le jargon, employer des mots simples et veiller à être suffisamment audible. Ne pas hésiter également à poser des questions au patient, à répéter les informations, car la personne âgée n'a plus forcément la capacité de raisonner simplement et efficacement.

A noter : avec les formations éligibles au DPC, il est possible de faire d'une pierre deux coups, en se préparant à une nouvelle mission, et en remplissant son obligation de formation continue.

Organisation de l'officine

L'étape suivante est gérer le temps et l'espace de confidentialité dédiés à l'entretien.

Si la convention ne prévoit pas de surface minimale ou d'aménagement obligatoire, elle précise que l'espace choisi doit permettre de recevoir les patients isolément. Une isolation visuelle et phonique est donc requise. Les entretiens ne peuvent donc pas être réalisés au comptoir ni même sur une table à l'écart dans l'espace de vente. En revanche si le local orthopédique de l'officine ou un bureau permet de le faire de manière confidentielle et isolée avec le patient, rien ne l'interdit.

Dans le cadre d'un patient âgé, il peut y avoir deux autres cas de figure :

- Le patient n'est pas en mesure de se déplacer : il est alors possible pour le pharmacien référent de se rendre à son domicile, ou dans un EHPAD s'il y réside.
- Altération des fonctions cognitives : un proche ou une personne de confiance pourra venir assister à l'entretien pharmaceutique pour relayer les informations émises par le pharmacien et s'assurer de la bonne mise en pratique.

La prise de rendez-vous doit se faire lorsque le pharmacien référent est présent à l'officine. Toutefois en cas d'absence de ce dernier, l'accompagnement peut être assuré par un autre pharmacien, y compris intérimaire, dans les mêmes conditions.

Le planning des entretiens devra être organisé de façon à ne pas nuire à la fluidité du service au comptoir, et donc à la qualité perçue par la clientèle. Il sera donc impératif de croiser deux éléments : la fréquentation moyenne de la pharmacie par tranche horaire et la présence d'un effectif suffisant pour gérer à la fois la clientèle au comptoir et celle relevant des entretiens pharmaceutiques.

Il n'y a pas de temps recommandé et l'appréciation est laissée au pharmacien selon le profil du patient et sa disponibilité. Le minimum semble être d'une demi-heure pour le premier entretien et vingt minutes pour le second.

d. Déroutement de l'entretien

Lors de l'entretien, le pharmacien va s'appuyer sur des documents (questionnaire ou grille de suivi) afin de proposer à chaque patient un suivi de même qualité, et ne rien oublier. Sont abordées en premier lieu les informations générales le concernant, puis la connaissance des notions générales autour du traitement par AVK ou AOD. Sera ensuite évalué le comportement du patient tant vis-à-vis de son traitement et du suivi biologique, que de ses habitudes alimentaires et de son automédication.

Informations générales concernant le patient

Elles concernent des éléments administratifs et des éléments factuels du traitement anticoagulant. Ce ne sont pas des questions mais des cases à remplir, dont certaines doivent être l'occasion d'interroger le patient (habitudes de vie, historique de la prescription d'anticoagulant...).

En dehors des renseignements strictement administratifs (nom, prénom, date de naissance, adresse, etc) qui pourront être remplis pour certains en amont de l'entretien, plusieurs points sont l'occasion d'interroger le patient :

- Le nom du prescripteur : médecin traitant et éventuellement médecin spécialiste. Les visites chez le médecin doivent être régulières et anticipées pour ne jamais être à cours d'AVK.
- Les autres médicaments prescrits : si le patient n'a pas de dossier pharmaceutique (DP), lui expliquer l'intérêt et l'ouvrir avec son accord.
- Les autres médicaments ou produits consommés par le patient : être vigilant avec la personne âgée (consommation de tisane : attention aux plantes !, automédication qui leur paraît banale, etc)
- Les habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement AVK : attention aux risques de chute chez la personne âgée, jardinage et risque de blessures, etc.
- L'historique de la prescription des AVK ou AOD : pour bien conseiller le patient, il est important de comprendre son vécu.
- Les difficultés motrices/cognitives/sensorielles : avec la personne âgée, il est important de noter son degré d'organisation, de déceler d'éventuels troubles de la mémoire, de prendre en compte si une tierce personne aide à la prise des médicaments (pilulier préparé à l'avance, rappel quotidien de la prise des médicaments). Il est indispensable de rappeler au patient que

tout changement de posologie doit être pris en compte dans l'organisation de la prise du traitement (modification du pilulier, modification des notes sur un calendrier ou toute autre astuce pour penser à la prise du traitement)

- Le laboratoire qui dose habituellement l'INR : rappeler qu'il faut essayer autant que possible d'aller dans le même laboratoire pour éviter des variations de mesures d'INR propres au laboratoire. Adapter le discours pour les patients à la retraite ayant plusieurs résidences au cours de l'année !

- Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK : donner un carnet et montrer les parties à remplir. Vérifier que le patient porte la carte AVK ou AOD (Annexes 14, 15, 16 et 17) correctement remplis sur lui. Expliquer qu'en cas d'accident, cette carte avertira les pompiers ou le Samu du traitement et permettra d'adapter la prise en charge. Cet argument est généralement très marquant pour les patients. Cette carte est également un lien entre le traitement du patient et tout professionnel de santé.

- Demander au patient comment il vit globalement son traitement : sensibiliser aux risques tout en rassurant si le traitement est bien suivi. Rappeler que le traitement est indispensable pour éviter les risques de pathologies graves (embolies, AVC...).

Une fois toutes les informations recueillies, il faut maintenant faire un point sur ses connaissances et ses lacunes dans tous les domaines concernant son traitement par AVK.

Les notions générales sur le traitement AVK ou AOD

La délivrance et l'explication au patient sous anticoagulant de l'ensemble des informations relatives à son traitement sont des éléments capitaux pour son appropriation et pour l'atteinte des objectifs thérapeutiques. En effet un patient bien informé est un patient plus observant.

Principes du traitement

Le premier point sur lequel interroger le patient est l'indication de son traitement et son mode de fonctionnement. En effet, expliquer au patient que son traitement fluidifie le sang pour éviter le risque de caillot et ainsi tout risque d'embolie pulmonaire, AVC, infarctus du myocarde ou récurrence, l'aidera à comprendre les possibles risques hémorragiques et à réaliser concrètement l'importance d'une bonne observance. Par ailleurs, il est essentiel pour le pharmacien de connaître l'indication car la valeur cible de l'INR et la durée du traitement sont fonction de la pathologie.

Le deuxième point à aborder lors de l'entretien est la connaissance des risques que comporte l'AVK en cas de surdosage ou sous-dosage. Il est important d'expliquer au patient que le traitement doit être équilibré entre deux risques : le risque hémorragique si surdosage, le risque de thrombose (AVC, TVP...) si sous-dosage. Il convient alors de faire une liste des principaux signes annonciateurs de l'une ou l'autre des situations. Rester concis est toutefois important pour assurer que le patient sorte de l'entretien avec les informations en tête de façon claire et ordonnée.

Ensuite, discuter avec le patient de la posologie à proprement parler et de la manière de prendre son traitement, c'est-à-dire :

- La dose actuelle de l'AVK : pour obtenir un INR dans la fourchette thérapeutique, le traitement comprend parfois des posologies alternées sur 2 ou 3 jours, avec parfois des quarts de comprimés. Il faut s'assurer que le patient a bien compris cette alternance et la fraction de comprimés à prendre, et a mis en place des moyens pratiques pour la suivre (calendrier, posologie marquée sur la boîte...). Suivant l'indication, la posologie du rivaroxaban peut-être dégressive.
- L'heure de prise : sauf exception, l'AVK se prend le soir pour modifier le soir suivant la dose suite à l'INR mesurée le matin.
- La prise dépendante ou non des repas : le rivaroxaban doit être pris au cours d'un repas pour que la pharmacocinétique soit optimale.
- La forme galénique : la gélule de dabigatran en doit pas être ouverte car la biodisponibilité orale pourra être augmentée jusqu'à 75% ce qui signifie un risque hémorragique accru.
- Les bons gestes d'injection : au comptoir il est important d'expliquer les étapes à suivre pour une auto-injection d'héparines (Annexe 18).
- L'action à mener en cas d'oubli : l'action est la même quel que soit l'AVK mais sera différente en fonction de l'AOD utilisé (Annexe 19).

Surveillance biologique du traitement

Dans le cadre d'un traitement AVK, lorsque le patient a connaissance de l'indication de son traitement, il faut alors évoquer son INR cible et lui en expliquer l'utilité : l'INR cible est la fourchette dans laquelle l'INR du patient doit se situer pour un résultat optimal et correct du traitement, sans risque de surdosage ou sous-dosage.

Une fois l'INR défini, il faut expliquer les rythmes et les circonstances de contrôle de l'INR (Annexe 4).

Rappeler au patient qu'il ne devra décider d'aucun changement de posologie. Lorsque l'INR n'est pas dans la zone thérapeutique, contacter le médecin, voire le 15 si le médecin n'est pas joignable et que l'INR est loin de la cible.

Toute délivrance ou renouvellement d'AVK nécessite de demander au patient de quand date son dernier INR et quelle était la valeur. Si l'INR date de plus d'un mois, il doit être contrôlé dans la journée. Le pharmacien devra alors s'assurer que la patient a toujours sur une lui une ordonnance pour un contrôle d'INR.

Dans le cadre d'un traitement par AOD, plusieurs points sont à vérifier : une évaluation des fonctions rénale et hépatique avant l'instauration du traitement et un contrôle régulier prévu.

Interactions médicamenteuses et alimentaires

Le premier message à faire passer au patient est simple : ne prendre aucun médicament supplémentaire sans avis du médecin ou du pharmacien, pour un problème si anodin soit-il. L'automédication est donc doublement à proscrire pour le sujet qui nous intéresse : d'une part sous traitement anticoagulant, d'autre part chez la personne âgée.

Lors de l'entretien il est essentiel d'aborder le sujet des médicaments et aliments qui peuvent interagir avec le traitement anticoagulant (sachant que contrairement aux AVK, il n'y a pas d'interactions alimentaires avec les AOD).

- Dans un premier temps, il ne s'agira pas de questionner sur le « catalogue » entier des interactions médicamenteuses mais sur les principaux médicaments accessibles au grand public pour les « petits bobos » du quotidien, à savoir : contre-indication avec l'acide acétylsalicylique (aspirine Upsa, aspirine du Rhône...), les AINS en automédication (ibuprofène, Advil®, Spedifen®, Nurofen®...), le millepertuis sous toutes ses formes (Arkogélules, teintures mères d'*Hypericum Perforatum*, Mildac®...), l'huile de paraffine qui diminue la résorption digestive des AVK donc une diminution de leur biodisponibilité.
- Dans un second temps, il est important de préconiser une alimentation équilibrée et de ne consommer de l'alcool que modérément. Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier l'INR : brocolis, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles, asperges, épinards, laitue, cresson, choucroute, nato (soja fermenté), entre autres sont très

riches en vitamine K. Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans l'alimentation de manière régulière et sans excès.

Les signes annonciateurs d'un déséquilibre du traitement

Le principal risque des traitements anticoagulants est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament ; il faut donc être vigilant et rappeler les signes annonciateurs d'hémorragies externes mais aussi internes moins connues des patients. Dans toutes ces situations, insister sur le fait que le patient doit contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires dont une prise de sang pour déterminer l'INR.

