

Année : 2021

Thèse N°: 99

LES ANTICOAGULANTS ORaux DIRECTS (AOD)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Badon MANGARA

Né le 30 Septembre 1994 à Bamako

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Antivitamine k; Dabigatran; Rivaroxaban; Apixaban ; Entretien pharmaceutique

Membres du Jury :

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Monsieur Ilyasse ASFALOU

Professeur de Cardiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا
أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا

سورة الإسراء: الآية: 85

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Avachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

*Enseignant militaire

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurochirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neurochirurgie **Directeur Hôp. Des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

*Enseignant militaire

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neurochirurgie

*Enseignant militaire

Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUADI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUALI Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQI Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

 Toxicologie

 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

*Enseignant militaire

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*Enseignant militaire

NOVEMBRE 2019

| | |
|---------------------------------|---|
| Pr. AATIF Taoufiq* | Néphrologie |
| Pr. ACHBOUK Abdelhafid * | Chirurgie réparatrice et plastique |
| Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid | Radiothérapie |
| Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah* | Gynécologie-Obstétrique |
| Pr. BASSIR RIDA ALLAH | Anatomie |
| Pr. BOUATTAR TARIK | Néphrologie |
| Pr. BOUFETTAL MONSEF | Anatomie |
| Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed * | Chirurgie-Générale |
| Pr. BOUZELMAT HICHAM * | Cardiologie |
| Pr. BOUKHRIS JALAL * | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. CHAFRY BOUCHAIB * | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. CHAHDI HAFSA* | Anatomie pathologique |
| Pr. CHERIF EL ASRI ABAD * | Neuro-chirurgie |
| Pr. DAMIRI AMAL * | Anatomie Pathologique |
| Pr. DOGHMI NAWFAL* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR | Pharmacie-Galénique |
| Pr. EL ANNAZ HICHAM* | Virologie |
| Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI* | Gynécologie-Obstétrique |
| Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN * | Chirurgie Générale |
| Pr. EL KAOUI HAKIM * | Chirurgie Générale |
| Pr. EL WALI ABDERRAHMAN* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EN-NAFAA ISSAM * | Radiologie |
| Pr. HAMAMA JALAL * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB* | O.R.L |
| Pr. HJIRA NAOUFAL * | Dermatologie |
| Pr. JIRA MOHAMED * | Médecine interne |
| Pr. JNIENE ASMAA | Physiologie |
| Pr. LARAQUI HICHAM * | Chirurgie-Générale |
| Pr. MAHFOUD TARIK * | Oncologie Médicale |
| Pr. MEZIANE MOHAMMED * | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES * | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. MOUZARI YASSINE * | Ophtalmologie |
| Pr. NAOUI HAFIDA * | Parasitologie-Mycologie |
| Pr. OBTEL MAJDOULINE | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. OURRAI ABDELHAKIM * | Pédiatrie |
| Pr. SAQUAB RACHIDA * | Radiologie |
| Pr. SBITTI YASSIR * | Oncologie Médicale |
| Pr. ZADDOUG OMAR* | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. ZIDOUH SAAD * | Anesthésie-Réanimation |

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

| | |
|--------------------------------|---|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie-chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'ammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr .BARKIYOU Malika | Histologie-Embryologie |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire/Biotechnologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. RIDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |

PROFESSEURS HABILITES :

| | |
|---------------------------------|---------------------------|
| Pr .BENZEID Hanane | Chimie |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie |
| Pr .DOUKKALI Anass | Chimie Analytique |
| Pr .EL JASTIMI Jamila | Chimie |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Histologie-Embryologie |
| Pr.LYAHYAI Jaber | Génétique |
| Pr. OUADGHIRI Mouna | Microbiologie et Biologie |
| Pr. RAMLI Youssef | Chimie |
| Pr. SERRAGUI Samira | Pharmacologie |
| Pr. TAZI Ahnini | Génétique |
| Pr. YAGOUBI Maamar | Eau, Environnement |

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

A ma chère Mère Kadiatou Sissofo

Aucune dédicace ne sera à la hauteur de mon respect, mon amour éternel et ma considération de votre sacrifice pour mon éducation et mon bonheur.

