

LE MONITEUR des pharmacies

Cahier 2 - n° 3355 du 6 février 2021

ne peut être vendu séparément

lemoniteurdespharmacies.fr

Les anticoagulants oraux

FORMATION

P. 4 LA COAGULATION ET LES ANTICOAGULANTS

P. 8 PHARMACOLOGIE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

P. 16 BON USAGE DES MÉDICAMENTS

P. 20 CONSEILS AUX PATIENTS

Par Maïtena Teknetzian, pharmacienne et enseignante en institut de formation en soins infirmiers (IFSI)

ACCOMPAGNEMENT

P. 22 LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

Par Alexis Sean, Alexandra Blanc et Laura Quéré, pharmaciens

Avant-propos

Les anticoagulants oraux sont indispensables dans le traitement de nombreuses pathologies courantes (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, prévention des accidents vasculaires cérébraux, etc.) et largement prescrits. Or, ces médicaments sont depuis longtemps les plus incriminés dans la survenue d'accidents iatrogènes. C'est pourquoi le suivi des patients sous traitements chroniques par anticoagulants oraux demande une attention particulière. La maîtrise de la pharmacologie des antivitamine K (AVK) et des anticoagulants oraux directs (AOD) permet de mieux détecter les risques liés à la prise de ces molécules et de les prévenir. Au comptoir, chaque dispensation doit être l'occasion de rappeler les signes d'hémorragie ou de thrombose et la conduite à tenir, d'interroger le malade sur la régularité des mesures de surveillance du traitement, d'insister sur les règles hygiénodietétiques à mettre en place. Ces patients, souvent âgés, ont besoin d'un accompagnement rapproché pour maîtriser la prise des médicaments et limiter les risques associés. Et les pharmaciens ont leur rôle à jouer. Ils ont la possibilité de proposer des entretiens pharmaceutiques et d'instaurer ainsi, sur le long terme, un suivi personnalisé de cette population à risque. Le dispositif a été récemment simplifié pour mieux répondre aux besoins des patients et aux contraintes des pharmaciens. Les 24 pages de ce cahier Formation ont été conçues pour vous permettre de renforcer vos pratiques vis-à-vis de cette patientèle et, peut-être, vous donner envie de vous engager dans cette « nouvelle » mission.



LE MONITEUR des pharmacies

11-15, quai de Dion-Bouton
92 800 Puteaux
lemoniteurdespharmacies.fr

La charte éditoriale :

lemoniteurdespharmacies.fr/Charte
Les déclarations publiques d'intérêt (DPI) :
lemoniteurdespharmacies.fr/DPI
Les bibliographies complètes :
lemoniteurdespharmacies.fr/Bibliographies

Chaque « Cahier Formation » est relu par un membre du comité scientifique avant parution.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Françoise Amouroux, pharmacienne
d'officine et professeure associée (Bordeaux) ;

Grégory Arpino, pharmacien d'officine ;
Mireille Becchio, médecin généraliste ;
Geneviève Chamba, professeure de pharmacologie
(Lyon) ; Noëlle Davoust, pharmacienne d'officine
et professeure associée (Rennes) ;
Florence Deguine-Riaux, pharmacienne d'officine ;
Eric Douriez, pharmacien d'officine ;
Alessandra Dragoni, pharmacienne d'officine ;
Jeanne Elie, pharmacienne d'officine ;
Pierre Garcia-Santos, pharmacien d'officine ;
Arnaud Lecerf, pharmacien responsable BPDO et
pharmacien d'officine ; Nicolas Mattern, pharmacien
d'officine ; Denis Richard, pharmacien hospitalier
et enseignant universitaire (Poitiers) ;
Vivien Veyrat, pharmacien d'officine et professeur
associé (Paris-Sud) ; Caroline Wehrlé, pharmacienne
d'officine et professeure associée (Strasbourg) ;
Patrick Wierre, docteur en pharmacie,
expert à la Commission de la transparence.

Editeur : Health Initiative, SAS au capital de 2 000 €
RCS Paris 838 045 987

• Président, directeur de la publication : Julien Kouchner
• Imprimeur : Senefelder Misset, Pays-Bas
• N° de la commission paritaire : 0121 T 81808
- ISNN : 0026-9689

• Dépôt légal : à parution
• Prix du numéro : 8 €

ABONNEMENT : 48 numéros incluant les cahiers
spéciaux (formation et thématique) + l'accès à
l'intégralité du site lemoniteurdespharmacies.fr.
Numéros servis sur une durée de 47 à 52 semaines.
Accès aux archives réservé pour les revues
auxquelles vous êtes abonné.

Tarif : 329 € TTC TVA 2,10 % -
Drom-COM et autres pays : consulter le site internet
lemoniteurdespharmacies.fr
Abonnement étudiants sur justificatif :
149 € TTC TVA 2,10 %



La coagulation et les anticoagulants

L'ESSENTIEL

- ✓ Les anticoagulants agissent sur les facteurs de coagulation et empêchent la synthèse du réseau de fibrine sur le caillot sanguin.
- ✓ On distingue les anticoagulants injectables, héparines et fondaparinux et les anticoagulants oraux, antivitamine K (AVK) et anticoagulants oraux directs (AOD).
- ✓ En France, environ 800 000 patients sont traités par AVK et 900 000 par AOD (données 2018).
- ✓ L'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge. Les patients traités par AVK sont plus âgés et présentent plus de comorbidités que ceux traités par AOD.

RAPPELS SUR LA COAGULATION

Le principe de l'hémostase

- Lorsqu'une lésion vasculaire survient, une succession de mécanismes permet de colmater la brèche pour stopper l'émission de sang hors du vaisseau sanguin.
- D'abord, un spasme vasculaire entraîne une vasoconstriction localisée visant à réduire le flux

sanguin, suivie d'une étape dite d'hémostase primaire (ou agrégation plaquettaire) aboutissant à la formation du clou plaquettaire (ou caillot blanc encore appelé thrombus instable).

→ Puis une étape d'hémostase secondaire (ou coagulation) aboutissant, après une succession de réactions enzymatiques catalysées par les facteurs de coagulation, à la formation de fibrine, permet de renforcer le caillot blanc. La fibrine est une grosse protéine insoluble qui emprisonne dans son maillage le clou plaquettaire mais aussi des globules rouges. La coagulation aboutit donc à la formation du caillot rouge, également appelé thrombus stable.

Les facteurs de coagulation

- Il existe plusieurs facteurs de coagulation qui s'activent mutuellement au cours de la coagulation pour synthétiser la fibrine.
- Les facteurs de coagulation sont des glycoprotéines synthétisées par le foie et sécrétées dans le sang. La synthèse des facteurs II, VII, IX et X est dite « vitamine K dépendante » car elle requiert des réactions de γ -carboxylation catalysées par la vitamine K.
- La plupart des facteurs sont procoagulants, c'est-à-dire qu'ils favorisent la coagulation et la synthèse de fibrine. Mais certains sont au contraire anticoagulants et empêchent la synthèse de fibrine, comme le facteur III (appelé également antithrombine) qui inactive les facteurs Xa et IIa.

LES ANTICOAGULANTS

- Contrairement aux médicaments antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, prasugrel ou ticagrélor) qui empêchent l'hémostase primaire et la formation du clou plaquettaire, les **anticoagulants agissent sur l'hémostase secondaire** et empêchent la coagulation et la synthèse du réseau de fibrine.
- En fonction de leur voie d'administration, injectable ou orale, on différencie plusieurs familles d'anticoagulants.

Anticoagulants injectables

Il convient de distinguer les héparines non fractionnées (HNF, les plus anciennes), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), l'actuelle référence, et le fondaparinux. Les anticoagulants injectables agissent

au niveau du sang et potentialisent l'effet de l'antithrombine pour inactiver le facteur Xa (HBPM et fondaparinux) et le facteur IIa (HNF). Ils sont indiqués dans le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP), compliquée ou non par une embolie pulmonaire, et en prévention d'un risque thrombotique, notamment en cas d'immobilisation prolongée d'un membre inférieur, de situations postchirurgicales, d'alitement prolongé, de césarienne etc.

Anticoagulants oraux

→ Les antivitamine K (AVK) agissent au niveau du foie et inhibent la synthèse des facteurs II, VII, IX et X.
 → Les anticoagulants oraux directs (AOD) agissent au niveau du sang sur les mêmes cibles que les héparines. Mais, contrairement à ces dernières, ils inactivent directement le facteur Xa ou IIa, sans agir par l'intermédiaire de l'antithrombine, d'où leur appellation d'anticoagulants directs.

Indications des AVK

→ Les AVK sont indiqués dans :

- la prévention des accidents thromboemboliques liés à certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire notamment et certaines valvulopathies) ;
- la prévention des complications thromboemboliques de l'infarctus du myocarde, en relais des héparines ;
- le traitement et la prévention des récives des TVP et de l'embolie pulmonaire, en relais des héparines.

→ Selon les résumés des caractéristiques des produits (RCP), l'expérience chez les enfants est limitée. Les AVK sont à éviter autant que possible avant l'âge de 1 mois. Au-delà, leur utilisation relève d'un service spécialisé.

Indications des AOD

→ Commercialisés en France en 2009 dans la prévention des accidents thrombotiques liés aux chirurgies de la hanche et du genou, les AOD ont vu leurs indications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) s'étendre ces dernières années :

- à la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire ou FANV (en revanche, ces molécules n'ont pas démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire liée à une pathologie valvulaire, ni dans la prévention des thromboses de valve) ;
- au traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire et à la prévention des récives.

→ Jusqu'alors considérés comme traitement de 2^e intention dans la prise en charge de la FANV, ils ont été repositionnés par la Haute Autorité de santé (HAS) en traitement de 1^{re} intention, au même rang que les AVK, en juin 2018.

→ La sécurité d'utilisation en population pédiatrique n'est pas établie.