Comportement du patient envers son traitement

Comme nous l'avons cité précédemment, il convient d'identifier la typologie du patient pour ajuster le niveau d'information en fonction des besoins et de la compréhension du patient. Lors du premier entretien, le pharmacien peut être amené à prioriser les informations délivrer. Des précisions seront apportées et des rappels seront effectués lors des entretiens ultérieurs et lors du contrôle de la réalisation de l'INR et de la fréquence de ce dernier (Tableau 18).

A l'issue de l'entretien, le patient doit avoir intégré plusieurs notions :

- Prendre régulièrement son traitement, respecter la dose prescrite et connaître la marche à suivre en cas d'oubli,
- Réaliser ses mesures d'INR prescrites à la date indiquée,
- Tenir à jour son carnet de suivi à chaque INR et à chaque incident de traitement (oubli, erreur de posologie, etc.) et le présenter à tout professionnel de santé,
- Repérer un signe d'alerte de surdosage ou sous-dosage et contacter rapidement un professionnel de santé en cas d'urgence,
- Reconnaître et consommer sans excès les aliments riches en vitamine K et adopter une alimentation équilibrée et sans abus d'alcool,
- Prendre l'avis d'un professionnel de santé avant toute prise de nouveau médicament,
- Signaler à tout professionnel de santé la prise d'un AVK OU AOD.

Tableau 18 Situations à risques, conseils et actions correctives dans le cadre d'un traitement anticoagulant

3 situations à risques						
Traitement		Suivi du traitement		Interactions		
Inobservance [97]	Erreur de prise [97]	Non respect du rythme des contrôles biologiques [97] [100]	Méconnaissance des signes annonciateurs d'un déséquilibre [97] [100]	Médicamenteuses [97] [100]	Alimentaires	Automédication
+ de 30% des patients ne prennent pas leur médicament régulièrement [98]	+ de 30% des patients ont un schéma posologique compliqué [97] [99]	7% des patients ne respectent pas le rythme des mesures de l'INR [98]	+ de 85% des patients ne connaissent pas tous les signes annonciateurs d'un surdosage [98]	4.5 médicaments en moyenne dont associés au traitement par AVK [98]	+ de 40% des patients connaissent mal les aliments riches en vitamine K	+ de 50% des patients ne savent pas que les AINS sont déconseillés sous AVK
						
3 conseils à donner						
Traitement		Suivi du traitement		Interactions		
Sensibiliser au risque iatrogénique, rassurer le patient et diminuer son appréhension face à la maladie et au traitement qu'il suit	Faire connaître les principes d'équilibre du traitement et l'importance d'une prise régulière et sans oubli [101]	Rappeler l'importance du suivi biologique et du respect de la fréquence des contrôles d'INR, des fonctions rénales et hépatiques	Eduquer le patient à la reconnaissance et à la prise en charge des signes annonciateurs de sous ou surdosage	Rappeler les interactions médicamenteuses, notamment les contre-indications et associations déconseillées	Informers des aliments riches en vitamine K	Avertir du risque lié à l'automédication
						
3 actions correctives à mettre en œuvre						
Traitement		Suivi du traitement		Interactions		
Recommander un pilulier-semainier et/ou l'utilisation d'une alarme (réveil ou autre)	Donner la conduite à tenir en cas d'oubli	Délivrer et expliquer l'utilité du carnet d'information et de suivi dans le suivi et la compréhension d traitement	Vérifier la planification des prochains examens biologiques	Rechercher tout médicament potentialisant ou diminuant l'action de l'anticoagulant	Questionner le patient sur son alimentation pour déceler tout perturbateur du traitement	Rappeler de demander au médecin ou pharmacien un avis avant de prendre un autre médicament + Inscrire dans le fichier du patient toute délivrance hors prescription

e. Conclusion de l'entretien et suivi de l'accompagnement

Le premier entretien terminé, la première démarche à adopter est de rassurer le patient : il peut venir évoquer à la pharmacie tout problème au sujet de son traitement même en dehors de l'entretien.

Ensuite, une synthèse de l'entretien sera rédigée et permettra de définir les objectifs du prochain rendez-vous et les principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité. Elle sera accompagnée de l'appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient. Il sera possible de prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant, l'orientation du patient vers le prescripteur ou une prise de contact avec ce dernier.

Il convient ensuite de proposer une éducation thérapeutique de suivi régulier tout au long de la prise du traitement pour une actualisation du diagnostic éducatif. Il faut ainsi envisager avec le patient le nombre et la fréquence des entretiens. Deux entretiens au minimum sont obligatoires, mais leur nombre peut être augmenté si besoin.

La date de l'entretien suivant est déterminée en accord avec le patient. Prévoir un rappel systématique du patient une semaine avant pour confirmer le rendez-vous et signaler dans la fiche patient que celui-ci a intégré un protocole d'entretiens de suivi des AVK et en indiquant leurs dates.

III.3.D Clinique des anticoagulants (CAC)

a. Historique [102]

Dans le but de sécuriser la prise d'un anticoagulant, des cliniques spécialisées dans la surveillance du traitement par AVK ont été créés.

Encore peu développé en France, le concept de CAC est né aux Pays-Bas en 1949 et prend en charge 90% [103] des malades avec AVK. Pourtant une étude réalisée [104] de 2009 à 2011 dans six CAC françaises a montré qu'elles donnaient un aussi bon résultat que leurs homologues étrangers. En effet les patients concernés par un INR cible compris entre 2 et 3 passent 73% du temps dans la zone thérapeutique (63.7% pour un INR cible entre 2.5 et 3.5, 68.8% pour un INR cible entre 3 et 4.5).

Structure localisée dans les hôpitaux, elle est créée en France pour la première fois à Toulouse en 1998 à l'hôpital Rangueil avec la mise en place de deux outils : l'éducation thérapeutique du patient et l'utilisation d'un logiciel pour l'aide à l'adaptation de la posologie de l'AVK. Différentes CAC ont ensuite été créées en province : Brest, Dôle, Lille, Limoges, Saint Etienne, Strasbourg.

Plus récemment, la CAC Ile de France Ville-Hôpital s'est développée avec plusieurs spécificités:

- Un réseau ville-hôpital,
- Une implication pluridisciplinaire des professionnels de santé (médecins de ville, biologistes, pharmaciens, infirmières libérales),
- Un logiciel spécifique d'aide à la prescription fonctionnant en réseau,
- Des documents d'éducation thérapeutique destinés au patient,
- Des séances d'éducation thérapeutique des patients qu'ils soient hospitalisés ou non.

Leur objectif est d'améliorer le suivi des patients, en les informant, les responsabilisant et les suivant mais également de surveiller et adapter si nécessaire les posologies.

b. Le concept de CAC

Les anticoagulants utilisés, pour les plus anciens, depuis plus de 60 ans dans les pathologies thrombotiques sont des molécules qui ont un rapport bénéfice/risque bien connu et sont indispensables. Cependant elles sont associées à un risque hémorragique élevé. Cette iatrogénie, inhérente à leur mode d'action, est l'une des plus dangereuses, d'autant plus que les sujets âgés ont des indications aux anticoagulants de plus en plus fréquentes.

Il apparaît donc nécessaire d'instituer un système beaucoup plus rigoureux tel qu'il existe dans bien d'autres pays. Pour l'instant c'est la CAC qui illustre le mieux cette rigueur.

Le concept de la CAC consiste ainsi à encadrer au mieux les patients sous anticoagulant afin de sécuriser la prise du traitement tout au long de la chaîne thérapeutique et ainsi minimiser les accidents iatrogènes.

La CAC s'appuie sur une triade d'intervenants :

- Le médecin (généraliste ou spécialiste)
- Tout autre professionnel de santé (pharmacien, infirmier, biologiste)
- Le malade

Dans la plupart des pays, les CAC sont des structures autonomes dans lesquelles les patients sous AVK sont pris en charge totalement depuis le prélèvement permettant le contrôle de l'INR jusqu'à la consultation permettant l'ajustement du traitement. Le système est différent en France : le malade n'est pris en charge par la CAC qu'après accord du médecin traitant dont la place reste centrale dans ce système. Médecin généraliste, CAC et laboratoire d'analyse sont complémentaires et leurs rôles sont intriqués pour une réussite optimale de l'ETP. Chacune de ces personnes joue un rôle primordial dans le mot d'ordre de cette structure : associer l'éducation thérapeutique du patient et de son environnement à l'aide à

la détermination de la posologie. Il est indispensable, pour atteindre l'objectif de la CAC, que ces deux paramètres soient maîtrisés et mis en application de façon professionnelle.

Leur influence sur l'équilibre thérapeutique des AVK a fait l'objet de plusieurs études :

- Une analyse de 1998 [105] a montré que le pourcentage de temps où l'INR était situé dans l'intervalle thérapeutique atteignait 65,6% pour les patients suivis en CAC contre 56,7% en médecine de ville.
- Une étude de 1998 [106] qui considère la survenue des hémorragies majeures montre que le recours à une CAC réduit les hémorragies majeures fatales de 3,9 à 1,6 %, les hémorragies importantes de 35 à 8.1% et les récurrences thrombotiques de 11,8 à 3,3%.

Dans ces deux cas, on constate que la CAC a amélioré le contrôle de l'anticoagulation et a contribué à la diminution des deux effets indésirables principaux des AVK : hémorragie et thrombose.

Un exemple de ce concept est le mode de fonctionnement de la CAC de Toulouse (Figure 15) qui fait aujourd'hui référence en France :

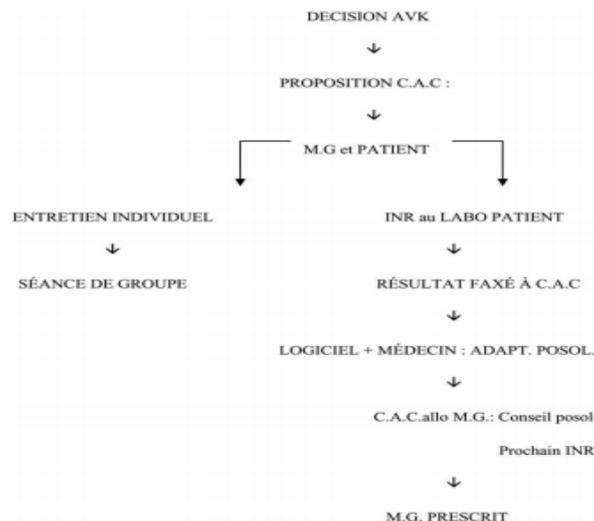


Figure 11 Logistique de la CAC au CHU de Toulouse [103]

La logistique de cette CAC comprend plusieurs étapes [103] :

- Résultat de l'INR : le prélèvement s'effectue comme d'habitude au laboratoire choisi par le patient, mais le résultat est ensuite faxé à la CAC. Ainsi, à l'aide du logiciel un médecin de la CAC est en mesure de proposer au médecin traitant la posologie la plus adaptée. Ce dernier

reste le lien final avec le patient et va donc le prévenir de l'ajustement posologique nécessaire de son traitement.

- L'éducation thérapeutique du patient est abordée sous deux angles différents mais complémentaires :

→ *L'entretien individuel* : il se déroule pendant 45min en binôme ou trinôme (infirmier / patient et parfois un médecin). Cet entretien aborde l'éducation thérapeutique de différents points de vue. Tout d'abord le professionnel de santé est à l'écoute du patient, le but étant de connaître le malade, ses attentes, ses interrogations que ce soit au niveau de sa pathologie, de son traitement, de ses motivations personnelles. Ensuite sont abordés les connaissances du patient vis-à-vis de son traitement. Ainsi, les points faibles recensés feront l'objet d'objectifs thérapeutiques fixés d'un commun accord entre malade et professionnel de santé.