Merci pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez donné depuis ma tendre enfance, et j'espère que vos bénédictions seront toujours avec moi.

Que ce travail modeste soit l'accomplissement de vos souhaits tant énoncés, le fruit de vos infinis dévouements. Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A la Mémoire de mon Père Colonel Major Mağan Mangara

Ce travail est dédié à mon père, décédé trop tôt, il m'a tout le temps encouragé et donné de la motivation dans mes études.

J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un fils qui a toujours prié pour le salut de son âme.

Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !

A ma Tante Mariam Sakiliba,

Une pensée spéciale à elle, qui m'a toujours accompagné avec ses prières et encouragements ; à travers ce travail, je lui transmets mon grand amour et lui souhaite une longue vie pleine de santé et de bonheur.

A la Famille MANGARA

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et vos encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Je prie le Tout Puissant Dieu qu'il vous garde et qu'il vous accorde santé et bonheur.

A mes frères,

Votre compréhension, vos encouragements et votre sens de l'humour dans les moments difficiles m'ont toujours motivé ; je sais que vous serez toujours les frères sur lesquels je peux compter.

A ma belle-sœur Mariam Kamissoko,

Tu as toujours été là pour moi quand j'en avais besoin. Sache que tu occupes une place spéciale dans mon cœur...

A mes ami(e)s Dr Coulibaly Sidy, Dr Sessouma Abou, Dr Fataou Saley Younoussa, Dr Enock Alkali Solomon, Mr Albert Nampo Dembélé, Mr Idrissa Alassane Touré, Mr Yachir Ben Sawadogo, Mr Togola Salif, Mr Bourama Traoré, Mlle Alimatou Keita et Mlle Aïssata Ibrahim Frantao, Je ne trouve pas de mots appropriés et sincères pour exprimer mes sentiments pour vous et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, des sœurs et des ami(e)s sur qui je peux compter. Comme preuve de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tout le temps que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie saine et heureuse.

Je souhaite enfin exprimer ma reconnaissance à mes ami(e)s de la faculté de Médecine et de Pharmacie, pour leur soutien dans les moments difficiles, et pour les bons moments passés durant toutes ces années, pendant les cours mais aussi en dehors de la faculté.



Remerciements

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique, Faculté de Médecine et de

Pharmacie, Rabat

Je tiens à vous remercier pour l'orientation, la confiance, et la disponibilité qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené à bon port ;

Veillez trouver dans ce travail un hommage à votre haute personnalité.

J'ai eu la chance et le privilège de travailler à vos côtés, de profiter de votre culture, ainsi que vos qualités humaines et intellectuelles qui vous valent respect et admiration.

Qu'il me soit permis, cher Maître, de vous formuler pleinement ma reconnaissance et mon estime.

A notre maître et Directeur De Thèse

Monsieur Yassir Bousliman

Professeur de Toxicologie, Faculté de Médecine et de

Pharmacie, Rabat

Merci de m'avoir honoré en me confiant ce travail. Merci pour l'aide que vous m'avez apporté, pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Nous garderons de vous des souvenirs d'un professeur distingué par votre humilité, votre sérieux, et votre raisonnable dans l'exercice de votre profession.

Je vous prie d'accepter, cher professeur, à travers ce travail, l'expression de mon plus profond respect.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur Ilyasse ASFALOU

Professeur de Cardiologie, Faculté de Médecine et de

Pharmacie, Rabat

*Ce fut un énorme honneur d'avoir accepté d'approuver mon travail, vous m'avez accueilli
avec amabilité et je vous en suis reconnaissant.*

Je voudrais vous remercier de nous avoir accordé votre temps précieux.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur BOUATIA Mustapha

Professeur de chimie analytique, Faculté de Médecine et de

Pharmacie, Rabat

*Je suis très touchée par la confiance et l'honneur que vous m'avez accordé concernant
l'accord de juger ce travail.*

Vous représentez une source d'inspiration, du fait de vos compétences et votre dynamisme.

Je voudrais vous remercier de nous avoir accordé votre temps précieux.