Les médicaments anticoagulants

DC	Spécialités et présentations
Les antivitamine K (AVK)	
Acénocoumarol	Sintrom cp quadriséc. 4 mg Mini-Sintrom cp 1 mg
Fluindione	Previscan cp quadriséc. 20 mg
Warfarine	Coumadine cp séc. 2 mg et 4 mg
Les anticoagulants oraux directs (AOD)	
Apixaban	Eliquis Comprimé pelliculé 2,5 mg et 5 mg
Dabigatran	Pradaxa Gélule 75 mg, 110 mg et 150 mg
Rivaroxaban	Xarelto Comprimé pelliculé 10 mg, 15 mg, 15mg + 20 mg kit d'initiation et 20 mg

Consommation

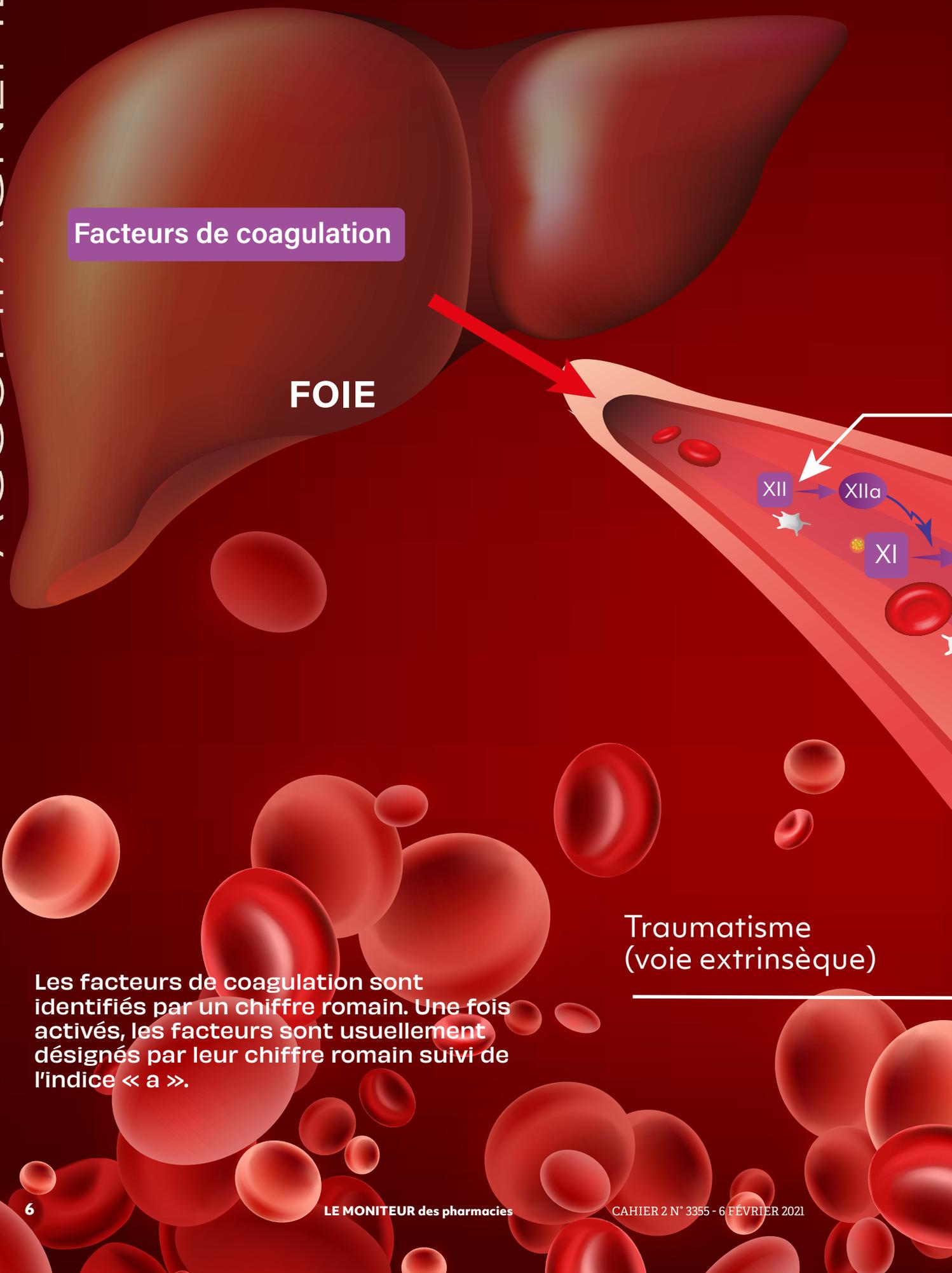
→ Selon le dernier rapport de consommation médicamenteuse de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) « Les anticoagulants oraux en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance », au cours de l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant, dont 1,49 million un anticoagulant oral.

→ Selon l'ANSM, les ventes d'AVK, après avoir doublé de 2000 à 2011, ont commencé à chuter en 2013. Cette décroissance paraît corrélée à l'arrivée des AOD (le dabigatran et le rivaroxaban ont obtenu une AMM européenne en 2008 et l'apixaban en 2011) et à leurs extensions progressives d'indications. Fin 2013, 30 % des anticoagulants oraux prescrits en France étaient des AOD. Différentes données internationales confirment que dans les pays industrialisés les prescriptions d'anticoagulants oraux directs augmentent, tandis que celle de la warfarine (AVK) décroît. Selon les données du Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (Gers) de juin 2018 en France, **environ 800 000 patients sont traités par AVK et 900 000 par AOD.**

→ Par ailleurs, l'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge. Selon le rapport de l'ANSM, en 2013, 13,7 % des plus 65 ans ont été exposés au moins 1 fois à un anticoagulant. L'âge moyen d'un patient sous AVK est de 73,7 ans et celui d'un patient sous AOD de 71,3 ans. Plus récemment, l'étude Naxos* publiée au congrès de la Société européenne de cardiologie en septembre 2019, confirme que les patients traités par AVK sont plus âgés et présentent plus de comorbidités que ceux traités par AOD.

→ Les professionnels de santé doivent donc être particulièrement vigilants afin de prévenir au mieux les accidents iatrogènes hémorragiques davantage susceptibles de survenir chez un patient âgé, polymédicamenté, potentiellement dénutri et à la fonction rénale potentiellement altérée.

* Etude observationnelle rétrospective utilisant les données du Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (Sniiram), réalisée pour comparer les résultats de différents traitements dans la prise en charge de la FANV (environ 400 000 patients observés de 2014 à 2016).



Facteurs de coagulation

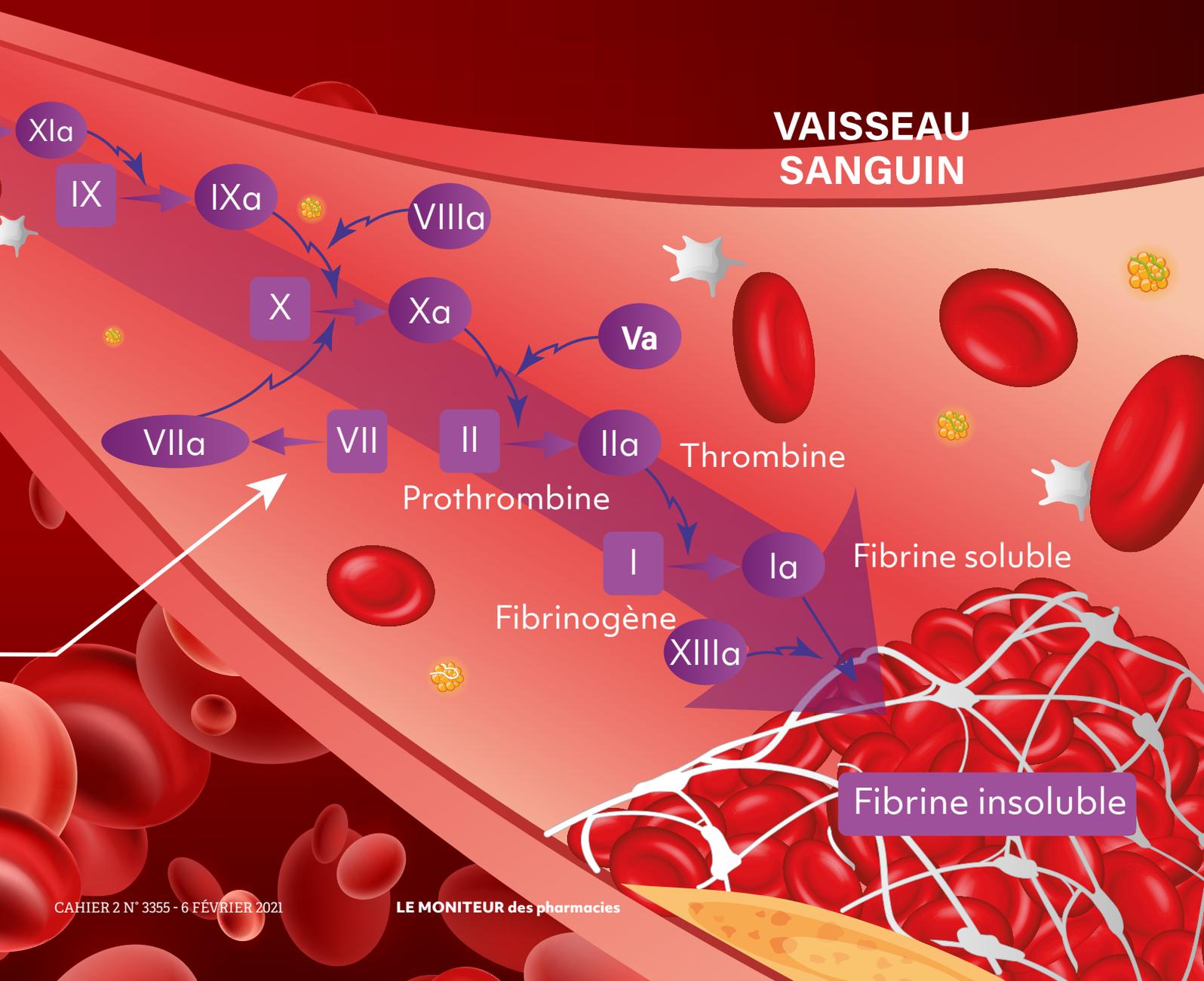
FOIE

Traumatisme
(voie extrinsèque)

Les facteurs de coagulation sont identifiés par un chiffre romain. Une fois activés, les facteurs sont usuellement désignés par leur chiffre romain suivi de l'indice « a ».

La cascade de la coagulation

Lésion tissulaire
(voie intrinsèque)



Pharmacologie et précautions d'emploi

PHARMACODYNAMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE

Les antivitamine K

Il existe trois molécules AVK : l'acénocoumarol (Sintrom, Mini-Sintrom) et la warfarine (Coumadine), qui sont des dérivés coumariniques, et la fluindione (Previscan), dérivé de l'indanedione.

Pharmacodynamie

→ Les AVK agissent au niveau du foie en inhibant la vitamine K réductase, enzyme permettant d'activer la vitamine K. Ils vont de ce fait inhiber la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X. Cela perturbe la cascade de coagulation et inhibe la formation de fibrine.

→ Du fait de leur action sur la synthèse et non sur l'effet des facteurs de la coagulation, les AVK agissent après un délai de 2 à 3 jours. Ils n'ont pas d'effet sur les facteurs de coagulation déjà synthétisés et présents dans le sang. En pratique, leur efficacité complète s'observe en 5 jours environ. Ce ne sont donc pas des médicaments d'urgence. C'est pourquoi ils sont le plus souvent utilisés en relais des héparines.

→ L'action anticoagulante des AVK persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement, la vitesse de correction étant fonction des capacités de synthèse hépatique des facteurs de coagulation.

→ L'antidote des AVK est la vitamine K. En cas d'hémorragie grave, du concentré de complexe prothrombinique (CCP), anciennement appelé

PPSB pour prothrombine (facteur II), proconvertine (facteur VII), Stuart (facteur X) et antihémophilie B (facteur IX), est administré en urgence en association à la vitamine K.