→ *La séance de groupe* : Elle se déroule dans le cadre d'une hospitalisation de jour et a pour but de faire un nouveau point quant à la prise en charge du traitement AVK pour favoriser la dynamique de groupe (maximum sept malades). Le programme est varié : d'abord biologique avec prélèvement sanguin si nécessaire, ensuite médicale avec la présentation des pathologies justifiant un tel traitement, puis discussions et ateliers autour de la gestion au quotidien du traitement (adaptation de posologie, présentation des comprimés, réalisation concrète d'une nouvelle posologie, alimentation et automédication).

Différents professionnels de santé sont impliqués dans cette structure : médecin, infirmier, interne en pharmacie ou biologie. Un contact téléphonique est par ailleurs possible 24h/24 grâce au service d'astreinte SOS phlébites.

Ce mode de prise en charge permet donc une approche globale centrée sur l'individu qui permet de rendre le patient acteur de son traitement grâce aux compétences acquises lors de l'entretien et au partage d'expériences et de points de vue pendant la séance de groupe.

c. Un intérêt majeur pour le suivi de la population âgée ?

Comme nous l'avons expliqué précédemment, la complexité d'indications, de posologie, de surveillance, de tolérance des anticoagulants, doit renforcer la rigueur de la chaîne thérapeutique allant de la prescription à l'absorption du médicament, à n'importe quel âge de la vie que ce soit.

Cependant, il est important de noter que la population âgée à un risque plus élevé de thrombose et présenterait un risque hémorragique également plus élevé ; cela a pour conséquence une difficulté accrue de l'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé.

En effet, le sujet âgé est particulièrement sensible aux fluctuations de l'INR. La modification des paramètres pharmacologiques liés à l'âge, les interactions médicamenteuses, les pathologies associées (affections neuro-psychiatriques, lésions préexistantes susceptibles de saigner, insuffisance rénale, hypotension orthostatique...) expliquent cette susceptibilité particulière des sujets âgés aux effets adverses des anticoagulants. Qu'elles soient dues à une pathologie intercurrente, à une modification thérapeutique, à un changement de comportement alimentaire (modification des apports en aliments riches en vitamine K ou, sur le plus long terme, dénutrition avec baisse de l'albuminémie), il faut donc être d'autant plus vigilant aux variations d'INR chez le sujet âgé. Cette majoration du risque thrombotique (premier épisode, récurrence) et du risque hémorragique sous anticoagulant ne permet pas d'extrapoler les résultats des essais au sujet âgé et impose de ce fait une évaluation individuelle initiale soigneuse du rapport bénéfice/risque, évaluation qui sera répétée régulièrement au fil du temps. En effet, l'incidence des hémorragies majeures augmente de 1,5 cas/100 malades par an, à un âge inférieur à 60 ans, jusqu'à 4,2 au-delà de 80 ans [103]. La prévention de telles fluctuations passe par une éducation rigoureuse du patient et/ou de son entourage.

En résumé, selon les recommandations de l'ANSM et d'autres travaux, la prescription d'anticoagulant est envisageable chez le sujet âgé :

- en adaptant une posologie initiale réduite,
- en contrôlant régulièrement les paramètres biologiques nécessaires,
- en adaptant l'environnement pour réduire les chutes des sujets
- en s'assurant d'une surveillance rigoureuse telle que peuvent l'offrir la CAC s'il en existe une localement (dans le cadre d'un traitement AVK), et avec un champ d'action plus restreint, l'entretien pharmaceutique à l'officine.

III.3.E Automesure de l'INR

Une surveillance biologique régulière, reposant sur la mesure de la coagulation du sang exprimée en INR est indispensable tout au long d'un traitement par AVK.

a. Définition

Les appareils d'automesure de l'INR sont des dispositifs médicaux portatifs qui fonctionnent sur le même principe que les lecteurs de glycémie capillaire. Ils permettent d'afficher la valeur de la coagulation exprimée en INR en quelques minutes à partir d'une goutte de sang capillaire prélevée au bout du doigt qui est appliquée sur une bandelette puis insérée dans le lecteur. Le sang déposé sur la bandelette entre en contact avec un échantillon de thromboplastine et l'appareil mesure alors le temps de coagulation. Après conversion de l'équivalent TP plasmatique, le lecteur affiche le résultat sous forme d'INR.

Ces appareils existent depuis 1986. L'autorisation de commercialisation en France des appareils d'automesure d'INR est possible depuis l'arrêté paru au Journal Officiel du 24 Juin 2008 [107]. La France suit ainsi des pays comme la Belgique, l'Italie ou l'Allemagne où ses appareils sont largement utilisés et facilement disponibles depuis plusieurs années.

Il existe en France trois dispositifs d'automesure d'INR disponibles en pharmacie : INRatio[®]2 (Kit avec 1 lecteur, 1 autopiqueur et 12 lancettes, LPPR : 750 €), Coaguchek[®] XS (Kit avec 1 lecteur, 1 autopiqueur, 20 lancettes) et le dernier né lancé le 30 mai 2016, Coaguchek[®] INRange.

L'utilisation des dispositifs permet de développer différentes stratégies de surveillance de l'INR :

- « automesure isolée » : le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et l'ajustement thérapeutique est réalisé par le médecin traitant.
- « autocontrôle » (associé à l'automesure) : le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et ajuste lui-même les posologies en fonction de l'INR mesuré selon un algorithme préétabli.
- mesure de l'INR par un professionnel de santé à l'aide du dispositif.

Cette marge d'autonomie du patient renvoie à la nécessité d'une bonne information et d'une bonne éducation thérapeutique.

Dans une revue parue en 2012 [108], après avoir analysé les résultats de 22 études, les auteurs ont conclu à une précision, une concordance technique et clinique satisfaisantes pour les dispositifs d'automesure de l'INR, considérant les « imprécisions inhérentes à la technique de mesure de l'INR ».

b. Fonctionnement, exemple du Coaguchek[®] XS

Ce lecteur est conçu pour un usage professionnel ou pour un autocontrôle par le patient.

Coaguchek[®] XS est un lecteur qui mesure la coagulation par le temps de Quick converti en INR (il faut choisir parmi deux unités de mesure en INR ou en seconde (temps de Quick) avec l'affichage de la fourchette cible déterminée par le médecin), permettant la surveillance des traitements par AVK.

Concernant l'utilisation du lecteur [109] :

- Poser le lecteur sur une surface plane et sans vibration : le doigt va à l'appareil et pas l'inverse,
- Ne pas toucher ni déplacer le lecteur pendant le test,
- A l'insertion de toute nouvelle bandelette, il faut entrer le code de calibrage correspondant au numéro de lot inscrit sur la pochette individuelle de la bandelette,
- Une fois le lecteur sous tension, attendre l'émission du signal sonore et l'affichage du voyant vert pour se piquer le bout du doigt.

Concernant l'obtention de l'échantillon de sang à déposer sur la bandelette :

- Préparer la peau en se savonnant les mains à l'eau chaude, rincer et sécher ;
- Se masser la paume de la main vers le bout du doigt ;
- Piquer le côté de la dernière phalange du majeur, de l'annulaire ou de l'auriculaire.



- Une pression excessive pour extraire du sang peut libérer du fluide interstitiel dans l'échantillon et fausser les résultats, d'où la nécessité d'avoir les mains chaudes et de les avoir massées au préalable.
- L'échantillon doit être déposé sur la bandelette immédiatement après le prélèvement, la coagulation débutant très vite et pouvant altérer le résultat.
- Contrairement aux contrôles glycémiques, les lecteurs d'INR nécessite une quantité de sang plus importante : 8 µL de sang minimum.

Le résultat est obtenu en moins de 3 minutes (le plus souvent au bout d'1 minute).

A noter également pour cet appareil [109]:

- la plage de mesure de l'INR est comprise entre 0,8 et 8.
- il peut être utilisé sans risque d'incompatibilité chez des patients traités par héparines en

attendant un relais par AVK (contrairement au lecteur INRatio[®] qui lui était sensible à des taux

et des concentrations d'HBPM de 4 unités/ml ou plus).

- Selon une étude publiée en 2004 avec des patients âgés de 9 mois à 21 ans, 88% des résultats sur Coaguchek[®] XS ont une différence de moins de 0.5 unités INR comparativement aux résultats de la méthode classique (laboratoire) [110].

- Selon une étude publiée en 2011 chez l'adulte, le coefficient de corrélation entre les mesures de l'INR au laboratoire et les mesures effectuées lors de l'automesure (Coaguchek[®] ou INRatio[®]) était de 0,80 [111].

c. Rythme de mesures de l'INR

En ce qui concerne la fréquence des tests, un protocole d'initiation définit le rythme des contrôles (Tableau 19) [110] :

Tableau 19 Rythmes de mesures de l'INR dans le cadre de l'utilisation d'un dispositif d'automesure

Semaines	INR en automesure	INR en laboratoire
1	1 jour sur 2	- Avant le début du traitement par AVK - Si nécessaire en complément de l'automesure
2 à 12	- 1 fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR dans la zone cible - Puis 1 semaine sur 2 (+ fréquemment en cas d'événements susceptibles de modifier l'INR)	Si nécessaire en complément de l'automesure
A partir de la 13 ^{ème}	1 semaine sur 2	1 fois tous les 6 mois (+INR en automesure pour réévaluer la concordance des 2 mesures)

Il est également conseillé d'effectuer une mesure de l'INR 48 heures après chaque changement de posologie, un événement susceptible de le modifier (infection, introduction ou retrait d'un médicament...) ou des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.

d. Prise en charge et conditions d'utilisation [110] [111]

Toute personne sous traitement AVK peut bénéficier d'un lecteur.

Jusqu'ici la HAS ne recommandait leur prise en charge intégrale que pour les enfants de moins de 18 ans sous traitement AVK au long cours. C'est une population restreinte pour laquelle les prélèvements sont difficiles à réaliser.

Le 8 mars 2016, la HAS a rendu un avis favorable à la demande de prise en charge du dispositif d'automesure CoaguChek®XS chez les adultes porteurs de valve mécanique cardiaque traité par AVK.