*A tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et
de la faculté des Sciences et Techniques d'Errachidia,*

*Cette thèse est le fruit de plusieurs années d'études et de sacrifices, je ne saurais oublier dans
mes remerciements l'ensemble de mes professeurs et maîtres qui ont contribué de près ou de
loin à ma formation et à l'élaboration de ce travail.*

*A toute l'équipe de la pharmacie Napoli et plus spécialement au Dr Abdelghani
BAKHACHE.*

*Je vous remercie sincèrement de m'avoir reçu au sein de votre officine pour mon stage de fin
d'étude, et de m'avoir enseigné la profession de pharmacien.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|----------------|---|
| AAS | : acide acétylsalicylique |
| AMM | : Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSM | : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| AOD | : Anticoagulants Oraux Directs aussi appelé (NACO : Nouveau Anticoagulants Oraux) |
| ASC | : Aire Sous la Courbe |
| ASMR | : Amélioration du Service Médicale Rendu |
| AVC | : Accident Vasculaire Cérébral |
| AVK | : Antivitamine K |
| BNPV | : Base Nationale de Pharmacovigilance |
| Clcr | : Clairance à la créatinine selon Cockcroft |
| CSP | : Code de la Santé Publique |
| CYP 450 | : Cytochrome P 450 |
| ECT | : Temps d'écarine |
| EI | : Effet Indésirable |
| EIM | : Evènement Indésirable Médicamenteux |
| EM | : Erreurs Médicamenteuses |
| EMA | : European Medicines Agency ou Agence Européenne du Médicament |
| EP | : Embolie Pulmonaire |
| ES | : Embolie Systémique |
| ESC | : European Society of Cardiology ou Société Européenne de Cardiologie |
| ETEV | : Evènements Thromboemboliques Veineux |
| ETP | : Education Thérapeutique Patient |

| | |
|-------------|--|
| FA | : Fibrillation Auriculaire |
| FANV | : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire |
| GEHT | : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose |
| GIHP | : Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire |
| HAS | : Haute Autorité de Santé |
| IGAS | : Inspection Générales des Affaires Sociales |
| P-gp | : Glycoprotéine P |
| PTG | : Prothèse Totale de Genou |
| PTH | : Prothèse Totale de Hanche |
| RCP | : Résumé Caractéristique Produit |
| SFPC | : Société Française de Pharmacie Clinique |
| TCA | : Temps de Céphaline Activé |
| TP | : Taux de Prothrombine |
| TQ | : Temps de Quick |
| TT | : Temps de Thrombine |
| TVP | : Thromboses Veineuses Profondes |
| UNPF | : Union Nationale des Pharmacies de France. |
| USPO | : Union Syndicale Pharmaciens d'Officine |



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Structure chimique de la fluindione..... | 6 |
| Figure 2 : Structure chimique de la warfarine..... | 7 |
| Figure 3 : Structure chimique de l'acénocoumarol..... | 7 |
| Figure 4 : Structure chimique de la vitamine K1 | 9 |
| Figure 5 : Mécanisme d'action des AVK..... | 10 |
| Figure 6 : Structure chimique du Dabigatran | 12 |
| Figure 7 : Structure chimique du Rivaroxaban | 13 |
| Figure 8 : Structure chimique de l'Apixaban | 13 |
| Figure 9 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants..... | 14 |
| Figure 10 : Relation entre les effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables..... | 41 |
| Figure 11 : Répartition des effets indésirables par Système- organe classe de Pradaxa | 59 |
| Figure 12 : Répartition des effets indésirables par Système- organe classe de Xarelto | 61 |
| Figure 13 : Entretien d'évaluation et thématique des AOD | 83 |
| Figure 14 : Tableau de synthèse l'entretien..... | 85 |
| Figure 15 : Questionnaire sur le principe du traitement..... | 86 |
| Figure 16 : Livret d'information patient : carnet-conseils | 101 |
| Figure 17 : Carte d'anticoagulation orale | 102 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|------------------------------------|
| Tableau 1 : Les antivitamines K disponibles au Maroc et hors Maroc. | 8 |
| Tableau 2 : Principales caractéristiques des AVK | 10 |
| Tableau 3 : Les anticoagulants oraux directs disponibles au Maroc et en France..... | 13 |
| Tableau 4 : Caractéristiques pharmacologiques des antithrombotiques oraux. CI : contre-indication | 18 |
| Tableau 5 : la conduite à tenir en fonction de l'AOD et du degré de l'insuffisance rénale..... | 24 |
| Tableau 6 : Tableau récapitulatif des populations distinctives..... | 26 |
| Tableau 7 : Effet du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban sur les tests de coagulation[14] | Erreur ! Signet non défini. |
| Tableau 8 : Posologies usuelles et adaptées aux situations à risque des anticoagulants oraux directs. | 34 |
| Tableau 9 : Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée. | 36 |
| Tableau 10 : Contre-indications communes à tous les AOD..... | 36 |
| Tableau 11 : Les risques non hémorragique avec les AOD | 46 |
| Tableau 12 : Interactions médicamenteuses communes à tous les AOD | 50 |
| Tableau 13 : Déterminants de l'adhésion du patient au traitement et leur impact. | 54 |