Pharmacocinétique

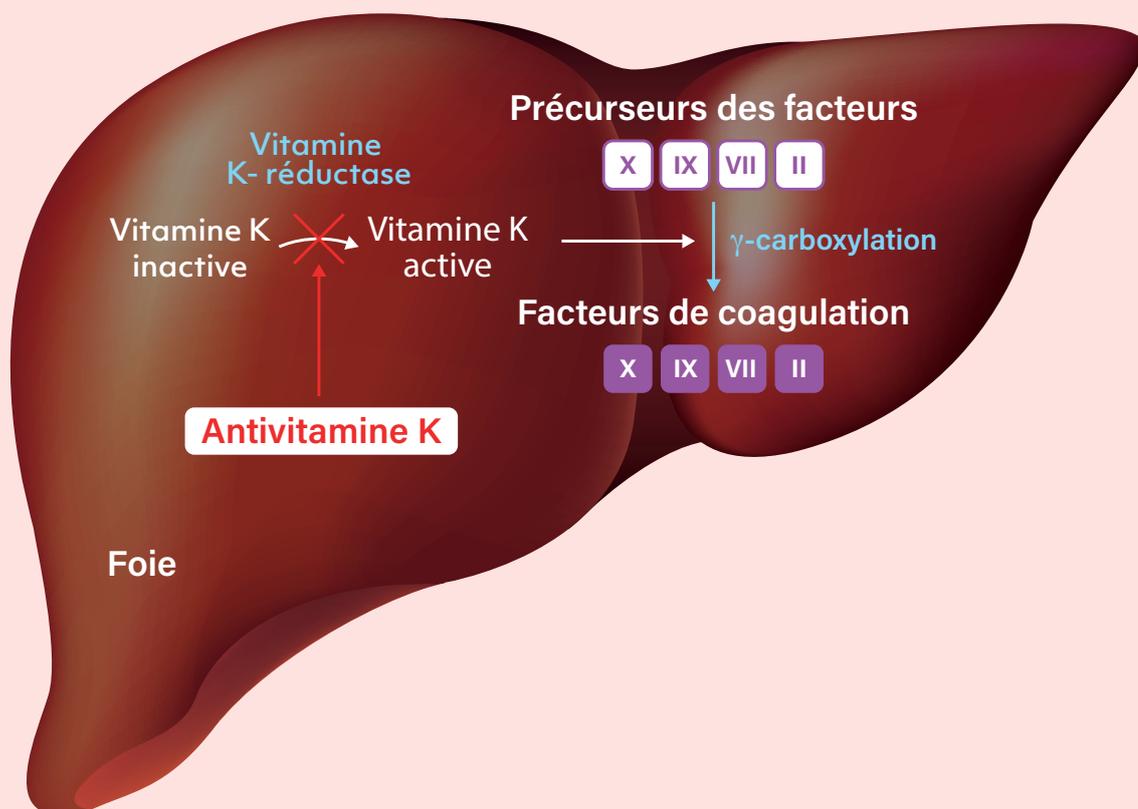
→ **Absorption** : les AVK sont de petites molécules liposolubles. Ceci leur confère une bonne biodisponibilité *per os* (contrairement aux héparines pour lesquelles seule la voie injectable est utilisable).

→ **Distribution** : du fait de leur liposolubilité, les AVK ont une forte affinité pour l'albumine : ils circulent dans le sang pour plus de 90 % sous forme liée à l'albumine. Cette particularité pharmacocinétique n'est pas dénuée de conséquences.

Premièrement, ceci contribue (outre leur mécanisme d'action) à expliquer leur délai d'action : il faut en effet que les AVK se détachent de l'albumine pour pouvoir franchir les parois vasculaires, quitter le sang et gagner leur organe cible qui est le foie.

D'autre part, les AVK peuvent être en théorie impliqués dans des interactions médicamenteuses par déplacement de liaison à l'albumine (avec les sulfamides hypoglycémifiants ou les antifongiques imidazolés, par exemple).

Mécanisme d'action des AVK



Enfin, cela explique que le sujet âgé (potentiellement dénutri et en hypoalbuminémie) soit davantage exposé aux accidents hémorragiques que l'adulte jeune.

→ Du fait de leur petit poids moléculaire et de leur lipophilie, les AVK diffusent bien au travers des membranes biologiques. Contrairement aux héparines, ils franchissent la barrière hémato-placentaire et sont tératogènes (risques de malformations des os propres du nez et de ponctuations épiphysaires), ils peuvent induire des fœtopathies cérébrales et des hémorragies fœtales ou néonatales. Ils sont donc déconseillés pendant la grossesse et une contraception est souhaitable chez les femmes en âge de procréer traitées par AVK. Ils passent également dans le lait maternel et exposent le nourrisson allaité à un accident hémorragique. De ce fait, l'allaitement est contre-indiqué sous fluindione (Previscan). Sous dérivés coumariniques (Sintrom, Mini-Sintrom et Coumadine), l'allaitement est en revanche possible, car les coumariniques passent en très faible quantité dans le lait maternel, à condition de supplémenter le nourrisson en vitamine K en cas d'allaitement exclusif.

→ **Métabolisme** : en raison de leur caractère liposoluble, les AVK sont fortement métabolisés par le foie avant d'être éliminés. Leurs concentrations plasmatiques sont donc très influencées par les interactions médicamenteuses avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

→ **Élimination** : les AVK sont éliminés essentiellement dans les urines. La demi-vie des AVK est plus longue que celle des héparines (8 heures pour l'acénocoumarol, considéré comme un AVK à demi-vie courte,

30 heures pour la fluindione et 40 heures en moyenne pour la warfarine).

→ **Particularité pharmacocinétique** : les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. De ce fait, ils exposent facilement le patient au risque de sous-dosage (et donc de thrombose en cas d'inefficacité thérapeutique), mais aussi à celui de surdosage (et d'hémorragie). Les AVK sont donc particulièrement sensibles à l'effet de médicaments susceptibles de modifier leur métabolisme hépatique.

Les anticoagulants oraux directs

A ce jour, trois AOD sont commercialisés en France : l'apixaban (Eliquis), le dabigatran étextilate (Pradaxa) et le rivaroxaban (Xarelto).

Pharmacodynamie

→ A l'instar des héparines et du fondaparinux, les AOD agissent au niveau du sang et non pas au niveau du foie comme les AVK. Mais à la différence des héparines, ils ne potentialisent pas l'effet de l'antithrombine : ce sont des inhibiteurs directs de certains facteurs de coagulation.

Les anticoagulants oraux

L'apixaban et le rivaroxaban, identifiés par leur dénomination commune internationale (DCI) se terminant par le suffixe -xaban, sont inhibiteurs directs et spécifiques et réversibles du facteur Stuart activé ou Xa.

Le dabigatran est, quant à lui, un inhibiteur direct compétitif et réversible de la thrombine, c'est-à-dire du facteur IIa.

→ **Contrairement aux AVK qui nécessitent 2 à 3 jours pour exercer leur effet, le délai d'action des AOD est court (ils sont efficaces en 2 heures environ).** Ils peuvent donc être utilisés dans des situations aiguës et ne nécessitent généralement pas d'instaurer une anticoagulation par héparine en attendant leur pleine efficacité.

→ Leur durée d'action (quelques heures) est plus courte que celle des AVK.

→ L'idarucizumab (Praxbinb), agent de réversion spécifique au dabigatran, est le premier antidote spécifique d'un AOD. L'idarucizumab se lie au dabigatran et neutralise ses effets anticoagulants. Il bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou fonctionnel d'un organe et en cas d'urgence chirurgicale ne pouvant être différée de plus de 8 heures et n'est disponible qu'à l'hôpital.

→ En revanche, à l'heure actuelle, il n'existe pas encore d'antidote spécifique aux xabans (AOD inactivant le facteur Xa). L'andexanet α est en cours d'étude. Il s'agit de facteur Xa inactivé qui agirait comme un leurre pour l'apixaban et le rivaroxaban.

→ Des agents hémostatiques non spécifiques sont proposés en cas d'hémorragie grave sous AOD : les concentrés de complexe prothrombinique non activé (CCP) ou activé (Feiba) ou du facteur VII activé recombinant (rFVIIa). Mais ils sont coûteux et leur efficacité n'est pas établie, et ils exposent en outre à un risque thrombotique (rFVIIa en particulier).

Pharmacocinétique

→ **Absorption** : les AOD, rapidement absorbés *per os*, sont des substrats de la **P-glycoprotéine (P-gp)**. Ils sont de ce fait impliqués dans certaines interactions médicamenteuses avec des médicaments inhibiteurs puissants de la P-gp (amiodarone, quinidine, vérapamil), qui ont donc tendance à faciliter l'absorption digestive des AOD et à augmenter leur biodisponibilité, mais aussi à entraver leur excrétion urinaire. Le dabigatran étéxilate est une prodrogue qui agit après hydrolyse hépatique et conversion en dabigatran.

AVK ET GROSSESSE

→ Les AVK sont déconseillés pendant la grossesse (augmentation du risque de fausses couches, syndrome malformatif avec anomalies nasales et vertébrales dans 4 à 7 % des cas entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée, risque de fœtopathie cérébrale dans 1 à 2 % des cas à partir de la 9^e semaine d'aménorrhée et risque d'hémorragies fœtales ou néonatales).

→ Une contraception est donc indispensable chez les femmes en âge de procréer traitées par AVK.

→ Selon le Centre de référence sur les agents tératogènes (Crat), à l'exception de rares indications où la poursuite d'un AVK est indispensable (comme dans le cas de prothèses valvulaires cardiaques), l'héparine doit être préférée chez la femme enceinte, quel que soit le terme de la grossesse.

→ **Distribution** : il existe peu de données cliniques concernant l'utilisation des AOD chez la femme enceinte ou allaitante. Mais les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction du rivaroxaban et du dabigatran et un passage du rivaroxaban et de l'apixaban dans le lait maternel. Par prudence leur utilisation n'est pas recommandée dans ces situations.

→ **Métabolisme** : l'apixaban et le rivaroxaban sont fortement métabolisés par l'isoforme 3A4 des cytochromes P450 et sont donc sensibles aux interactions avec les médicaments inhibiteurs (antifongiques imidazolés ou inhibiteurs de protéase du VIH, par exemple) ou inducteurs du cytochrome P450 3A4 (par exemple, rifampicine, certains antiépileptiques, millepertuis).

→ **Élimination** : les AOD sont éliminés par le rein, à différents degrés selon les molécules : le dabigatran est à élimination rénale majoritaire (80 à 85 %) sous forme non métabolisée, l'élimination rénale des « xabans » est moindre que celle du dabigatran. Les « xabans » ont une forte affinité pour les protéines plasmatiques et ne sont donc pas dialysables. En revanche, le dabigatran, dont le taux de liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (de l'ordre de 35 %), est dialysable.

→ La demi-vie plasmatique des AOD est comprise entre 9 et 15 heures. Cette demi-vie courte rend le traitement sensible à un oubli de prise.

PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS

Les antivitamine K

Contre-indications physiopathologiques

→ Les AVK ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. D'après les RCP, « chez la femme enceinte, la prescription d'AVK doit être exclusivement réservée au cas où l'héparine ne peut être utilisée ».

→ La fluindione est contre-indiquée chez la femme allaitante.