Le tableau suivant regroupe les modalités de prise en charge et les conditions d'utilisation d'un dispositif d'automesure : (Tableau 20)

Tableau 20 Prise en charge et conditions d'utilisation d'un dispositif d'automesure

	Chez l'enfant	Chez l'adulte
Indications retenues	<ul style="list-style-type: none"> - Port de prothèses valvulaires mécaniques, - Dérivations cavo-pulmonaires, - Anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki, - Hypertension artérielle pulmonaire, - Prévention des thromboses intracavitaires dans les cardiomyopathies, - Thromboses veineuses ou artérielles. 	Porteur de valve mécanique cardiaque traité par AVK
Prescripteur initiale	<ul style="list-style-type: none"> - Service de cardiologie ou pédiatrie ayant une activité cardiopédiatrique congénitale d'un établissement hospitalier public ou privé. - Tout autre service d'un établissement hospitalier public ou privé travaillant en concertation avec les services cités ci-dessus. 	Service de chirurgie cardiaque ou en cardiologie d'un établissement hospitalier public ou privé.
Formation, suivi (et contrôle des connaissances théoriques et pratiques chez l'adulte)	<p>Services assurant la prescription initiale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - formés à la prise en charge des traitements anticoagulants (éducation thérapeutique, dispositifs d'automesure) - disposant d'une astreinte disponible 24h/24. 	<ul style="list-style-type: none"> - Services assurant la prescription initiale, formés à la prise en charge des traitements anticoagulants (éducation thérapeutique, dispositifs d'automesure) - Structure d'encadrement : CAC, Soins de suite et de réadaptation (SSR) ou Centre de Rééducation Cardiovasculaire (CRCV) + concertation avec le médecin prescripteur
Modalités de la prescription initiale	<ul style="list-style-type: none"> - Courrier adressé aux intervenants impliqués dans le suivi du traitement - Coordonnées d'un référent hospitalier à disposition du patient et/ou de sa famille en cas de difficultés 	<ul style="list-style-type: none"> - Courrier adressé aux intervenants impliqués dans le suivi du traitement - Coordonnés d'un référent à disposition du patient et des intervenants en cas de difficultés - Si structure d'encadrement : jours et horaires d'ouverture, modalités de contact, relation avec le centre prescripteur du dispositif d'automesure.
Modalités de formation initiale	<ul style="list-style-type: none"> - Formation théorique aux traitements AVK + remplissage du carnet de suivi - Formation pratique à l'autopiquête et à l'utilisation du dispositif d'automesure <p>→ formation de l'enfant et/ou d'un membre de son entourage</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Formation théorique aux traitements AVK + remplissage du carnet de suivi - Formation pratique à l'autopiquête et à l'utilisation du dispositif d'automesure
Post-formation	<p>Contrôle des connaissances théoriques et pratiques, renouvelé 12 semaines après la 1^{ère} délivrance puis tous les 6 mois.</p> <p>Fait par : le service ou une structure d'encadrement en relation avec le centre initiateur référent</p>	<p>Contrôle des connaissances théoriques et pratiques attesté par un certificat, renouvelé à la demande du patient</p> <p>Fait par : le service ou la structure d'encadrement.</p>

En pratique, l'automesure de l'INR reste délicate. Le patient doit maîtriser l'utilisation du lecteur et les gestes d'obtention de la goutte de sang, mais aussi l'interprétation du résultat

pour ne prendre aucun risque et assurer sa santé. Le patient sera autonome à la seule condition d'avoir l'accord du médecin traitant.

En France, la population traitée par AVK en 2008 est estimée à 900 000, soit plus de 1 % de la population française. Le contrôle de l'INR est effectué dans des laboratoires d'analyses médicales à partir d'une prise de sang et l'interprétation des résultats est réalisée par les médecins qui effectuent ensuite l'ajustement thérapeutique nécessaire. Les enquêtes françaises réalisées chez les patients traités par AVK ont notamment montré que le manque d'information et d'éducation des patients sur leur pathologie et leur traitement anticoagulant impacte sur la surveillance de leur traitement : 25% des patients ne réalisent pas leur test INR au moins une fois par mois, environ 40 % des patients déclarent ne pas connaître leur INR cible, plus de 50% ne connaît pas les signes annonciateurs d'un surdosage et le pourcentage de temps passé en dehors de la zone thérapeutique est d'environ 40 %.

Le dispositif d'automesure de l'INR pourrait être intéressant en gériatrie, population dans laquelle le capital veineux est soit en mauvais état soit devenue inutilisable. Une prise de sang est dans ces contextes difficile voir impossible. Il en est de même chez un patient âgé agité. Ce mode de surveillance pourrait également se révéler intéressant dans un contexte d'urgence (chutes, manifestations hémorragiques par exemple).

D'autre part, l'automesure isolée voir l'autocontrôle chez un patient âgé pourrait améliorer l'observance et l'équilibre thérapeutique s'acquittant en partie des prises de sang au laboratoire, source d'inobservance et d'iatrogénie (impossibilité de se déplacer, oubli) et permettant une fréquence accrue des contrôles.

Les conclusions du rapport de la HAS, au vu du contexte français, estiment que l'éducation thérapeutique reste la priorité, l'autosurveillance ne pouvant être efficace que chez les malades capables de l'effectuer mais aussi de prendre en charge de manière globale leur traitement.

CONCLUSION

Les anticoagulants, en particulier les AVK, représentent la première classe de médicament responsable d'accidents iatrogéniques. Leur maniement est complexe et l'impact en termes d'iatrogénie reste une problématique pour les instances de santé. En effet face à une population vieillissante et à son exposition accrue aux anticoagulants, l'incidence des risques iatrogéniques risque d'augmenter.

Le diagnostic d'accident iatrogène médicamenteux est retardé chez la personne âgée d'une part car les symptômes peuvent être perdus parmi d'autres plaintes somatiques, d'autre part car les effets indésirables ne sont pas toujours rapportés. La lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse en particulier l'iatrogénie des anticoagulants, représente un enjeu de santé publique. Les sujets âgés cumulent plusieurs facteurs de risque de mauvaise observance, tant médicaux que sociaux. Ce défaut d'adhésion thérapeutique nécessite la mise en place de stratégies centrées sur le patient de la part des professionnels de santé.

L'ETP fait partie intégrante et permanente de la prise en charge du patient. Le rôle du pharmacien est de sécuriser le patient dans son environnement, être un médiateur entre le système de soins et la vie quotidienne, entre des savoirs techniques et des représentations compatibles avec le bon usage des médicaments. Au-delà de l'observation pharmaceutique, de la validation et l'optimisation de la prescription, de la transmission d'informations sur la maladie et son traitement, il s'agit de mettre en œuvre au long cours un accompagnement personnalisé. Le succès d'un traitement anticoagulant chez un patient âgé dépend avant tout de l'environnement dans lequel celui-ci est placé et des relations entre les différents acteurs (acteurs de santé et familiaux) qui sont autour de lui.

C'est ainsi que l'entretien pharmaceutique qui a pour but de renforcer l'efficacité des traitements par une prise en charge individualisée répond à un besoin du patient mais également à la volonté des instances de santé de diminuer les accidents iatrogéniques induits par les anticoagulants. Cette fonction valorise la qualité du pharmacien dans son exercice en tant que conseiller et accompagnant de proximité. Le pharmacien doit répondre présent dans ce nouvel exercice faisant appel aux principes de communication et au travail comportemental. D'autre part, l'émergence, encore timide en France, de cliniques d'anticoagulant devrait faciliter dans l'avenir cette prise en charge. Enfin, la perspective d'atteindre 1000 maisons de santé pluridisciplinaires en 2017 s'inscrit dans la démarche de coopération entre professionnels de santé pour optimiser le parcours de soins du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cambus JP. Physiologie de l'hémostase. *Module Cardiovasculaire PCEM II*. Université Rangueil. 2002.
2. Physiologie de l'hémostase. *Med.univ-montp1.fr*. [En ligne] http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf.
3. Pernes JM., Auguste M. Ischémie aiguë des membres inférieurs et techniques endovasculaires : pourquoi, pour qui, comment ?. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 22(3):114-125. 2010.
4. Elalamy I. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. Elsevier Masson SAS. 2012.
5. Kortchinsky T., Vigué B., Samama CM. Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 32 (1) : 37-49. 2013.
6. Vidal 2016
7. *Le Moniteur des pharmacies n°3003*. Octobre 2013.
8. Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique. *Campus.cerimes.fr*. [En ligne] http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_175/site/html/2.html.
9. Boehringer Ingelheim International GmbH. Autorisation de Mise sur le Marché. Décembre 2014.
10. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014
11. *Le Moniteur des pharmacies n°2966*. Janvier 2013.
12. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires. *Campus.cerimes.fr*. [En ligne] http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/2.html.
13. Fibrillation atriale - Parcours de soins. *Has-sante.fr*. [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1742419/fr/fibrillation-atriale-parcours-de-soins.
14. *Prescrire n° 349*. Novembre 2012.
15. Hanon O., Assayag P., Belmin J., et al. Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et gérontologie et de la Société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 11 (2) : 117-43. 2013.
16. Thorel M. Evaluation de la balance bénéfique/risque des nouveaux anticoagulants oraux. Avril 2014.
17. Assurance Maladie. Etude sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. Novembre 2013.
18. La Thrombopénie induite par l'héparine. *Cardiologie-francophone.com*. [En ligne] <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/presentation/2005/franco-belges/samamatih.pdf>.
19. Castot A., Haramburu F., Kreft-Jais C. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. *Les matinées avec la Presse, le rendez-vous presse de l'AFSSAPS*. 2008.
20. HAS/GEHT. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008.

21. Carnet d'information et de suivi du traitement «Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamines K) ». Février 2013.
22. Recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine. *HAS-sante.fr*. [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_thrombopenie_par_heparine.pdf.
23. *Prescrire n°240*. Juin 2003.
24. Bal dit Sollier C., Drouet L. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. Novembre 2009.
25. Scientific Committee for Food. Nutrient and energy intakes for the European Commission. Report of the Scientific Committee for Food. 1993.
26. La dénutrition. *Delical.fr*. [En ligne] <http://www.delical.fr/>.
27. *Dénutrition : son impact en cancérologie. La Lettre du Cancérologue vol n°13, n°4. Juillet-août 2004.*
28. *Nutrition Clinique et Métabolisme. 4(17). Décembre 2003.*
29. Dénutrition : une pathologie méconnue en société d'abondance. *Social-sante.gouv.fr*. [En ligne] http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_denutrition.pdf.
30. *Les thématiques Prescrire*. Mai-août 2013.
31. Risques liés à l'utilisation du millepertuis. *ANSM-sante.fr*. [En ligne] <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Risques-lies-a-l-utilisation-du-millepertuis>.
32. OMS. La santé des personnes âgées. 1989
33. Projections de population à l'horizon 2060. *INSEE.fr*. [En ligne] http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=ip1320#inter2.
34. Armand-Branger S., Rhalimi M., Mangerel K. Le vieillissement de la population française et ses conséquences. *J Pharm Clin*. 30(3) : 159-66. 2011.
35. Karunanathan S., Bergman H., Vedel I., et al. La fragilité: en quête d'un nouveau paradigme clinique et de recherché pertinent. *Rev Med Int*. 30 :105-9. 2009.
36. Mangerel K., Armand-Branger S., Rhalimi M. Spécificités de la personne âgée et leurs conséquences sur la prise en charge médicamenteuse. *J Pharm Clin*. 30(3) : 167-73. 2011
37. Guilley E., Armi F., Ghisletta P., et al. Vers une définition opérationnelle de la fragilité. *Revue Médicale Suisse*. 2459 : 2256-2261. 2003.
38. Les syndromes gériatriques : au cœur du métier de gériatre. *Chups.jussieu.fr*. [En ligne] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/pathologie1-2011/sdgeriatriquesJBelmin2011.pdf>.
39. Mangerel K., Armand-Branger S., Rhalimi M. Le pharmacien clinicien face aux syndromes gériatriques. *J Pharm Clin*. 33(1) :7-19. 2014
40. INVS. Enquête permanente sur les accidents de la vie courante en France métropolitaine. 2010.
41. Ostéoporose. *Ameli-sante.fr*. [En ligne] <http://www.ameli-sante.fr/osteoporose/definition-osteoporose.html>.
42. Duée M, Rebillard C. La dépendance des personnes âgées : une projection en 2040. *Santé et Projection sociale*. 2006.
43. L'allocation personnalisée d'autonomie à l'horizon 2040. *INSEE.fr*. [En ligne] http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=iana11&page=graph#graphique.
44. Les chiffres clés de l'aide à l'autonomie. *Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie*. 2012.
45. Lozano Orihuela C. Evaluation de l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique aux AVK sur l'incidence des événements cliniques majeurs d'origine iatrogène. *Human health*