Sommaire

| | |
|---|----|
| Introduction | 1 |
| Synthèse bibliographique | 4 |
| 1. Les anticoagulants oraux | 5 |
| 1.1. Les antivitamines K (AVK) | 5 |
| 1.1.1. Histoires et utilisations actuelles | 5 |
| 1.1.2. Présentation des spécialités | 6 |
| 1.1.3. Mode d'action | 8 |
| 1.1.4. Principales caractéristiques des AVK | 10 |
| 1.1.5. Inconvénients des AVK | 11 |
| 1.2. Les anticoagulants oraux directs : AOD | 11 |
| 1.2.1. Histoire | 11 |
| 1.2.2. Présentation des spécialités | 12 |
| 1.2.3. Mode d'action | 14 |
| 1.2.4. Intérêts des anticoagulants oraux directs | 15 |
| 1.2.5. Pharmacologie des AOD | 18 |
| 1.2.5.1. Pharmacocinétique :[19] | 18 |
| 1.2.5.2. Action des AOD sur les marqueurs biologiques de la coagulation | 26 |
| 1.2.5.3. Surveillance des AOD | 30 |
| 1.2.6. Le résumé des caractéristiques des produits (RCP) | 32 |
| 1.2.6.1. Evaluation par l'ANSM | 32 |
| 1.2.6.2. Indication et posologie | 32 |
| 1.2.6.3. Contre-indications des AOD | 38 |
| 2. Les problématiques des AOD | 40 |
| 2.1. Le risque iatrogène | 40 |
| 2.1.1. Définition d'une iatrogénie médicamenteuse : | 40 |
| 2.1.1.1. Effets indésirables d'un médicament (EI) | 41 |
| 2.1.1.2. Erreurs médicamenteuses (EM) | 42 |
| 2.1.1.3. Evènement indésirable médicamenteux (EIM) | 43 |
| 2.1.2. Effets indésirables avec les AOD | 43 |

| | |
|---|----|
| 2.1.2.1. Risque hémorragique[2, 13] | 43 |
| 2.1.2.2. Risque non hémorragique[2] | 46 |
| 2.1.3. Interactions médicamenteuses | 47 |
| 2.1.3.1. Définition | 47 |
| 2.2. Observance | 51 |
| 2.2.1. Définition de l'observance..... | 53 |
| 2.2.2. Evaluation de l'observance[60] | 55 |
| 2.2.3. Observance avec les AOD | 56 |
| 2.3. Pharmacovigilance | 57 |
| 2.3.1. Notification de cas d'effets indésirables..... | 57 |
| 2.3.1.1. Suivi de pharmacovigilance du Pradaxa® Cas de France : | 57 |
| 2.3.1.2. Suivi de pharmacovigilance du Xarelto®[64] Cas de France : | 60 |
| 2.3.1.3. Suivi de pharmacovigilance de l'Eliquis®[65] Cas de France : | 64 |
| 2.3.2. Les erreurs et risques d'erreurs avec les AOD[66]..... | 66 |
| 2.4. Plan d'action AOD préconisé par l'ANSM[13, 66] | 67 |
| 3. Nouvelles missions du pharmacien : les entretiens patients..... | 69 |
| 3.1. Evolution des missions du pharmacien d'officine | 69 |
| 3.2. Rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique[68] | 69 |
| 3.3. Education thérapeutique du patient (ETP) : | 72 |
| 3.3.1. Historique : | 72 |
| 3.3.2. Définition :..... | 73 |
| 3.3.3. Fonctionnement : | 73 |
| 3.3.4. Différenciation entre information et éducation : | 74 |
| 3.3.5. À qui proposer une éducation thérapeutique ?[71]..... | 74 |
| 3.3.6. Les acquis nécessaires aux professionnels de santé :[72]..... | 75 |
| 3.3.7. La pratique de l'éducation thérapeutique des patients traités par AOD : | 75 |
| 3.4. Les entretiens patients[75]..... | 76 |
| 4. Problématique et objectifs des entretiens patients..... | 80 |
| 4.1. Les outils élaborés pour les entretiens..... | 81 |
| 4.1.1. Différence entre entretien pharmaceutique et éducation thérapeutique (ETP) : | 81 |