→ Les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Interactions contre-indiquées

Les AVK sont contre-indiqués avec :

- l'aspirine aux doses anti-inflammatoires ou en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal aux doses

GLOSSAIRE

P-glycoprotéine (P-gp)

- Cette protéine transmembranaire est impliquée dans l'efflux du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire d'une grande variété de médicaments.
- La P-gp s'oppose à l'absorption intestinale de nombreux médicaments et contribue à la sécrétion biliaire et rénale des médicaments.

antalgiques/antipyrétiques en raison d'un risque majoré d'hémorragie,

- le miconazole par voie générale ou même sous forme buccale (Daktarin, Loramyc) en raison d'une augmentation de l'effet anticoagulant par diminution du métabolisme hépatique de l'AVK par l'antifongique, mais également par déplacement de liaison à l'albumine, - le millepertuis en raison d'un risque de diminution de l'efficacité de l'AVK et donc de survenue de thrombose, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'influence du millepertuis (inducteur enzymatique).

Anticoagulants oraux directs

Contre-indications physiopathologiques

→ Les AOD sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique ou d'atteintes hépatiques associées à une coagulopathie et de saignement évolutif ou de maladie à risque de saignement majeur.

→ Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance inférieure à 30 ml/min). L'utilisation des xabans n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance inférieure à 15 ml/min). Ils doivent être utilisés avec prudence et à faible dose chez l'insuffisant rénal sévère.

FACTEURS DE RISQUE DE SAIGNEMENTS SOUS AOD

Les facteurs de risque de surdosage et d'accidents hémorragiques sous AOD sont :

- l'insuffisance rénale,
- l'âge > 75 ans,
- un faible poids corporel (< 60 kg),
- certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé,
- certaines associations médicamenteuses : notamment avec des inhibiteurs de la P-gp et du cytochrome P450 3A4.

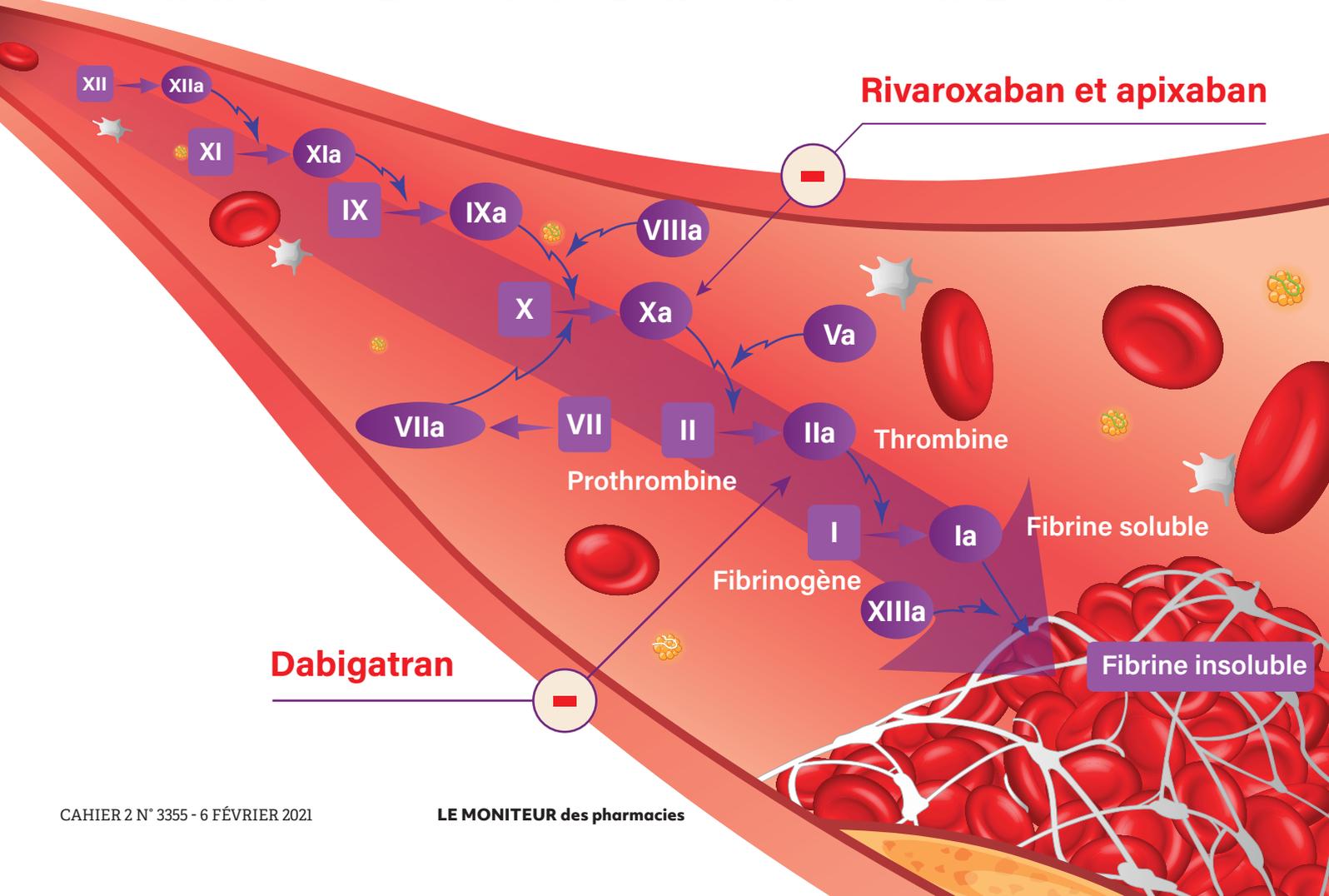
→ Les AOD ne doivent pas être administrés chez la femme enceinte ou allaitante.

→ Il ne faut pas utiliser les AOD dans le syndrome des phospholipides ni en cas de prothèses valvulaires cardiaques, car leur rapport bénéfice/risque est moins favorable que la warfarine, laquelle est privilégiée dans ces indications.

Interactions contre-indiquées

→ Tous les AOD sont contre-indiqués avec l'aspirine aux doses anti-inflammatoires ou en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal aux doses antalgiques/antipyrétiques en raison d'un risque majoré d'hémorragie

Mécanisme d'action des AOD



Les anticoagulants oraux

par addition d'effets indésirables de même nature.
 → Plus spécifiquement, le dabigatran est contre-indiqué avec la ciclosporine, le tacrolimus, l'itraconazole, le kétoconazole par voie systémique, en raison d'une majoration du risque hémorragique par doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les antivitamine K

→ Les AVK peuvent induire des hémorragies, complication la plus fréquente du traitement. Il peut s'agir d'hématomes, d'épistaxis, de gingivorragies ou, plus gravement, d'hémorragies cérébrales, intra-abdominales ou intra-articulaires. Chaque année en France, près de 6 000 décès sont dus à des hémorragies liées aux AVK.

→ Plus rarement, des éruptions cutanées (prurit, urticaire) peuvent survenir avec les dérivés coumariques. La fluindione peut aussi être responsable de manifestations d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, Dress, troubles médullaires ou néphrite tubulo-interstitielle). Elles sont non dose-dépendantes et imposent l'arrêt du traitement. Du fait d'une incidence plus élevée des accidents immuno-allergiques rénaux et cutanés, notamment en début de traitement, et d'une dégradation plus rapide de la fonction rénale avec la fluindione, **l'ANSM a émis la recommandation de ne plus instituer un traitement AVK avec la fluindione (AVK historiquement le plus prescrit en France), mais de privilégier la warfarine (l'acénocoumarol présentant l'inconvénient d'avoir une demi-vie plus courte).**

→ Les AVK peuvent également induire des troubles intestinaux de type diarrhées et plus rarement une alopécie (moins de 1 patient sur 1 000).

Les anticoagulants oraux directs

→ Comme les autres anticoagulants, l'utilisation des AOD est associée à un risque hémorragique, majoré par l'âge (plus de 75 ans), le faible poids corporel (moins de 60 kg) et l'insuffisance rénale. Mais différentes études ont démontré une réduction d'hémorragies intracrâniennes par rapport aux AVK.

→ Les AOD peuvent également être responsables de troubles digestifs telles que des nausées, le plus fréquemment, ou des diarrhées (notamment sous dabigatran) et des douleurs abdominales.

• GLOSSAIRE

- **Dress** : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Ce syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est une toxidermie grave.
- **Hématurie** : présence de sang dans les urines.
- **Hémoptysie** : crachat de sang provenant des voies respiratoires.
- **Hématémèse** : vomissement de sang.
- **Méléna** : évacuation de selles noirâtres, contenant du sang digéré.

→ Ils peuvent induire des troubles hématologiques tels qu'une diminution du taux d'hémoglobine et d'anémie.

→ Des atteintes hépatiques et des augmentations des transaminases sont également fréquemment observées, en particulier avec le rivaroxaban.

→ Le rivaroxaban expose en outre au risque fréquent de vertiges (en alerter les conducteurs d'engins ou de véhicules) et de céphalées.

→ Plus rarement, des cas d'éruption cutanée et de prurit, d'angio-œdème et d'hypersensibilité ont été rapportés.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Les antivitamine K

Surveillance clinique

→ La survenue de saignements mineurs (hématomes, épistaxis, gingivorragies), majeurs (saignements internes extériorisés comme une **hématurie**, une **hémoptysie**, une **hématémèse**, un **méléna** ou des rectorragies) ou occultes (fatigue, dyspnée, pâleur qui sont des signes d'anémie liés à une hémorragie non visible) doit être signalée au médecin.

→ Du fait des autres effets indésirables potentiels liés aux AVK, le transit et l'état cutané doivent être surveillés à la recherche respectivement de diarrhées et de rashes ou d'une éventuelle allergie.

Surveillance biologique

→ Le suivi biologique des patients traités par AVK repose sur le rapport normalisé international (INR). Dans la majorité des indications, l'INR doit se situer entre 2 et 3 (valeur cible à 2,5). Cependant, chez certains porteurs de prothèses valvulaires mécaniques, **l'INR cible est plus élevé et compris entre 2,5 et 3,5, voire 3 et 4,5 dans le cas de prothèses mitrales.** Si l'INR d'un patient sous AVK est inférieur à l'intervalle cible, cela traduit une anticoagulation insuffisante et un risque de thrombose.

Inversement, si l'INR d'un patient sous AVK est supérieur à l'intervalle cible, cela traduit une anticoagulation excessive et un risque hémorragique.

→ Lors de l'instauration du traitement, des contrôles d'INR sont fréquemment pratiqués pour déterminer la dose d'AVK permettant d'atteindre à plusieurs reprises l'INR cible. Une fois le traitement stabilisé, l'INR est contrôlé au minimum 1 fois par mois.

→ Du fait des nombreuses interactions impliquant les AVK, dès qu'un autre médicament est ajouté, modifié ou supprimé, l'INR doit être contrôlé 3 jours après la modification du traitement et, si besoin, sur prescription médicale, la posologie de l'AVK est adaptée en conséquence.

QU'EST-CE QUE L'INR ?

→ L'acronyme INR correspond à l'abréviation du terme anglais *International normalised ratio*, ou rapport normalisé international. Il est défini par la formule suivante :

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

Temps de Quick : temps de coagulation du plasma après activation par un réactif, explorant la voie extrinsèque de coagulation et exprimé en secondes.

ISI : index de sensibilité internationale du réactif de laboratoire.