- and pathology. 2014.
46. CSP. Article R5121-152.
 47. Péhourcq F., Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2004.
 48. Barry J., Cusack M. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2 :274-302. 2004.
 49. Legrain S., Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *EMC Médecine*. 2 : 127-36. 2005.
 50. Turnheim K. When drug therapy gets old :pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 38 : 843-53. 2003.
 51. Raza J., Movahed M. Use of cardiovascular medications in the elderly. *Int J Cardiol*. 85: 203-15. 2002.
 52. HAS/Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consommation, prescription, iatrogénie et observance. 2005.
 53. Auvray L., Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. *Geronthol Soc*. 103 (4) :13-27. 2002.
 54. Barany T., Thiébaud S., Ventelou B. Simuler les dépenses de médicaments remboursables en ville à l'horizon 2029 : impact du vieillissement et de la morbidité. Collège des économistes de la Santé. Mai 2010.
 55. Charlot H., Kheyar A., Boubon-Sagnier MC., et al. Analyse pluridisciplinaire des prescriptions médicamenteuses inappropriées en gériatrie. *J Pharm Clin*.2016.
 56. HAS. Prévenir l'iatrogénie et améliorer la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. 2012.
 57. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. *Social-sante.gouv*. [En ligne] http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ENEIS_1.pdf.
 58. Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées. *HAS-sante.fr*. [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1300029
 59. IRDES/Naudin F., Sermet C. La prescription des médicaments à SMR insuffisant en 2001. 2004.
 60. Laroche ML., Bouthier F., Merle L., et al. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Med Int*. 30: 592-601. 2009.
 61. Laroche ML., Charmes JP., Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 63:725-31. 2007.
 62. Puisieux F. Le livre de l'interne en gériatrie. Lavoisier. 2012.
 63. Dooley MJ., Allen KM., Doecke CJ., et al. Une étude prospective multicentrique de pharmacien a initié des changements à la pharmacothérapie et la gestion des patients en soins de courte durée financés par le gouvernement des hôpitaux. *Br J Clin Pharmacol*. 57 (4): 513-521. 2004.
 64. Bedouch P., Sylvoz N., Charpiat B., et al. The French Society of Clinical Pharmacy's Act-Ip®. Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-Ip® website observatory. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 40 : 32-40. 2015.
 65. Rhalimi M. Centre Hospitalier Bertinot-Juel de Chaumont-en-Vexin.
 66. Gozalo C., Pernod G., Sié P. Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 20(7):21-55. 2008.

67. Stein PD., Hull RD., Kayali F., et al. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 164 : 2260-5. 2004.
68. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. 2012.
69. Stoianovici I., Orru E., Lieberherr D., et al. Etude d'évitabilité sur 130 cas d'accidents iatrogéniques déclarés en pharmacovigilance dans un service de gériatrie. *La Revue de gériatrie.* 33(4) : 277-284. 2008.
70. Haynes RB., Taylor DW., Sackett DL. Compliance in health care. *John Hopkins University Press.* 1979.
71. OMS. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. 2003.
72. Tourette-Turgis C., Rébillon M. Mettre en place une consultation d'observance aux traitements contre le VIH/SIDA – De la théorie à la pratique. *Comment Dire.* 99-122. 2002.
73. Lamouroux A., Magnan A., Vervloet D. Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about?. *Rev Mal Respir.* 22:31-4. 2005.
74. L'alliance thérapeutique. *ifsi-ifas-orient.fr.* [En ligne] <http://www.ifsi-ifas-orient.fr/download/1346914598.pdf>.
75. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol.* 63:383-4. 2007.
76. Comment se comporter face au déni de nos proches ?. *Aidautonomie.fr.* [En ligne] <http://www.aidautonomie.fr/au-service-des-aidants/le-conseil-de-la-semaine/comment-se-comporter-face-au-deni-de-nos-proches>
77. Golay A., Nguyen Howles M., Mateciuc S., et al. Améliorer l'observance médicamenteuse. *Rev Med Suisse.* 2004.
78. IMS HEALTH/CRIP. Améliorer l'observance : traiter mieux et moins cher. 2014.
79. *Le Moniteur des Pharmacies n°3080.* Mai 2015
80. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2. Université Joseph Fourier Grenoble. 2009
81. Les personnes âgées prennent trop de médicaments. *Sante.lefigaro.fr.* [En ligne] <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/09/17/21269-personnes-agees-prennent-trop-medicaments>.
82. Ingersoll KS., Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med.* 31:213-24. 2008.
83. Baudrant M., Roupert J., Trout H., et al. Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. *J Pharm Clin.* 27(4) : 201-4. 2008.
84. HAS/INPES. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Juin 2007.
85. HAS/INPES. L'éducation thérapeutique du patient en 15 questions-réponses. Juin 2007.
86. Traitement anticoagulant oral par anti-vitamine k (AVK). *ANSM-sante.fr.* [En ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fa4f250a5847152f27000746ef02baa5.pdf.
87. Tong E., Lai C., Lee K., et al. Relationship between patients warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann Pharmacother.* 37(1):34-39. 2003.
88. La loi HPST, c'est le moment d'en parler !. *Ordre.pharmacien.fr.* [En ligne] <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Communiqués-de-presse/La-loi-HPST-c'est-le-moment-d-en-parler>.
89. CSP. Article L5125-1-1 A.

90. Rôle du pharmacien. *Cespharm.fr*. [En ligne] <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>.
91. Les grandes tendances de la démographie des pharmaciens au 1er janvier 2016. *Ordre.pharmacien.fr*. [En ligne] <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens>.
92. Groupe Pasteur Mutualité. Enquête. Avril 2010
93. Ipsos/Sanofi-Zentiva. Etude : « Observatoire de la qualité de la prise en charge en ville ». Mars 2013.
94. Ipsos santé. Etude : « Les français et leur pharmacien ». Janvier 2008.
95. Arrêté du 2 août 2010 modifié par les arrêtés du 14 janvier 2015 et du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. *Legifrance.gouv*. [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022664581>.
96. Assurance Maladie. Convention : les points clés à retenir
97. Satger B., et al. Education thérapeutique des patients traités par anticoagulants oraux antivitamines K. *Press Med*. 38 :1780-7. 2009.
98. AFSSAPS. Enquête : Modalités de prescription des anticoagulants et connaissances des patients de leur traitement. Janvier 2004 (ANSM depuis mai 2012)
99. AFSSAPS. Enquête : Modalités de prescription des anticoagulants et connaissances des patients de leur traitement. Janvier 2000 (ANSM depuis mai 2012)
100. AFSSAPS. Les médicaments anti-vitamine K (AVK) : Conseils pratiques pour le personnel soignant. Avril 2009 (ANSM depuis mai 2012)
101. AFSSAPS. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : Résultats d'une étude nationale (EMIR). Point sur la campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. Les matinées de la Presse. Septembre 2008. (ANSM depuis mai 2012).
102. Les cliniques des Anticoagulants (CAC). *Avkcontrol.com*. [En ligne] http://www.avkcontrol.com/avk_france/cac.html.
103. Boccalon H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 55 : 22–26. 2006.
104. Cambus JP., Magnin D., Ambid-Lacombe C., et al. Les cliniques d'anticoagulants sont-elles efficaces en France ? Évaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K. *La Revue de Médecine Interne*. 34(9) :515–521. 2013.
105. Van Walraven C., Jennings A., Oake N., et al. Effect of Study Setting on Anticoagulation Control: A Systematic Review and Metaregression. *Chest*. 129(5):1155–66. 2006.
106. Chiquette E., Amato MG., Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med*. 158:1641–7. 1998.
107. Dispositifs d'automesure de la coagulation. *Automesure.com*. [En ligne] <http://www.automesure.com/Pages/avk-achat.htm>.
108. Christensen T, Larsen T. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 10(2):251–60. 2012.
109. Coaguchek XS, manuel d'utilisation. *Coaguchek.nl*. [En ligne]. <http://www.coaguchek.nl/uploads/File/manuals/manuals%20sept%202011/Uitgebreide%20handleiding%20CoaguChek%20XS%20Frans%20-%20Nederlands.pdf>
110. HAS. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. Coaguchek XS, dispositif d'automesure de l'INR. Mars 2016.

111. HAS. Commission d'évaluation des produits et prestations. Coaguchek XS, dispositif d'automesure de l'INR. Avril 2007.

ANNEXES

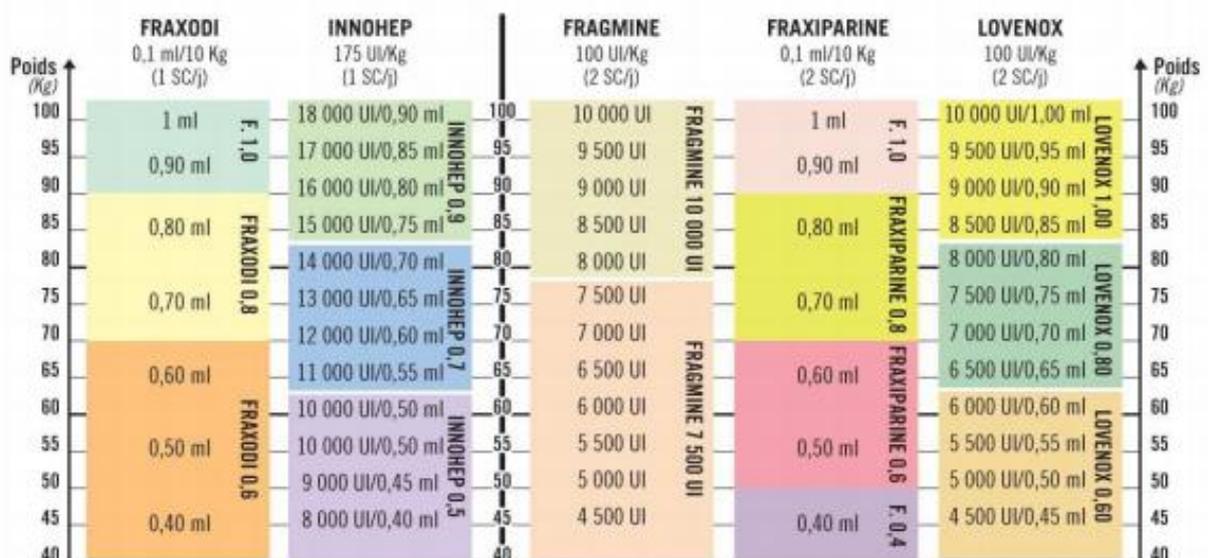
ANNEXE 1 : Héparines: rapport activité anti-Xa/activité anti-IIa p14

	Poids moléculaire moyen (Da)	Rapport anti-Xa/anti-IIa
<i>Héparine non fractionnée</i>	15 000	1
<i>HBPM</i>		
Tinzaparine (Innohep®)	6 800	1,6
Parnaparine (Fluxum®)	3 700	2,3
Certoparine (Sandoparine®)	3 100	2,4
Daltéparine (Fragmine®)	5 600	2,5
Nadroparine (Fraxiparine®)	3 600	3,3
Énoxaparine (Lovenox®)	3 200	3,9
Réviparine (Clivarine®)	3 600	4,2
Bémiparine (Hibor®)	2 900	9,6
Fondaparinux (Arixtra®)	1 700	Infini

ANNEXE 2 : Traitement préventif des TVP: posologies des HBPM p15

	FRAXIPARINE	LOVENOX	FRAGMINE	INNOHEP
Poids (Kg)	Dose			
< 51	0,2 à 0,3 ml / j	De 2 000 UI / 0,2 ml à 4 000 UI / 0,4 ml	De 2 500 UI / 0,2 ml à 5 000 UI / 0,2 ml	De 2 500 UI / 0,25 ml à 4 500 UI / 0,45 ml
51 - 70	0,3 à 0,4 ml / j	1 SC / j	1 SC / j	1 SC / j
> 70	0,4 à 0,6 ml / j			

ANNEXE 3 : Traitement curatif des TVP: posologies des HBPM



ANNEXE 4 : Rythme des contrôles de l'INR

Initiation de traitement :

- *1^{er} contrôle* : Après la 3^{ème} prise d'AVK (le matin du 4^{ème} jour de traitement). Il permet de dépister une hypersensibilité individuelle (INR > 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie).
- *2^{ème} contrôle* : En fonction des résultats du 1^{er} INR, entre 3 et 6 jours après le 1^{er} contrôle jusqu' à ce que l'on obtienne deux INR consécutifs supérieurs à 2.
- *Contrôles suivants* : espacés progressivement jusqu'à 1/mois au minimum en traitement Chronique.