| | |
|---|-----|
| 4.1.2. Référentiel Français : les supports existants | 81 |
| 4.1.3. Les outils utilisés pour les entretiens des AOD..... | 82 |
| 4.1.3.1. La fiche de suivi des patients AOD[78, 79] | 82 |
| 4.1.3.2. Le guide d'accompagnement du patient sous anticoagulants directs : | 98 |
| 4.1.3.3. Le livret d'information des patients et carte d'anticoagulation | 100 |
| Conclusion | 103 |
| Résumés | 106 |
| Bibliographie | 110 |



Introduction

Les médicaments fondamentaux pour la prophylaxie et le traitement de la pathologie thromboembolique sont les anticoagulants oraux. Ils comportent les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD).

Depuis 2009, des anticoagulants oraux directs ont été commercialisés et ils représentent une nouvelle classe d'anticoagulants oraux. Comme l'anti-vitamine K (AVK), qui est la référence des anticoagulants oraux depuis plus de 60 ans, l'AOD possède un mécanisme d'action ciblé : les inhibiteurs du facteur X activé (Anti-Xa : Rivaroxaban-Xarelto®- et Apixaban-Eliquis®) ou les inhibiteurs de la thrombine (médicament anti-IIa : Pradaxa®-dabigatran). Ces AOD sont aussi dénommés NACO (Nouveaux Anticoagulant Oraux), selon leur indication, ils sont une alternative aux AVK.

Leur emploi est associé, comme dans le cas de tous les anticoagulants, à un risque principal qui est l'hémorragie. Dans certains cas : poly pathologies, insuffisance rénale, faible poids, patients âgés, interactions médicamenteuses, insuffisance hépatique, risque de saignement, cette iatrogénicité reliée à leur mode d'action pharmacologique, peut être doublé.

Pendant longtemps, le traitement antithrombotique s'est limité aux antagonistes de la vitamine K (AVK) et à l'héparine. La surveillance des patients recevant un traitement par AVK est généralement limitée. En effet, elle nécessite d'ajuster la dose en fonction des résultats biologiques et fait l'objet de nombreuses interactions médicament-aliment potentielles. De plus, le traitement par AVK est associé à un risque iatrogène élevé en raison de son accident hémorragique.

Contrairement aux AVK, les AOD sont des nouvelles molécules développées il y a quelques années. Leurs effets directs sur les facteurs de coagulation et leur cinétique prévisible ne nécessitent plus un suivi biologique régulier. Il y a également moins d'interactions médicamenteuses et aucune interaction alimentaire, ce qui rend leur utilisation moins restrictive. Cependant, comme tous les anticoagulants, ces nouvelles molécules font que le risque hémorragique reste difficile à contrôler.

En officine, les pharmaciens découvrent par la suite ces nouveaux anticoagulants et leurs subtiles utilisations. Des indications différentes, des dosages différents et des mesures préventives utilisées dans les groupes à haut risque rendent leur diffusion difficile. Pour ces

raisons, il existe un risque d'abus. Les conséquences peuvent être catastrophiques, conduisant parfois à des invalidités ou à des accidents hémorragiques mortels. Une prise en charge et une éducation thérapeutique adaptée à chaque patient doivent permettre le bon usage de ces nouvelles molécules.