Tableau récapitulatif des différents anticoagulants

	HNF	HBPM	AVK	AOD
DC/S spécialités	<ul style="list-style-type: none"> - Héparine calcique (calciparine) - Héparine sodique (Héparine Choay) 	<ul style="list-style-type: none"> - Daltéparine (Fragmine) - Enoxoparine (Lovenox) - Nadroparine (Fraxiparine, Fraxodi) - Tinzaparine (Innohep) 	<ul style="list-style-type: none"> - Acénocoumarol (Sintrom et Mini-Sintrom) - Fluindione (Previscan) - Warfarine (Coumadine) 	<ul style="list-style-type: none"> - Apixaban (Eliquis) - Dabigatran (Pradaxa) - Rivaroxaban (Xarelto)
Voie d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - Sous-cutanée (héparine calcique) - Perfusion intraveineuse (héparine sodique) 	Sous-cutanée	Orale	Orale
Site d'action	Sang	Sang	Foie	Sang
Mode d'action	<ul style="list-style-type: none"> - Liaison à l'antithrombine III - Inactivation indirecte du Xa et du IIa 	<ul style="list-style-type: none"> - Liaison à l'antithrombine III - Inactivation indirecte du Xa 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la synthèse des facteurs II, VII, IX et X 	<ul style="list-style-type: none"> - Inactivation directe du Xa (xabans) - Inactivation directe du IIa (dabigatran)
Délai d'action	Rapide	Rapide	2 à 3 jours (efficacité complète en 5 jours environ)	Rapide
Durée d'action	Quelques heures	Quelques heures	Plusieurs jours	Une douzaine d'heures
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies - Thrombopénie 	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies - Thrombopénie (thrombopénies sévères moins fréquentes qu'avec les HNF) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies - Diarrhées - Effets tératogènes - Eruptions cutanées - Alopecie 	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies - Troubles digestifs (nausées, diarrhées) - Atteintes hépatiques
Particularités pharmacocinétiques	<ul style="list-style-type: none"> - Demi-vie très courte - Elimination mixte (rénale et système réticulo-endothélial) - Pas de passage à travers le placenta ni dans le lait maternel 	<ul style="list-style-type: none"> - Elimination rénale majoritaire - Pas de passage à travers le placenta ni dans le lait maternel 	<ul style="list-style-type: none"> - Marge thérapeutique étroite - Forte liaison à l'albumine - Passage à travers le placenta et dans le lait maternel - Fortement métabolisés par le foie (très sensibles aux interactions avec les inducteurs ou inhibiteurs de cytochrome P450 ou CYP450) - Elimination rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Elimination rénale majoritaire (élimination mixte, rénale et biliaire, pour apixaban) - Passage à travers le placenta et dans le lait maternel - Sensibles aux interactions pharmacocinétiques car substrat de la protéine d'efflux P-gp et fortement métabolisés par le CYP450 3A4 (xabans)
Surveillance biologique	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de céphaline activé (TCA) quotidien - Héparinémie - Numération formule sanguine (NFS) 2 fois par semaine jusqu'au 21^e jour 	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan rénal (avant mise sous traitement) - Activité anti-Xa - NFS dont la fréquence varie selon l'indication 	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan rénal - Rapport normalisé international ou INR (au minimum mensuel) 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficulté d'utilisation en routine des tests d'efficacité spécifiques - Bilan rénal et bilan hépatique
Antidote	Protamine	Protamine	Vitamine K CCP (Kanokad, Octaplex, à l'hôpital)	<ul style="list-style-type: none"> - Xabans : pas d'antidote spécifique à ce jour - Dabigatran : idarucizumab (Praxbind, à l'hôpital)



→ L'INR est obtenu en analysant un échantillon de sang veineux. Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun pour le contrôle. La prise de sang est généralement faite le matin (ce qui permet, si besoin, d'ajuster sur avis médical la posologie d'AVK le soir même du contrôle). Cependant, en cas de suspicion de thrombose ou de saignements, le contrôle peut être réalisé à tout moment de la journée.

→ Ainsi, on notera que :

- l'INR est une valeur fiable, variant très peu d'un laboratoire à l'autre, contrairement au temps de Quick et au taux de prothrombine (ou TP, expression du temps de Quick en pourcentage du temps obtenu par rapport à un groupe témoin), qui dépendent du réactif de laboratoire utilisé ;
- l'INR s'exprime sans unité, puisqu'il s'agit du rapport de deux temps exprimés en secondes ;
- en l'absence d'un traitement anticoagulant, l'INR est aux alentours de 1 (puisque le temps de Quick du patient est alors relativement identique à celui du témoin), ce qui correspond à un TP à 100 % ;
- l'INR augmente sous AVK au fur et à mesure que le temps de Quick du patient s'allonge et que le TP diminue.

Les anticoagulants oraux directs

Surveillance clinique

Elle consiste surtout à rechercher des signes d'hémorragie (non seulement des saignements extériorisés, mais aussi des signes de saignements occultes), en particulier chez les patients à risque (plus de 75 ans, insuffisants rénaux, poids inférieur à 60 kg), des troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, diarrhées, nausées).

Surveillance biologique

→ La HAS recommande d'évaluer les fonctions rénales (afin de détecter une insuffisance rénale sévère qui contre-indiquerait une initiation de traitement par dabigatran, mais aussi d'adapter la posologie des xabans à la clairance rénale) et hépatique et de doser l'hémoglobine avant la mise en route du traitement, mais également régulièrement pendant le traitement, sur une base au minimum annuelle, et renforcée en cas d'événement intercurrent (comme une déshydratation susceptible d'altérer la fonction rénale).

→ Il n'existe pas de tests spécifiques pour surveiller l'activité anticoagulante des AOD (l'INR n'est pas adapté pour contrôler leur effet anticoagulant). D'une façon générale, l'utilisation des AOD ne nécessite pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine. Mais certains tests peuvent être effectués en cas de suspicion de surdosage : comme la mesure de l'activité anti-Xa pour l'apixaban et le rivaroxaban, et le TCA pour le dabigatran.

Bon usage des médicaments

L'ESSENTIEL

Les antivitamine K

✓ La posologie est ajustée régulièrement en fonction du résultat de l'INR.

✓ Ils s'administrent le plus souvent 1 fois par jour, de préférence le soir pour rectifier la posologie si nécessaire le jour même lorsque l'INR, mesuré le matin, est en dehors de l'intervalle cible fixé.

✓ Une prise oubliée peut être rattrapée dans un délai de 8 heures.

Les anticoagulants oraux directs

✓ Les posologies sont différentes selon les indications.

✓ Ils s'administrent en une ou deux prises et jamais plus de deux comprimés par prise. Xarelto 15 et 20 mg doit être pris au cours des repas.

✓ De façon générale, une prise oubliée peut être rattrapée jusqu'à 12 heures après l'oubli pour les schémas posologiques à une prise par jour et jusqu'à 6 heures après l'oubli pour les schémas en deux prises par jour.

ADMINISTRATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX

→ Il est essentiel de bien expliquer au patient qu'il ne doit pas arrêter de lui-même le traitement car l'absence d'anticoagulation l'expose à un risque de complication thrombotique.

→ Afin de favoriser l'observance, il est conseillé de respecter un horaire régulier pour l'administration. De même, pour éviter l'incertitude liée à la prise ou non du médicament et éviter les oublis ou les rattrapages de « faux-oublis », l'utilisation d'un pilulier est recommandée.

Les antivitamine K

Modalités d'administration

→ Lacénocoumarol est généralement instaurée chez l'adulte à la dose de 4 mg/j, la warfarine à 5 mg/j. Il ne doit plus y avoir d'instauration de traitement par fluindione depuis les recommandations de l'ANSM de 2018 (voir page 12). Les posologies sont ensuite ajustées par quart ou demi-comprimé en fonction des résultats de l'INR.

→ Les comprimés d'AVK peuvent être administrés pendant ou en dehors des repas. Il convient de conserver toujours la même heure de prise afin d'éviter toute éventuelle fluctuation d'efficacité du traitement, les AVK étant des médicaments à marge thérapeutique étroite.

→ Si le traitement AVK est pris en une seule prise par jour (ce qui est le cas des AVK à demi-vie longue comme Previscan et Coumadine), ce sera de préférence le soir (ce qui permet, si besoin, d'adapter le jour-même la posologie aux résultats de l'INR réalisé le matin). Sintrom, qui présente une demi-vie courte, peut être administré en une ou deux prises par jour à 12 heures d'intervalle.

→ Si la posologie varie en alternance sur 2, voire 3 jours (exemple : un comprimé les jours pairs et un demi-comprimé les jours impairs), le pharmacien doit s'assurer que le patient (ou son aidant) a bien compris le schéma de prise et, au besoin, aider ce dernier à établir des tableaux de prise ou un calendrier.

Conduite à tenir en cas d'oubli

En cas d'oubli, la prise oubliée peut être rattrapée dans un délai de 8 heures. Passé ce laps de temps, il ne faut pas rattraper l'oubli, et

Posologie usuelle des AOD

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
Modalités de prise	- Administration indifférente des repas - Ne pas ouvrir les gélules	- Xarelto 10 mg : administration indifférente des repas - Xarelto 15 et 20 mg : administration au cours d'un repas - Possibilité d'écraser les comprimés et de les mélanger à de l'eau ou à de la compote	- Administration indifférente des repas - Possibilité d'écraser les comprimés et de les mélanger à de l'eau ou à de la compote
Prévention des événements thromboemboliques veineux postchirurgie pour prothèse de hanche ou de genou	2 gél. à 110 mg en 1 prise par jour ou 1 à 2 gél. à 75 mg en 1 prise par jour si insuffisance rénale modérée, association aux inhibiteurs de la Pgp ou ≥ 75 ans	1 cp à 10 mg par jour	1 cp à 2,5 mg 2 fois par jour
Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)	1 gél. à 150 mg 2 fois par jour ou 1 gél. à 110 mg 2 fois par jour si ≥ 80 ans ou association au vérapamil	1 cp à 20 mg par jour ou 1 cp à 15 mg par jour si insuffisance rénale sévère ou modérée	1 cp à 5 mg 2 fois par jour ou 1 cp à 2,5 mg 2 fois par jour si ≥ 80 ans +/- ≤ 60 kg +/- créatinine ≥ 133 µmol/l
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) ou de l'embolie pulmonaire et prévention des récurrences	Après 5 jours d'anticoagulant injectable : 1 gél. à 150 mg 2 fois par jour ou 1 gél. à 110 mg 2 fois par jour si ≥ 80 ans ou association au vérapamil	1 cp à 15 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines Puis à partir de J22 : 1 cp à 20 mg par jour ou 1 cp à 15 mg par jour si insuffisance rénale sévère ou modérée Si traitement prolongé : 1 cp à 10 mg par jour ou, si risque élevé de TVP ou embolie pulmonaire, 20 mg par jour	2 cp à 5 mg 2 fois par jour pendant 7 jours puis 1 cp à 5 mg 2 fois par jour puis 1 cp à 2,5 mg 2 fois par jour en prévention des récurrences après 6 mois de traitement

Sources : d'après les RCP et le document « Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs », ANSM, avril 2014.

prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il est impératif de ne pas doubler une dose pour compenser une prise oubliée.

Les anticoagulants oraux directs

Modalités d'administration

→ La dose et le nombre de prises diffèrent selon l'indication, la molécule et le risque hémorragique du patient (voir tableau ci-dessus). Ainsi, l'observance des traitements nécessitant deux prises par jour peut s'avérer plus difficile et le pharmacien peut établir des plans de prise pour aider le patient.