Cas particuliers :

- *déséquilibre du traitement (modification de la posologie, fièvre, survenue d'une maladie intercurrente, introduction ou retrait d'un autre médicament, vomissements, diarrhées, ou lorsque les résultats de l'INR sont instables par une cause parfois non identifiée)* : contrôle 2 à 3 jours après l'une de ces situations, répété jusqu'à stabilisation.
La posologie devra être réajustée jusqu'à l'obtention de l'INR cible.
- *changement de posologie* : contrôle 3 jours après la modification (période d'équilibre), répété jusqu'à stabilisation.

L'INR est réalisé le matin, sans être à jeun.

ANNEXE 5 : Contenu en vitamines K dans différents aliments mesuré lors de la Rotterdam study

	n	Teneur en vitamine K ($\mu\text{g}/100\text{ g}$ ou $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)		
		K1	MK-4	MK-n
Viande	49	0,5–5	1–30	ND
Poisson	18	0,1–1	0,1–2	0,1–2
Fruits	12	0,1–3	ND	ND
Légumes verts	12	100–750	ND	ND
Natto	3	20–40	ND	900–1200
Céréales	12	0,5–3	ND	ND
Fromages	19	0,5–10	0,5–10	40–80
Autres produits lactés	34	0,5–15	0,2–15	0–35
Œufs	14	0,5–2,5	10–25	ND
Margarine et huiles végétales	12	50–200	ND	ND
Vin et bières	19	ND	ND	ND

Tous les échantillons ont été mesurés en duplicata, n indique le nombre d'échantillons. ND : non détectable. Tous les aliments proviennent de Maastricht ou des ses alentours.

ANNEXE 6 : Apports en vitamines K conseillés pour la population française (AFSSA 2001)

vit K	Tranche d'âge (ans)	Nourrisson	Enfant 1-3	Enfant 4-6	Enfant 7-9	Enfant 10-12	Ado. 13-15 garçon	Ado. 13-15 fille	Ado. 16-19 ans et homme adulte	Ado. 16-19 ans et femme Adulte	Femme enceinte (3 ^e trimestre)	Femme allaitante	Personne âgée >75 ans
		5-10	15	20	30	40	45	45	65-45	65-45	45	45	40

ANNEXE 7 : Classement des aliments en fonction de leur teneur en vitamines K

SUIVI DES PATIENTS SOUS AVK

TABLEAU DES ALIMENTS
POUVANT PERTURBER L'ACTION DES ANTICOAGULANTS, S'ILS SONT CONSOMMÉS OCCASIONNELLEMENT

<p>Aliments riches en vitamine K pouvant diminuer l'effet des AVK et conduire à une diminution de l'INR.</p> <p>Teneur très élevée en vitamine K (100-1000 $\mu\text{g}/100\text{g}$)</p> <ul style="list-style-type: none"> + huile de colza, huile de soja + brocoli, chou vert, chou de Bruxelles, choucroute + laitue, cresson, persil + épinard + fenouil <p>Teneur élevée en vitamine K (10-100 $\mu\text{g}/100\text{g}$)</p> <ul style="list-style-type: none"> + margarine, huile d'olive + chou rouge, chou-fleur + asperge + concombre avec peau + poireau + haricot vert, fève, pois + poulet avec peau + foie et abats 	<p>Aliments de richesse modérée en vitamine K. Une diminution de l'INR peut s'observer en cas de consommation excessive.</p> <p>Teneur moyenne en vitamine K (1-10 $\mu\text{g}/100\text{g}$)</p> <ul style="list-style-type: none"> + huile de maïs, palme, tournesol + crème, beurre, fromage + orge, avoine, son de blé + pain complet, céréales petit déjeuner + pomme + date, figue, raisin + pêche, prune + rhubarbe + myrtille, fraise + carotte, céleri + tomate + aubergine, courgette + boeuf 	<p>Aliments pauvres en vitamine K. Leur consommation ne conduit pas à une perturbation de l'INR.</p> <p>Teneur faible en vitamine K (0.1-1 $\mu\text{g}/100\text{g}$)</p> <ul style="list-style-type: none"> + lait de vache, yaourt + maïs, pétale de maïs + pain blanc, farine blanche + spaghetti, riz complet + melon, pastèque, mangue + orange, pomele + banane, ananas + cacahuète + pomme de terre + champignon + navet + concombre sans peau + poulet sans peau + oeuf, poisson
--	--	--

Sources : AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments)
CIQUAL (Centre Informatique sur la Qualité des Aliments)



ketterthill
LABORATOIRES D'ANALYSES MÉDICALES

37, r. Romain Fandel • B.P.143 • L-4002 Esch/Alzette • Tél. 488 288-1 • Fax: 488 288-306 • GSM: 621 17 11 84 • info@ketterthill.lu • www.ketterthill.lu

ANNEXE 8 : Syndromes gériatriques

Syndrome gériatrique	Définition	Fréquence	Conséquences
Dénutrition	Déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Dénutrition (dénutrition sévère) : - Perte de poids \geq 5% (10% si sévère) en 1 mois ou 10% en 6 mois (15% si sévère) - IMC $<$ 21kg/m ² (<18 si sévère) - Albinémie $<$ 35g/l (30 si sévère, à interpréter selon la CRP) - MNA global $<$ 17	- près de 5% des personnes âgées vivant à domicile, - 15 à 38% de celles vivant en institution - 30 à 60% pour les malades âgés hospitalisés	Réduction de la masse maigre : perte d'autonomie Retard de cicatrisation : escarre Dépression du système immunitaire : infections Augmentation de la durée moyenne d'hospitalisation et de la mortalité
Déshydratation	Désordre hydro-électrique caractérisé par une perte +/- importante mais proportionnelle d'eau et de sodium	Généralement sous-estimée : 1% des patients hospitalisés de + de 60 ans (plus élevée en cas de forte chaleur)	Modification de la concentration des médicaments d'où effets indésirables. Risque de mortalité si absence de prise en charge.
Déficits sensoriels	Visuel/Auditif/Gustatif (augmentation des seuils de sensibilité)/ Olfactif/Proprioceptif (augmentation des seuils de sensibilité)	- Troubles visuels : 60% des + de 60 ans - Surdité : >50% des sujets après 60 ans, > 65% après 60-79 ans, 81% après 80 ans - Surdité sévère : 10% des sujets âgés	Dépression Etats confusionnels Anxiété Dénutrition Hallucinations Isolement social
Chutes	Changement de position subit et involontaire ayant pour conséquence que la personne se retrouve allongé dans une position inférieure par rapport à celle de départ.	85% des accidents de la vie courante chez les + de 65 ans (71% entre 65 et 69 ans, 95% à partir de 90 ans) 1/3 des + de 65 ans et 1/2 des + de 85 ans chutent 1x/an	Traumatiques Psychomotrices Psychologiques Hospitalisations Décès
Dépression	Tristesse de l'humeur +/- accompagnée d'une faible estime de soi et d'une perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités habituellement agréables. Autres signes potentiels : pensées négatives, intentions suicidaires, troubles du sommeil, fatigue, troubles de l'appétit, anxiété.	1/3 des + de 65 ans ont une symptomatologie dépressive. En médecine générale : 15 à 30% des sujets âgés ont des symptômes dépressifs	Sumortalit� Risque Suicidaire Co-morbidité et complications associées Risques de rechute Risques de chronicité
Insomnie	Diminution de la durée habituelle du sommeil et/ou atteinte de la qualité du sommeil avec retentissement sur la veille du lendemain. Symptômes : Difficultés d'endormissement et à rester endormis, réveils matinaux précoces, sommeil non réparateur malgré une durée d'endormissement normale, insatisfaction globale vis-à-vis de la qualité et la quantité de sommeil	40% de la population âgée	Troubles de la mémoire Lenteur des réactions Détérioration de la qualité de vie.
Syndrome confusionnel aigu	Trouble aigu de la vigilance caractérisée par perturbation de la conscience soi et de son environnement, de l'attention, cognitifs, psychiatriques avec hallucinations.	6 à 50% des + de 80 ans hospitalisés	Déclin cognitif et fonctionnel Allongement de la durée d'hospitalisation Institutionnalisation Mortalité accrue
Démence	Atteinte cognitive et/ou comportementale.	Près de 18% des + de 75 ans (80% sont des démences de types Alzheimer)	Troubles de la mémoire Perte d'autonomie fonctionnelle Troubles du comportement Evolution vers dépendance, dépression, etc.

ANNEXE 8 (suite) : Syndromes gériatriques

Syndrome gériatrique	Définition	Fréquence	Conséquences
Troubles psycho-comportementaux de la démence	Manifestations observables, potentiellement dangereuses pour le patient ou son entourage liées à l'atteinte cérébrale dans les démences. Symptômes : agitation, agressivité, délires, hallucinations, troubles du sommeil, apathie avec indifférence affective, déambulation, etc.	Agitation et agressivité dans la démence de type Alzheimer peuvent survenir chez 40 à 60% des patients	Isolement social
Plaies chroniques, escarres	Plaie de pression, zone localisée de souffrance de la peau et des tissus sous-jacents causée par la pression, le cisaillement et le frottement.	9 à 13% des sujets âgés hospitalisés ou institutionnalisés.	Infections
Troubles mictionnels	Incontinence urinaire Rétention urinaire	Incontinence : 10% entre 70-75ans, 25 à 30% après 85 ans Rétention urinaire chronique : 20 à 30-35% des sujets âgés	Perte d'autonomie Institutionnalisation Altération de la qualité de vie
Ostéoporose	Maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la densité osseuse et des altérations de la micro-architecture des os. Ces altérations rendent l'os plus fragile et augmentent le risque de fracture.	70% des femmes de + de 80 ans Fractures ostéoporotiques : 40-50% des femmes et 13 à 22% des + de 50 ans.	Augmentation de la mortalité Perte d'autonomie

ANNEXE 10 : Six niveaux de GIR

GIR 1	Personnes âgées confinées au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales sont gravement altérées ou qui nécessitent une présence indispensable et continue d'intervenants
GIR 2	Personnes âgées confinées au lit ou au fauteuil, dont les fonctions intellectuelles ne sont pas totalement altérées et dont l'état exige une prise en charge pour la plupart des activités de la vie courante. Personnes âgées dont les fonctions mentales sont altérées, mais qui ont conservé leurs capacités de se déplacer
GIR 3	Personnes âgées ayant conservé leur autonomie mentale, partiellement leur autonomie locomotrice, mais qui ont besoin quotidiennement et plusieurs fois par jour d'être aidées pour leur autonomie corporelle
GIR 4	Personnes âgées n'assurant pas seules leurs transferts mais qui, une fois levées, peuvent se déplacer à l'intérieur de leur logement. Elles doivent parfois être aidées pour la toilette et l'habillement
GIR 5	Personnes âgées ayant seulement besoin d'une aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage
GIR 6	Personnes âgées n'ayant pas perdu leur autonomie pour les actes essentiels de la vie

ANNEXE 11 : Fiche de déclaration d'effet indésirable au Centre Régional de Pharmacovigilance



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

N° 10011*04

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 36 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT
Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité Nom (3 premières lettres) [][][] Prénom (première lettre) [] Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids [] kg Taille [] m	Date de Naissance Jour [] mois [] année [] Ou Age [] ans	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> directement <input type="checkbox"/> via l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s) <small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small> <input type="checkbox"/> par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
---	--	---	---

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** _____ préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

Effet Département de survenue [] Date de survenue [] <small>Jour mois année</small> Durée de l'effet [] ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> dû à l'effet <input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Inconnue
---	---	---

ANNEXE 11 (suite): Fiche de déclaration d'effet indésirable au Centre Régional de Pharmacovigilance

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

ANNEXE 12 : Fiche d'intervention pharmaceutique adaptée à la pratique officinale



Figure 1 : Fiche d'intervention pharmaceutique adaptée à la pratique officinale

*Le N° d'enregistrement est indispensable pour l'externalisation des données patient et médecin (confidentialité).

Numéro d'enregistrement *		NOM		PRENOM	
Date :	Code CIP : médicament	N° Facture :	Age : ans ou mois	Sexe :	poids Kg
				<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
PROBLEME (1 choix) : 1.1 <input type="checkbox"/> Contre-indication / Non conformité aux référentiels 1.2 <input type="checkbox"/> Problème de posologie 1.3 <input type="checkbox"/> Interaction médicamenteuse <input type="checkbox"/> A prendre en compte <input type="checkbox"/> Précaution d'emploi <input type="checkbox"/> Association déconseillée <input type="checkbox"/> Association contre-indiquée <input type="checkbox"/> Publiée 1.4 <input type="checkbox"/> Effet indésirable 1.5 <input type="checkbox"/> Oubli de prescription 1.6 <input type="checkbox"/> Médicament ou dispositif non reçu par le patient <input type="checkbox"/> Indisponibilité <input type="checkbox"/> Inobservance <input type="checkbox"/> Incompatibilité physico-chimique 1.7 <input type="checkbox"/> Prescription d'un médicament non justifié 1.8 <input type="checkbox"/> Redondance 1.9 <input type="checkbox"/> Prescription non conforme <input type="checkbox"/> support ou prescripteur, <input type="checkbox"/> manque d'information, de clarté <input type="checkbox"/> Voie d'administration inappropriée 1.10 <input type="checkbox"/> Pharmacodépendance 1.11 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre		Prescripteur : <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> médecin hospitalier		ordonnance <input type="checkbox"/> classée <input type="checkbox"/> faxée au médecin <input type="checkbox"/> sage-femme, <input type="checkbox"/> dentiste, <input type="checkbox"/> infirmier	
		2- INTERVENTION (1 choix) 1 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique 2 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration 3 <input type="checkbox"/> Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration 4 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique 5 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle) 6 <input type="checkbox"/> Changement de médicament 7 <input type="checkbox"/> Arrêt ou refus de délivrer		4- DEVENIR DE L'INTERVENTION <input type="checkbox"/> Acceptée par le prescripteur <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur sans motif <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur avec motif <input type="checkbox"/> Refus de délivrance avec appel prescripteur <input type="checkbox"/> Refus de délivrance sans appel prescripteur <input type="checkbox"/> Acceptation du patient (information du patient et prescripteur non contacté) <input type="checkbox"/> Non acceptation par le patient	

DETAILS POUR ANALYSE DE L'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE ⇒ préciser : DCI, Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Eléments pertinents en relation avec le problème déposé ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.

Contexte de l'intervention

Problème

Intervention

Elaboré par le groupe de travail SFPC officine et "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique", février 2013 et Copyright 2013.

ANNEXE 13 : Fiche d'intervention pharmaceutique- CHBJ Chaumont-en-Vexin

 CH BERTINOT JUEL Chaumont-en-Vexin	OPINION PHARMACEUTIQUE	
Nom du médecin : Service : <input type="checkbox"/> Court Séjour <input type="checkbox"/> SP <input type="checkbox"/> SSR <input type="checkbox"/> USLD <input type="checkbox"/> HAD		
Ordonnance du / / établie pour : NOM : Prénom : Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Chambre : Date de Naissance : / / (Age : ans)		
Poids : kg Taille : cm IMC = kg/cm ² Créatininémie : µmol/L Clairance CG : mL/min Clairance MDRD : mL/min/1.73 m ² Cl aMDRD corrigée : mL/min Bilirubine : µmol/L Albumine : g/L TP : Enzymes hépatiques : Kaliémie : mEq/L Natrémie : mEq/L Date du bilan :		
Problème médicamenteux : <div style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> 1- non-conformité aux référentiels ou contre-indication 1.1- non-conformité au livret 1.2- non-conformité aux consensus 1.3- contre-indication lié au terrain </div> <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px;"> 2- indication non traitée 2.1- absence thérapeutique pour indication médicale valide 2.2- médicament non prescrit après transfert 2.3- absence de prophylaxie ou pré-médication 2.4- médicament synergique ou correcteur à associer </div> <div style="border: 1px solid green; padding: 2px;"> 3- sous dosage 3.1- posologie infra thérapeutique 3.2- durée de traitement anormalement raccourcie </div> <div style="border: 1px solid green; padding: 2px;"> 4- surdosage 4.1- posologie supra thérapeutique 4.2- même principe actif prescrit plusieurs fois </div> <div style="border: 1px solid green; padding: 2px;"> 5- médicament non indiqué 5.1- médicament prescrit sans indication justifiée 5.2- médicament prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage 5.3- redondance pharmacologique (2 PA différents de même classe thérapeutique) </div> <div style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> 6- interaction médicamenteuse 6.1- à prendre en compte 6.4- contre-indication 6.2- précaution d'emploi 6.5- non publiée (hors Vidal) 6.3- association déconseillée </div> <div style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> 7- effets indésirables </div> <div style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> 8- voie et/ou administration inappropriée 8.1- autre voie plus efficace ou moins coûteuse à efficacité équivalente 8.2- méthode d'administration non adéquate 8.3- choix de la galénique non optimal 8.4- libellé incomplet 8.5- plan de prise non optimal </div> <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px;"> 9- traitement non reçu 9.1- incompatibilité physico-chimique entre méd. injectables 9.2- problème d'observance </div> <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px;"> 10- monitoring à suivre </div>	Niveau : <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV Préconisation : 1- Ajout 2- Arrêt 3- Substitution / Echange 4- Choix de la voie d'administration 5- Suivi thérapeutique 6- Optimisation des modalités d'administration 7- Adaptation de la posologie 8- Autre :	
		Argument(s) pharmaceutique(s) :
		Référence(s) : <input type="checkbox"/> Dictionnaire : <input type="checkbox"/> Banque de données : <input type="checkbox"/> Autres :
Transmission de l'OP <input type="checkbox"/> Orale <input type="checkbox"/> Ecrite <input type="checkbox"/> Informatique <input type="checkbox"/> Non transmis		Personne(s) informée(s) : RHALIMI Mounir, le ... / ... /
Réponse du médecin Date : <input type="checkbox"/> Maintien du traitement inchangé (OP refusée) <input type="checkbox"/> Intervention : si oui laquelle ? (OP acceptée)		Evaluation médicale de l'intervention pharmaceutique : <input type="checkbox"/> Impact positif <input type="checkbox"/> Impact négatif <input type="checkbox"/> Augmentation de l'efficacité de traitement <input type="checkbox"/> Prévention d'une toxicité/EI <input type="checkbox"/> Non applicable
Entrée : <input type="checkbox"/> Ordonnance <input type="checkbox"/> Résultats labo <input type="checkbox"/> Traitement personnel <input type="checkbox"/> Entretien avec le patient <input type="checkbox"/> Autre :		

REF : OP/2012 /

FORM023 / 8

Légende : ■ Overuse ■ Misuse ■ Underuse

ANNEXE 14 : Carte de surveillance du patient traité par AVK

 <p>Je prends un traitement anticoagulant par AVK</p>	NOM : _____
	Médicament AVK prescrit : _____
	Mon INR cible est de : _____
	En cas d'urgence : _____
	Nom de mon médecin traitant : _____
Tél : _____	

ANNEXE 15 : Carte de surveillance du patient traité par apixaban (Eliquis®)

Carte de surveillance du patient

FR

Eliquis®
(apixaban)

Portez cette carte sur vous en permanence

Présentez cette carte à votre pharmacien, votre dentiste et tout autre professionnel de santé qui vous traite.

Information destinée aux PATIENTS

- Prendre Eliquis® à heures fixes, comme indiqué par votre médecin. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez et continuez de prendre votre traitement selon le schéma habituel.
 - N'arrêtez pas le traitement par Eliquis® sans en avoir parlé à votre médecin car vous risquez de faire un accident vasculaire cérébral ou de subir d'autres complications.
 - Eliquis® aide à fluidifier votre sang. Cependant, cela peut augmenter votre risque de saignement.
- Les signes et les symptômes de saignement incluent des ecchymoses ou des saignements sous la peau, des selles noires, du sang dans les urines, des saignements du nez, des sensations vertigineuses, de la fatigue, pâleur ou faiblesse, maux de têtes intenses et soudains, crachat de sang ou vomissement de sang.
- Si le saignement ne s'arrête pas de lui-même, demandez immédiatement un avis médical.
 - En cas de chirurgie, informez votre médecin que vous prenez Eliquis®.

Je suis sous traitement anticoagulant avec Eliquis® (apixaban) pour prévenir la formation de caillots sanguins.

Ce produit fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Les patients et les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Information destinée aux PROFESSIONNELS DE SANTE

- Eliquis® (apixaban) est un anticoagulant oral agissant par inhibition directe et sélective du facteur Xa.
- Eliquis® peut augmenter le risque de saignement. En cas d'événements hémorragiques majeurs, il doit être arrêté immédiatement.
- Le traitement par Eliquis® ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition. Un test quantitatif calibré anti-Facteur Xa peut être utile dans des situations exceptionnelles, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence (les résultats des paramètres de la coagulation, temps de prothrombine (TP), rapport normalisé international (INR) et temps de céphaline activé (TCA) ne sont pas recommandés) - voir le RCP

Veillez compléter cette section ou demander à votre médecin de le faire

Nom : _____

Date de naissance : _____

Indication : _____

Dose : _____ mg deux fois par jour

Nom du médecin : _____

Téléphone du médecin : _____

 Bristol-Myers Squibb

 Pfizer

ANNEXE 16 : Carte de surveillance du patient traité par dabigatran (Pradaxa®)

Vos informations :

(Nom)

(Date de naissance)

(Indication de l'anticoagulation)

(Groupe sanguin)

(Allergie(s))

(Coordonnées du médecin prescripteur)

 **Boehringer
Ingelheim**

PRADAXA®

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

Cette carte contient des informations importantes concernant votre traitement par Pradaxa®.

- Lisez-la attentivement et gardez-la sur vous pendant toute la durée de votre traitement afin d'avoir toujours ces informations à disposition.
- Montrez cette carte à tout professionnel de santé que vous seriez amené à consulter (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute...).

 **Boehringer
Ingelheim**

ANNEXE 17 : Carte de surveillance du patient traité par rivaroxaban (Xarelto®)

Que faut-il savoir sur Xarelto ?