→ Le rivaroxaban (Xarelto) dosé à 15 ou 20 mg doit être pris au cours d'un repas car avec des aliments, cela permet d'augmenter sa biodisponibilité.

→ En revanche, l'apixaban (Eliquis) et le dabigatran (Pradaxa) peuvent s'administrer au cours ou en dehors des repas (le moment de leur prise par rapport à l'alimentation ne modifiant pas leur efficacité).

→ Les comprimés d'Eliquis et de Xarelto peuvent être écrasés et

REPÉRER UN SCHEMA THERAPEUTIQUE PAR AOD INAPPROPRIÉ

Lors d'une dispensation d'un traitement AOD, le pharmacien doit être à même de repérer un schéma thérapeutique inapproprié qui doit l'amener à prendre contact avec les prescripteurs.

La règle à retenir est :

pas de posologie > 2 prises par jour et jamais > 2 comprimés ou gélules par prise.

Les anticoagulants oraux

mélangés à de l'eau, ou de la compote de pomme ou du jus de pomme (Eliquis) et administrés immédiatement après.

→ Ne pas ouvrir les gélules de Pradaxa, car cela augmente la biodisponibilité de la molécule et le risque de saignement. Ne pas « déblister » à l'avance les gélules de Pradaxa, l'opercule en aluminium sur la plaquette ne doit être enlevé qu'au moment de la prise de la gélule.

Conduite à tenir en cas d'oubli

Il n'y a à ce jour pas de recommandations consensuelles. Cependant, la plupart des spécialistes s'entendent pour différencier la conduite à tenir en fonction du nombre de prises quotidiennes d'AOD.

→ **Cas des schémas à une prise par jour** (dabigatran dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en postchirurgie orthopédique, rivaroxaban hors phase aiguë du traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire) :

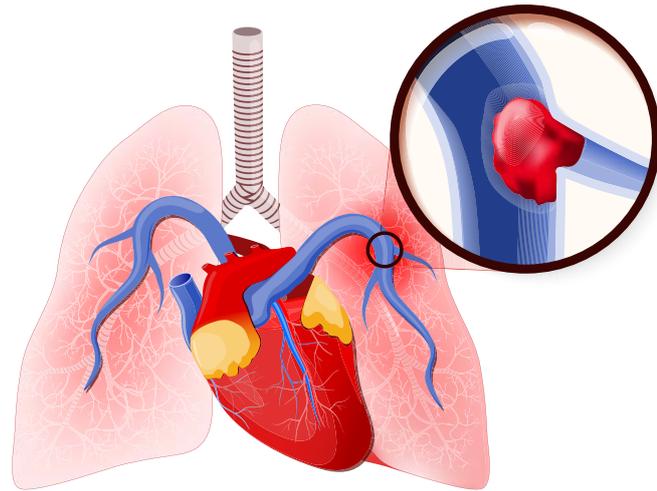
- Selon l'observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (omédit) Centre, tenant compte des demi-vies des molécules, l'oubli peut être rattrapé dans un délai de 12 heures après la prise normale habituelle, puis le traitement poursuivi à l'heure normale le lendemain. Passé ce délai, l'oubli ne sera pas rattrapé et le patient attendra l'heure de la prise suivante sans doubler la dose.

- Cependant, les comités scientifiques de la Live¹ et du Gita² (sous l'égide desquels a été publié le carnet de surveillance des patients sous AOD), se calquant sur le délai de rattrapage de la fluindione et de la warfarine, préconisent un délai de rattrapage plus court (8 heures).

→ **Cas des schémas à deux prises par jour** (dabigatran dans la fibrillation atriale et la TVP ou l'embolie pulmonaire, apixaban, rivaroxaban dans le traitement de la TVP ou de l'embolie pulmonaire en phase aiguë) :

- D'après l'omédit Centre, la dose oubliée peut être rattrapée dans un délai de 6 heures après l'oubli, puis le traitement poursuivi normalement. Au-delà de 6 heures, ne pas rattraper l'oubli et attendre l'heure de la prise suivante sans doubler la dose.

- Selon la Live et le Gita, le délai de rattrapage pour les posologies en deux prises quotidiennes est de 4 heures (délai calculé en divisant par deux le délai de rattrapage de la fluindione ou de la warfarine dont la posologie est de 1 prise quotidienne).



- Dans le cas du Xarelto 15 mg, le RCP précise que si l'oubli a lieu pendant la phase aiguë du traitement de la TVP ou de l'embolie pulmonaire, c'est-à-dire pendant les 3 premières semaines, le patient doit prendre immédiatement le comprimé de Xarelto oublié afin d'assurer une prise de 30 mg/j (dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg), puis poursuivre normalement le traitement dès le lendemain avec deux prises quotidiennes de 15 mg.

¹ Ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique.

² Groupe interdisciplinaire Trousseau sur les antithrombotiques.

RELAIS ENTRE ANTICOAGULANTS

Relais AVK/AOD

Commencer par arrêter l'AVK, puis débuter l'AOD, selon la décision médicale, seulement le jour où l'INR a atteint une certaine valeur, celle-ci étant déterminée en fonction de l'indication et de l'AOD :

→ **AVK vers apixaban ou dabigatran**

Arrêter l'AVK et introduction de l'AOD quand l'INR est strictement inférieur à 2.

→ **AVK vers rivaroxaban**

Arrêter l'AVK et introduction du rivaroxaban quand l'INR est inférieur à 3 dans la fibrillation auriculaire ou inférieur à 2,5 dans la TVP et l'embolie pulmonaire.

Relais AOD/AVK

Les modalités diffèrent selon qu'il s'agisse d'un « xaban » ou du dabigatran.

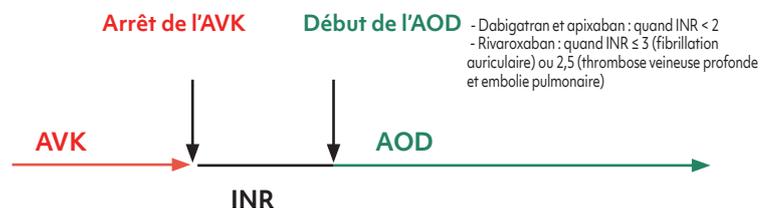
→ **Apixaban ou rivaroxaban vers AVK**

L'AOD et l'AVK seront coadministrés jusqu'à ce que l'INR atteigne l'intervalle cible, et ce au moins pendant 2 jours. Lors des 2 premiers jours du relais, l'AVK est introduit à posologie initiale standard, puis

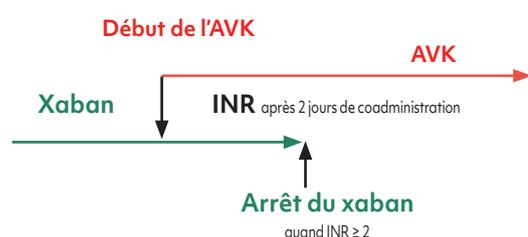


Relais des anticoagulants oraux

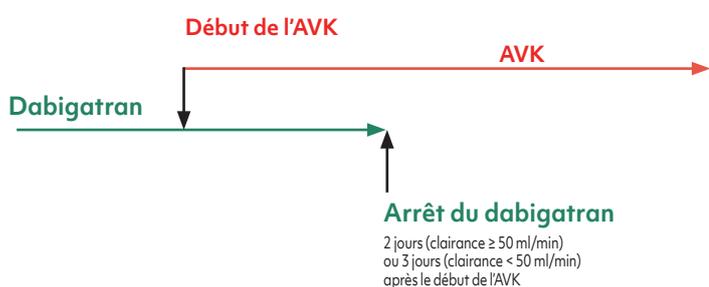
AVK vers AOD



Apixaban ou rivaroxaban vers AVK



Dabigatran vers AVK



Sources : ANSM 2014 et RCP des AOD.

augmenté sur avis médical en fonction de l'INR. L'INR sera mesuré pour la première fois après ces 2 jours (faire le prélèvement d'INR juste avant la prise d'AOD car celui-ci peut perturber la mesure). La coadministration sera poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2, puis l'AOD arrêté sur décision médicale et l'INR recontrôlé 24 heures après l'arrêt de l'AOD.

→ Dabigatran vers AVK

L'initiation du traitement AVK dépend de la fonction rénale du patient :
 - Si la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 50 ml/min : l'AVK sera débuté 3 jours avant l'arrêt du dabigatran (sur décision médicale) et l'INR contrôlé au moins 2 jours après son arrêt.
 - Si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min : l'AVK sera débuté 2 jours avant l'arrêt du dabigatran (sur décision médicale) et l'INR contrôlé au moins 2 jours après son arrêt.

Relais AOD/anticoagulants injectables

Ces relais se font sans chevauchement des deux anticoagulants.

Relais anticoagulant injectable/AOD

Chez les patients traités par HNF en intraveineuse (administration continue d'héparine sodique), l'AOD sera démarré au moment de l'arrêt de l'héparine.

Dans les autres cas (héparine calcique, HBPM, fondaparinux), l'AOD sera initié à l'heure prévue de l'injection de l'anticoagulant (ou 2 heures avant dans le cas du dabigatran ou du rivaroxaban).

Relais AOD/anticoagulant injectable

Le passage d'un AOD à un anticoagulant injectable peut se faire à l'heure prévue de l'administration de l'AOD.

Relais AOD/AOD

Le relais entre deux AOD ne nécessite pas non plus de chevauchement entre les prises. En cas de changement d'une molécule pour une autre (sur décision médicale), le passage d'un AOD à un autre se fait à l'heure prévue de la prise de la molécule remplacée.

Relais AVK/anticoagulants injectables

Relais anticoagulant injectable/AVK

Lors d'un événement thromboembolique ponctuel, le traitement initial repose généralement sur l'usage d'une héparine, dont l'action est immédiate. lorsqu'aucune contre-indication n'existe et que le diagnostic est confirmé, un relais par un AVK est proposé systématiquement, permettant de se passer de la voie parentérale et de limiter le risque de thrombopénie sévère liée aux héparines. Il est préconisé d'introduire l'AVK entre le premier et le deuxième jour de traitement par héparine. L'AVK ayant un délai d'action de 2 à 3 jours, l'héparine est poursuivie pendant au minimum 5 jours et ne sera arrêtée que lorsque deux INR consécutifs seront supérieurs à 2 à 24 heures d'intervalle. Le relais le plus court possible est recommandé. Si le traitement initial est une HNF, le temps de céphaline activé (TCA) sera également surveillé quotidiennement.

Relais AVK/anticoagulant injectable

Lorsque le risque thromboembolique est élevé, un relais préopératoire par une héparine à dose curative est recommandé. Dans ce cas, l'arrêt de l'AVK se fait 4 jours avant l'opération sous surveillance de l'INR. L'héparine est commencée 3 jours avant l'opération et poursuit jusqu'à la veille de l'intervention. Puis le traitement AVK est repris 24 à 48 heures en postopératoire sous couvert, éventuellement, d'une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2.