- ◆ Xarelto fluidifie le sang, ce qui vous protège de la formation de caillots sanguins dangereux pour la santé.
- ◆ Xarelto doit être pris exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. N'oubliez jamais de prendre votre traitement afin d'assurer une protection optimale contre les caillots sanguins.
- ◆ Vous ne devez jamais arrêter de prendre Xarelto sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de formation de caillots sanguins peut être augmenté.

- ◆ Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, avant de prendre Xarelto.
- ◆ Informez votre médecin que vous êtes traité par Xarelto avant toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

Quand dois-je demander conseil à mon médecin ou à mon pharmacien ?

Lors de la prise d'un médicament fluidifiant le sang comme Xarelto, il est important de connaître les éventuels effets indésirables. Les saignements sont l'effet indésirable le

plus fréquent. Si vous présentez un risque de saignement inhabituel, ne commencez pas à prendre Xarelto sans en avoir parlé d'abord avec votre médecin. Prévenez immédiatement votre professionnel de santé si vous présentez des signes ou des symptômes de saignements tels que :

- ◆ douleurs
- ◆ gonflement ou sensations d'inconfort
- ◆ maux de tête, sensations vertigineuses ou faiblesse
- ◆ ecchymoses/bleus inhabituel(le)s, saignements du nez, saignements des gencives, ou saignement d'une plaie difficile à stopper
- ◆ menstruations (règles) ou saignements vaginaux plus abondants que d'ordinaire

- ◆ sang dans les urines pouvant les colorer en rose ou marron, selles rouges ou noires
- ◆ si vous crachez du sang, ou vomissez du sang ou des substances ressemblant à du marc de café

Comment dois-je prendre Xarelto ?

- ◆ Pour garantir une protection optimale, Xarelto
 - 2,5 mg peut être pris au cours ou en dehors des repas,
 - 15 mg doit être pris au cours des repas,
 - 20 mg doit être pris au cours des repas.

8220023 FRE

Carte de Surveillance du Patient

Xarelto® 2,5 mg
Xarelto® 15 mg
Xarelto® 20 mg



- ◆ Gardez toujours cette carte sur vous.
- ◆ Montrez cette carte à tout médecin ou dentiste que vous consultez avant de commencer un traitement

FRE - 1

Je suis sous traitement anticoagulant par Xarelto (rivaroxaban).

Nom :	Autres médicaments/Pathologies :
Adresse :	
Date de naissance :	Poids :
Groupe sanguin :	

En cas d'urgence, veuillez prévenir :

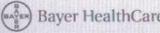
Nom du médecin :
Téléphone du médecin :
Cachet du médecin :

Veuillez aussi prévenir :

Nom :
Téléphone :
Lien avec le patient :

Information à destination des professionnels de santé :

- ◆ Les valeurs de l'INR ne doivent pas être utilisées car elles ne représentent pas une valeur fiable de la mesure de l'activité anticoagulante de Xarelto.

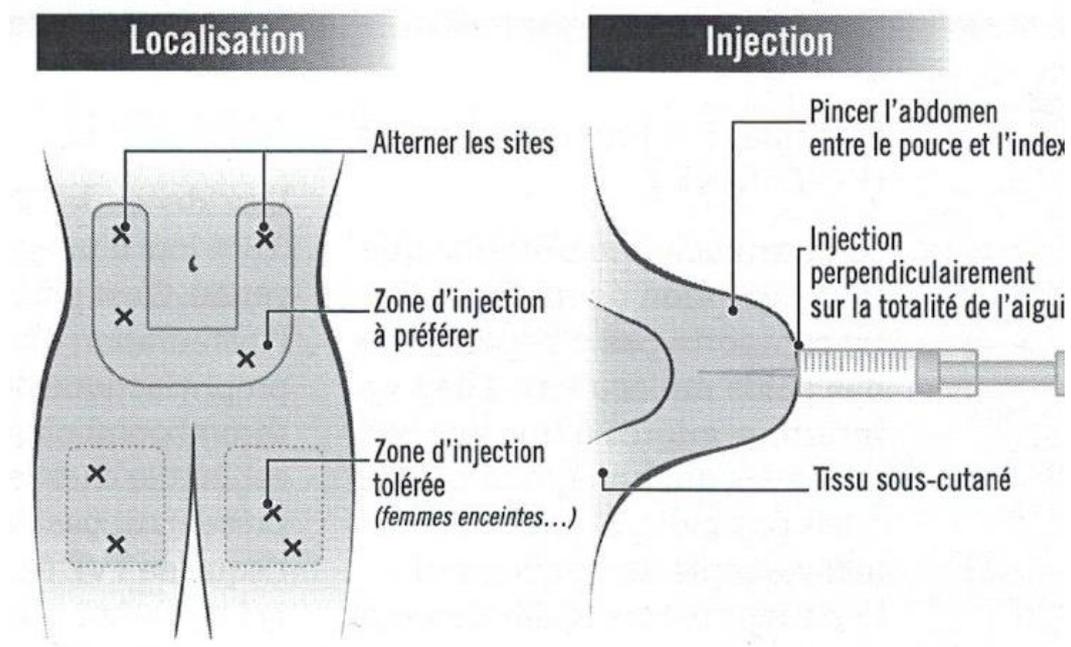
 FRE - 1

ANNEXE 18 : Comment injecter une héparine

Au préalable :

- se laver les mains
- désinfecter le site d'injection avec une compresse d'alcool
- retirer l'embout de protection en le tournant puis en le tirant pour éliminer le volume excédentaire : **attention, toujours orienter l'aiguille vers le bas !**
- ne pas purger la bulle d'air pour éviter toute perte de produit
- si il y a une goutte à l'extrémité de l'aiguille, tapoter sur le corps de la seringue pour l'éliminer.

Localisation et injection :



- le pli doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection
- ne pas taper ni masser la zone d'injection.

Seringue usagée :

Les seringues doivent être déposées dans un collecteur DASRI.

ANNEXE 19 : Que faire en cas d'un oubli de prise

AVK :

- Oubli < 8h : rattraper la prise oubliée
- Oubli > 8h : ne pas rattraper la prise oubliée et le noter dans le carnet de suivi

Il est important de noter un oubli car cette prise manquante peut expliquer une baisse de l'INR et dans ce cas la posologie n'est pas nécessairement modifiée mais un simple contrôle de l'INR 2 ou 3 jours plus tard suffit.

- Oubli ? : Si le patient ne se souvient plus s'il a pris ou non son traitement, mieux vaut sauter la prise que prendre la double dose.

AOD :

Rivaroxaban à 2 prises/jour : prendre immédiatement le comprimé oublié, même si cela nécessite de prendre deux comprimés simultanément et poursuivre le traitement normalement dès le lendemain.

Rivaroxaban à 1 prise/jour : prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement normalement dès le lendemain.

Dabigatran :

- Oubli > 6h précédent la prochaine prise : rattraper la prise oubliée
- Oubli < 6h précédent la prochaine prise : ne pas rattraper la prise oubliée
- Oubli ? : Si le patient ne se souvient plus s'il a pris ou non son traitement, mieux vaut sauter la prise que prendre la double dose.

Apixaban :

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre immédiatement son comprimé et poursuivre son traitement avec 2 prises par jour comme avant.

SERMENT

En présence des maitres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- 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.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

SOMBRET Hélène

PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LE SUJET AGE

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie
Université de Picardie Jules Verne
2016

MOTS-CLEFS : anticoagulant, héparines, AVK, AOD, sujet âgé, vieillissement, fragilité, iatrogénie, éducation thérapeutique, entretien pharmaceutique.

RESUME DE LA THESE

Au cours de l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant (héparines, AVK ou AOD), exposition qui augmente avec l'âge : 13.7% des sujets âgés de 65 ans et plus sont concernés. Héparines et AVK ont été pendant des décennies les molécules de référence, avec un bénéfice net démontré même après 75 ans. Si l'arrivée sur le marché des AOD a permis de s'affranchir des contraintes inhérentes à la surveillance biologique des AVK, le risque iatrogénique type hémorragie ou thrombose reste important tout comme sous traitement par héparines ou AVK.

Si le vieillissement de la population vient souligner l'augmentation avec l'âge de la fréquence de la consommation médicamenteuse (les personnes âgées de plus de 80 ans prennent en moyenne 5 médicaments différents par jour, et 10 comprimés ou gélules) et de la fréquence des pathologies relevant d'un traitement anticoagulant (FA et MTEV), c'est également dans population que le risque hémorragique et thrombotique est le plus important. Si l'âge en soi ne contre-indique généralement pas un traitement, les modifications pharmacologiques, physiques, la fréquence élevée de la polypathologie et le contexte de vie majorent les risques d'iatrogénie médicamenteuse et de faible observance. Le sujet âgé peut être alors dit « fragile » ce qui requiert une évaluation gériatrique multidimensionnelle (pathologie, médicament, patient) lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant.

Chez le sujet âgé, le vieillissement physiologique et la fréquence des comorbidités modifient donc le rapport bénéfice-risque des anticoagulants : la connaissance de ces facteurs et leur évaluation systématique sont indispensables pour améliorer la qualité de la prescription médicamenteuse et de la délivrance.

Ainsi, des outils ont été développés pour aborder l'ETP : des CAC, des entretiens pharmaceutiques au sein des officines pour faciliter le suivi des patients, des carnets de suivi et des cartes de surveillance pour les patients et des guides de prescription pour les médecins. Ces moyens mis à disposition permettent aux professionnels de santé d'aider le patient à prendre conscience du risque iatrogénique de son traitement autant que de sa nécessité et ainsi d'optimiser l'observance.

SUMMARY OF THE THESIS

During year 2013, we consider that 3,12 million patients received at least an anticoagulant (heparines, AVK or AOD), exhibition(exposure) which increases with the age: 13.7 % of the subjects of 65 and more years old are concerned. Heparines and AVK was during decades reference molecules, with a net profit demonstrated even after 75 years. If the arrival on the market of the AOD allowed to free itself from constraints inherent to the biological surveillance of the AVK, the iatrogenic risk typical bleeding or thrombosis remains mattering just like under treatment by heparines or AVK.

If the ageing of the population comes to underline the increase with the age of the frequency of the medicinal consumption (people over 80 years take on average 5 different medicine a day, and 10 tablets or capsules) and of the frequency of the pathologies being of an anticoagulating treatment (FA and MTEV), it is also in population that the hemorrhagic risk and thrombotique is the most important. If the age itself does not dissuade a treatment, pharmacological, physical modifications, high frequency of the polypathologie and the context of life increase the risks of iatrogenie medicinal and of low observance. The old subject can be said "fragile" what requires a multidimensional gerontological evaluation (pathology, medicine, patient) during the evaluation of the report profit / risk of the anticoagulating treatment.

To the old subject, the physiological ageing and the frequency of the comorbidity thus modify the benefit-risk balance of anticoagulants: the knowledge of these factors and their systematic evaluation are essential to improve the quality of the medicinal prescription and the delivery.

So, tools were developed to approach the ETP: CAC, pharmaceutical conversations within pharmacies to facilitate the follow-up of the patients, the pads of follow-up and the cards of surveillance for the patients and guides of prescription for the doctors. These given ways allow the healthcare professionals to help the patient to become aware of the iatrogenic risk of its treatment as much as its necessity and so to optimize the observance.

JURY :
Président : Madame Sylvie BALTORA-ROSSET, Professeur
Membres : Monsieur Mounir RHALIMI, Pharmacien hospitalier
Madame Odile PARAGE, Pharmacien d'officine
Madame Hélène ROUTIER, Pharmacien d'officine