Conseils aux patients

L'ESSENTIEL

- ✓ Les patients sous anticoagulants oraux doivent disposer d'un carnet de suivi remis par les professionnels de santé et d'une carte à garder sur soi.
- ✓ Les signes d'une hémorragie doivent être connus et les situations qui majorent le risque hémorragique évitées.
- ✓ L'automédication est à proscrire. L'alimentation peut modifier l'efficacité des traitements.
- ✓ L'observance des traitements et le suivi régulier du patient sont des points essentiels.

TENIR UN CARNET

Carnet AVK

- Médecins, pharmaciens ou biologistes doivent remettre au patient un carnet d'information et de suivi des AVK, conçu par l'ANSM et le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) pour prévenir le risque iatrogène des AVK et optimiser le suivi de l'éducation des patients. Il rappelle les règles de bon usage des AVK et donne des conseils d'ordre pratique et alimentaire. Véritable outil de liaison avec les professionnels de santé, il permet également au patient de signaler son traitement aux différents professionnels de santé médicaux et paramédicaux.
- Dans ce carnet, le patient note le nom de son médicament, ses dates d'INR, les résultats, les posologies, mais aussi les événements tels que les oublis de prise d'anticoagulants qui n'ont pu être rattrapés.
- Lors du renouvellement du médicament AVK, le pharmacien peut vérifier que le patient (ou un membre de son entourage) remplit correctement et régulièrement le carnet. Les renouvellements sont aussi l'occasion de vérifier que le patient (ou l'aïdant) connaît l'intervalle cible de l'INR et a bien compris qu'un résultat en dehors de la zone thérapeutique doit être signalé au médecin.
- Le carnet est accessible gratuitement à la commande auprès du Cespharm (cespharm.fr) et téléchargeable sur les sites du Cespharm et de l'ANSM.

Carnet AOD

- Un carnet de suivi AOD est téléchargeable sur gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetA5_carnetA5.pdf.
- Il rappelle au patient les notions importantes pour utiliser correctement son traitement et optimiser l'observance. Le patient peut

en outre y consigner la posologie de son traitement, les éventuels médicaments associés et la survenue d'incident ou d'accident.

ÉVITER LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES ET THROMBOTIQUES

Prévenir les situations à risque de blessure

- Déconseiller la pratique de sports violents (rugby, sports de combat) ou à risque de chutes (comme l'équitation, le ski et le parachutisme).
- Conseiller le port de gants et de protections adéquates pour jardiner et bricoler.

Repérer les signes évocateurs d'un sous-dosage

- Certains signes cliniques faisant suspecter une thrombose, corrélée à un sous-dosage en anticoagulant et donc à une anticoagulation insuffisante, doivent être connus du patient (et de son entourage), tels que : une douleur, une induration ou un œdème du mollet (évoqueurs de TVP), un essoufflement et une douleur thoracique (évoqueurs d'une embolie pulmonaire) ou encore de violents maux de tête, des troubles visuels ou de la parole, une déformation de la bouche (évoqueurs d'un AVC).
- La survenue de tels signes nécessite d'orienter le patient vers une consultation médicale, voire un



Les signes d'hémorragie

Saignements visibles	Saignements occultes
<ul style="list-style-type: none">- Gingivorragies- Epistaxis- Hématomes- Hémorragie conjonctivale- Hématurie (présence de sang dans les urines)- Hémoptysie (crachats sanglants)- Hématémèse (vomissements de sang)- Rectorragies (sang rouge dans les selles)- Melaena (sang noir dans les selles)- Ménorragies (règles anormalement abondantes)- Saignements de plaies continus	<ul style="list-style-type: none">- Fatigue- Dyspnée- Pâleur- Sensation de malaise- Céphalées inhabituelles, ne cédant pas au traitement

appel téléphonique au 15, notamment en cas de suspicion d'embolie pulmonaire ou d'AVC.

Attention à l'automédication

- Du fait des nombreuses interactions impliquant les anticoagulants oraux, déconseiller au patient la pratique de l'automédication.
- En particulier, rappeler au patient de ne pas prendre de sa propre initiative de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et que l'antalgique/antipyrétique de 1^{re} intention est le paracétamol. Les AINS sont en effet non seulement susceptibles d'augmenter le risque hémorragique, mais aussi d'altérer la fonction rénale d'un sujet âgé.

Signaler son traitement

- Rappeler au patient de porter sur lui la « carte de surveillance », mentionnant son traitement anticoagulant, à détacher du carnet de suivi des AVK ou incluse dans la boîte de chaque AOD et destinée à être conservée dans son portefeuille. En cas d'accident ou de malaise sur la voie publique, elle permet de renseigner les secours sur le traitement pris par la victime.
- Eduquer le patient à informer tout professionnel médical et paramédical de son traitement. Il est nécessaire de signaler son traitement avant de subir une intervention chirurgicale ou un acte invasif, afin que le médecin puisse décider de la conduite à tenir et de l'arrêt du traitement. Par ailleurs, les injections intramusculaires et les infiltrations sont contre-indiquées. De même le patient doit alerter son dentiste et son médecin avant de subir une intervention buccodentaire, ou même le pédicure-podologue, en raison du risque hémorragique.

Surveiller le traitement

Afin de prévenir les accidents iatrogènes, le pharmacien doit veiller au bon rythme de la surveillance biologique : fréquence au minimum mensuelle des INR lors d'un traitement par AVK, et surveillance régulière de fonction rénale lors d'un traitement par AOD et renforcée dans un contexte de déshydratation, de fortes chaleurs, d'affections intercurrentes susceptibles d'altérer la fonction rénale, afin de s'assurer que le patient reste éligible au traitement par AOD.

En cas d'accident ou de saignement

- Inciter le patient à prendre contact avec son médecin en cas de blessure, de chute et systématiquement lors de choc sur la tête.
- La survenue de signes cliniques de saignements visibles ou d'hémorragie occulte impose une consultation médicale. En cas d'hémorragie importante, composer le 15 (ligne téléphonique du Service d'aide médicale urgente, le Samu) et signaler le traitement anticoagulant à l'urgentiste.

ALIMENTATION

- Avant tout, l'alimentation d'un patient sous anticoagulant doit être équilibrée. Le jeûne et la dénutrition augmentent l'effet anticoagulant.
- Certains aliments renferment de la vitamine K et peuvent interférer avec l'effet des AVK. Il s'agit principalement des choux, des choux de Bruxelles, des brocolis, des épinards, des asperges, de la laitue, du cresson et du chou-fleur, mais aussi de certains aliments fermentés comme la choucroute et le nato (soja fermenté), ainsi que des abats (foie de veau, notamment). Si ces aliments ne sont pas interdits au patient sous AVK, ils doivent être consommés avec modération et répartis régulièrement dans l'alimentation afin d'éviter des apports massifs et brutaux en vitamine K.
- Le jus de pamplemousse, inhibiteur enzymatique, interfère avec le métabolisme hépatique des anticoagulants oraux, exposant le patient à un risque d'hémorragie. Il convient d'en avertir le patient et de lui déconseiller la consommation de jus de pamplemousse, d'autant qu'il n'existe pas de données précises sur les volumes de jus de pamplemousse à partir desquelles cette interférence alimentaire est significative.
- Le cranberry, l'ail, le boldo et le ginseng potentialisent les effets des AVK.
- De même, certains compléments alimentaires à base d'acide oméga 3 issus d'huile de poisson, ou de glucosamine ont été impliqués dans la survenue d'accidents hémorragiques sous AVK.
- Inversement, les tisanes et compléments alimentaires à base de millepertuis, inducteur enzymatique, peuvent réduire l'effet des AVK et des AOD et exposer le patient à un risque de thrombose. Le cas échéant, la prise de millepertuis qui n'aurait pas été évitée, doit être signalée au médecin.

VOYAGE

- Recommander au patient de conserver sur lui son ordonnance (rédigée en DCI) et sa carte mentionnant son traitement anticoagulant et de penser à emporter une quantité suffisante de médicaments. Répartir le traitement dans plusieurs bagages dont une partie dans le bagage à main de façon à ne pas se trouver sans anticoagulant en cas de perte ou de vol de valise.
- Essayer de conserver au mieux des horaires de prise réguliers.

Les entretiens pharmaceutiques

Les entretiens rémunérés destinés aux patients sous AVK ont été les premiers lancés, en 2013, à la suite de la signature de la convention nationale du 4 avril 2012. En 2016, le dispositif s'est ouvert aux patients sous AOD. Depuis, plusieurs avenants sont venus affiner et simplifier le dispositif. Ces entretiens marquent un tournant dans la pratique officinale et constituent un nouvel axe de rémunération des pharmaciens.

Contexte et objectifs

→ Les traitements anticoagulants oraux sont indispensables pour de multiples pathologies fréquentes, mais ils sont responsables de nombreux accidents iatrogènes qui justifient une mobilisation de tous les professionnels de santé. Les entretiens pharmaceutiques valorisent ainsi l'intervention des pharmaciens avec pour objectifs :

- d'améliorer l'adhésion du patient à son traitement et d'assurer son efficacité,
- de limiter la survenue d'effets indésirables et d'événements iatrogènes.

→ Au sein de l'officine, seuls les pharmaciens, titulaires et adjoints, sont autorisés à mener un entretien pharmaceutique.

Patients ciblés et recrutement

→ Les patients éligibles sont ceux souffrant d'une pathologie chronique et présentant une prescription d'AVK et d'AOD supérieure ou égale à 6 mois.

→ Toute l'équipe officinale peut être impliquée dans le processus de

recrutement des patients. Une brochure d'information disponible sur le site de l'Assurance maladie (ameli.fr) peut-être remise aux patients pour expliquer la démarche et les objectifs du dispositif.

→ L'inclusion est formalisée par la signature d'un bulletin d'adhésion. A cette occasion, le patient désigne le pharmacien qu'il aura choisi pour mener ses entretiens et donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et du prescripteur du traitement son adhésion au dispositif et prenne contact autant que de besoin avec lui.

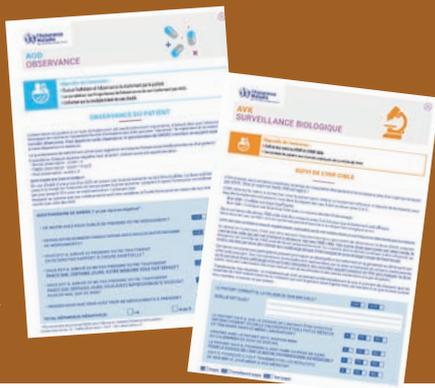
→ Le pharmacien détermine avec le patient la date du premier entretien. Il peut lui remettre une carte de « prise de rendez-vous » où figurent la date et l'heure choisies, ainsi que les éléments à apporter (ordonnances en cours, résultats d'analyse, produits d'automédication, carnets de suivi, etc.).

LES FICHES DE SUIVI

« Seul ce support [les fiches de suivi] doit être utilisé pour réaliser les accompagnements conventionnels et ainsi être éligible à la rémunération associée », indique l'Assurance maladie.

Il appartient au pharmacien de s'approprier les questions à poser et de s'adapter au niveau de compétence du patient et au contenu de l'échange. Lors de chaque entretien, le pharmacien doit évaluer la compréhension des informations qu'il délivre.

Pour chaque notion évoquée, il renseigne si celle-ci est acquise, partiellement acquise ou non acquise par le patient. Les fiches doivent être conservées et tenues à disposition du contrôle médical de l'Assurance maladie en cas de contrôle.



Supports d'accompagnement

→ L'Assurance maladie propose sur son site ameli.fr un guide* pratique et interactif, « **L'accompagnement pharmaceutique** », au format PDF, qui rassemble les fiches de suivi et les bulletins d'adhésion. **Les fiches de suivi** servent de trame d'échanges avec le patient, c'est le fil conducteur des entretiens (initial ou thématiques).

→ Les documents sont proposés dans des versions qui leur permettent de les télécharger et de les compléter de façon informatique.

Préparer les entretiens

Formation

La réalisation d'entretiens pharmaceutiques n'est pas conditionnée à la validation d'une formation obligatoire. Cependant, l'avenant indique que le pharmacien qui souhaite mettre en place un accompagnement des patients sous anticoagulants oraux s'engage à se former et à actualiser ses connaissances.

Organisation des séances

Il est préférable de proposer les entretiens uniquement sur rendez-vous. La réalisation d'une séance ne doit pas intervenir au détriment des services de l'officine. Il convient pour cela d'organiser l'emploi du temps de l'équipe, afin de permettre au pharmacien d'être totalement libre durant l'entretien.

Aménagement

L'entretien se déroule dans un espace de confidentialité où le pharmacien peut recevoir isolément les patients. Il doit, dans la limite du possible, avoir accès à un ordinateur et à un lecteur de carte Vitale afin d'échanger sur leurs traitements.

Durée de l'entretien

→ La durée des séances d'entretien pharmaceutique n'est pas déterminée dans la convention ni précisée par les syndicats ou l'Assurance maladie. Il est cependant nécessaire, pour l'organisation de l'officine, de définir une méthodologie permettant un échange productif avec le patient tout en maîtrisant la durée de l'entretien.

→ Il peut ainsi être utile :

- de remplir à l'avance la fiche de suivi avec les informations connues ;
- d'imprimer les documents utiles à remettre au patient (plan de prise, brochure d'information, etc.).

Déroulé des entretiens

→ L'accompagnement débute, la première année, par un entretien d'évaluation qui permet d'identifier les besoins du patient et ainsi de programmer au moins deux entretiens thématiques dont les thèmes porteront, selon le cas, sur **la surveillance biologique du traitement, l'observance, les effets de celui-ci ou la vie quotidienne et l'alimentation**. Les années suivantes, au moins deux entretiens thématiques doivent être menés.

→ Le degré de suivi et la durée de l'accompagnement sont laissés à l'appréciation du pharmacien en fonction des besoins du patient identifiés.

→ Chaque entretien thématique s'achève par une partie « Conclusion » rassemblant les principales informations qui ressortent de l'échange et le niveau de connaissance du patient sur la thématique abordée. Elle permet également de noter si un échange a eu lieu avec le médecin du patient.

1 - Evaluation

L'entretien d'évaluation est indispensable pour estimer l'adhésion du patient à son traitement et ainsi définir ses besoins d'accompagnement. Pour cela, il est demandé de :

- recueillir les informations générales sur le patient, ses traitements et ses habitudes de vie,
- évaluer l'appropriation du traitement et son observance (11 items à compléter dans la fiche de suivi).

2 - Observance

L'adhésion thérapeutique du patient est évaluée par six questions simples. Deux questions complémentaires permettent de vérifier que le patient est bien sensibilisé à l'importance de l'observance et des risques encourus, ainsi qu'à la conduite à tenir en cas d'oubli de prise.

3 - Surveillance biologique

Cet entretien a pour objectifs, pour les patients sous AOD, d'informer sur l'importance du suivi biologique du traitement (fonction rénale et dosage de l'hémoglobine) et de la surveillance de l'apparition de signes d'alerte, avec cinq items à compléter. Pour les patients sous AVK, l'entretien est entièrement axé sur la compréhension de l'INR, avec neuf items.

4 - Effet du traitement

Le questionnaire se compose de 12 items qui permettent de s'assurer que le patient a compris le mode d'action du traitement, connaît les signes évocateurs d'un mauvais dosage, sait repérer les interactions médicamenteuses et connaît les contre-indications liées à son traitement anticoagulant.

5 - Vie quotidienne et alimentation

Cet entretien, en sept ou huit items, permet de revoir avec le patient les précautions liées à la prise du traitement anticoagulant (suivi du poids, information des professionnels de santé, prévention du risque hémorragique) et la vigilance à avoir sur l'alimentation et les compléments alimentaires.

Rémunération

Quel est le montant de la rémunération ?

→ Pour la première année, la rémunération est fixée à 50 € par patient ayant suivi, en plus de l'entretien d'évaluation, au moins deux séances thématiques. Pour les années suivantes, la rémunération est fixée à 30 € par an pour au moins deux entretiens thématiques. Pour les départements d'outre-mer, cette rémunération est de 52,50 € la première année et de 31,50 € les années suivantes.

→ En cas de décès du patient, le pharmacien est éligible à la rémunération s'il réalise la première année un entretien d'adhésion et un entretien thématique. Les années suivantes, il faut au moins un entretien pour être rémunéré.

→ La rémunération des accompagnements est exonérée de TVA.

Les codes actes

L'avenant 21 signé le 29 juillet 2020 met en place une rémunération à l'acte pour les entretiens pharmaceutiques. Le paiement est effectif sous 5 jours.

En pratique :

- Nouvelle adhésion : le code traceur « TAC » fixe le démarrage de l'accompagnement.
- Première année d'accompagnement : à la fin de la séquence annuelle d'accompagnement, le pharmacien facturera le code AKI (« accompagnement AVK initial ») ou AOI (« accompagnement AOD initial ») qui sont utilisables jusqu'à 12 mois après l'utilisation du code TAC.
- Les années suivantes : les codes AKS (« accompagnement AVK années suivantes ») et AOS (« accompagnement AOD années suivantes ») permettent de facturer les entretiens 12 mois après le code AKI ou AOI, puis chaque année, tous les 12 mois glissants.

* Le guide est téléchargeable dans l'espace « Pharmaciens », puis aux onglets « Votre exercice professionnel », « Service aux patients », « Accompagnement pharmaceutique des patients chroniques ».

MÉMENTO

des entretiens pharmaceutiques des patients sous anticoagulants oraux

Pour qui ?

Patient adulte présentant une prescription d'antivitamine K (AVK) et d'anticoagulants oraux directs (AOD) supérieure ou égale à 6 mois.

Par qui ?

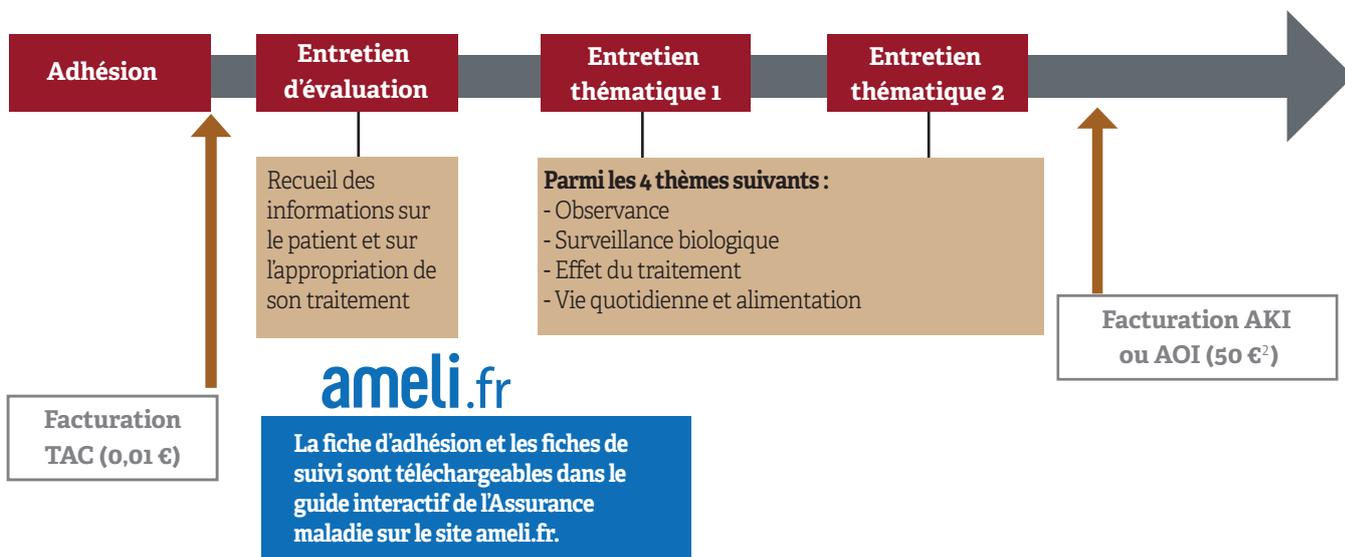
Pharmaciens, titulaires et adjoints, inscrits à l'Ordre.

Quel tarif ?

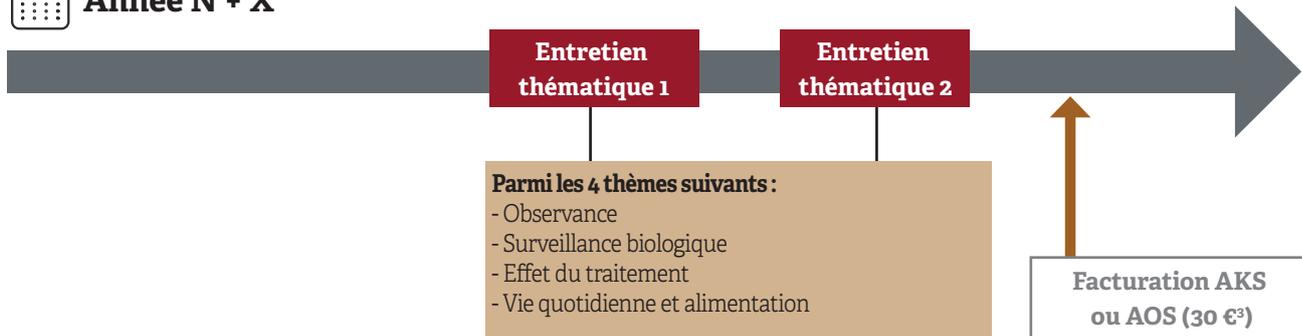
Les codes actes **AKI** et **AKS** concernent l'accompagnement des patients sous AVK.
Les codes actes **AOI** et **AOS** concernent l'accompagnement des patients sous AOD.



Année de référence N (glissante¹)*



Année N + X*



* Hors cas particuliers (décès).

¹ La première année de référence (N) débute à la date d'adhésion et se termine à sa date d'anniversaire.

² Le tarif applicable dans les départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer (Drom-COM) est de 52,50 €.

³ Le tarif applicable dans les Drom-COM est de 31,50 €.

TÉLÉSOIN

Un arrêté publié le 19 mai 2019 autorise la réalisation à distance par télésoin des entretiens pharmaceutiques durant la période d'état d'urgence sanitaire. La seule condition est que le premier entretien ait lieu en présence du patient. Les suivants peuvent

ensuite se tenir à distance. Les entretiens sont réalisés par vidéotransmission (ordinateur, smartphone ou tablette équipés d'une webcam). Les honoraires sont facturés de la même façon que pour les entretiens présentiels.