Cette thèse tente d'évaluer les connaissances des pharmaciens dans la délivrance de ces nouvelles molécules anticoagulantes (sur les 3 molécules commercialisées en 2013), notamment dans des situations cliniques spécifiques.

Cette thèse s'articulera autour des points suivants : Après une synthèse bibliographique sur les anticoagulants oraux, nous aborderons les problématiques liées aux AOD, les nouvelles missions assignées au pharmacien, ensuite nous conclurons par les problématiques et objectifs liés à l'entretien des patients.



Synthèse bibliographique

1. Les anticoagulants oraux

Aux différents niveaux de la cascade de coagulation, les anticoagulants opèrent en empêchant la formation de fibrine insoluble. Ils conviennent à la prophylaxie et au traitement des affections thromboemboliques.

Les AVK et les héparines (HNF, HBPM) sont des médicaments anti-thrombotiques. Depuis plusieurs années, ils sont utilisés et leur efficacité a été amplement prouvée. Nous traiterons que des anticoagulants oraux.

1.1. Les antivitamines K (AVK)

Depuis des lustres les AVK sont les anticoagulants oraux traditionnels, ils bloquent librement la cascade de la coagulation.

1.1.1. Histoires et utilisations actuelles

Les antivitamines K ont été découverts en raison de leurs effets indésirables. Tout a commencé dans les années 1920 lorsqu'une maladie intestinale hémorragique a été décrite, survenant chez des veaux ayant ingéré du mélilot pourri devenu moisi. En 1939, Link associe la présence de DICOUMAROL (molécule anticoagulante responsable de saignements) dans le mélilot endommagé à la survenue de maladies hémorragiques chez les bovins. Il a également souligné que le DICOUMAROL présent dans le mélilot endommagé a été transformé à partir de la COUMARINE naturelle (une substance contenue dans la plante) dans le mélilot. En 1940, le DICOUMAROL (précurseur des Anti Vitamine K (AVK)), a pu être synthétisé. Pour la première fois en pathologie humaine, il sera utilisé pour traiter la Thrombose Veineuse Profonde (TVP) ; les premiers essais étant publiés en 1948.[1]

Cette molécule a été découverte accidentellement, il est fort de reconnaître qu'en ce moment, si elle devint inévitable dans l'exercice médical (dans la prophylaxie et le traitement des affections thromboemboliques artériels et veineux), son intraitabilité entraînera morbidité et mortalité.

Bien que toutes les précautions aient été prises pour limiter le surdosage et le sous dosage (responsables des évènements hémorragiques de gravité différente et des évènements

thromboemboliques récurrents, des études ont montré que près de 80 ans après la mise sur le marché initial, AVK continue d'affréter des accidents iatrogènes graves pouvant entraîner la mort.

1.1.2. Présentation des spécialités

Les anticoagulants par voie orale les plus courants et les plus anciens sont les **antivitamines K ou AVK**. Ces médicaments agissent en bloquant partiellement l'activité de la vitamine K, une vitamine indispensable à la coagulation du sang. Ils sont utilisés dans le traitement ou la prévention d'un accident thromboembolique (l'obstruction d'une veine par un caillot), lorsqu'un traitement anticoagulant est nécessaire pour une longue durée, voire pour toute la vie.

De façon générale, on a deux types d'antivitamines K, les dérivés de l'indanedione (la fluindione), et les dérivés coumariniques (l'acénocoumarol et la warfarine).

En France, deux types d'antivitamines K sont commercialisés sous forme orale, avec de différents dosages.[2]

Les dérivés de l'indanedione

Le seul représentant est la fluindione.

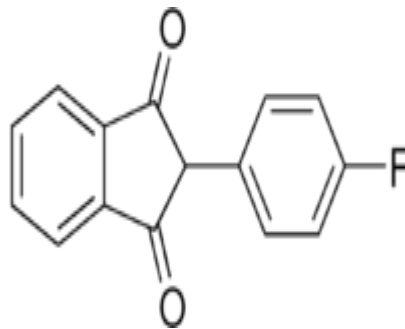


Figure 1 : Structure chimique de la fluindione.[3]

Les dérivés coumariniques

Ils sont la warfarine et l'acénocoumarol.

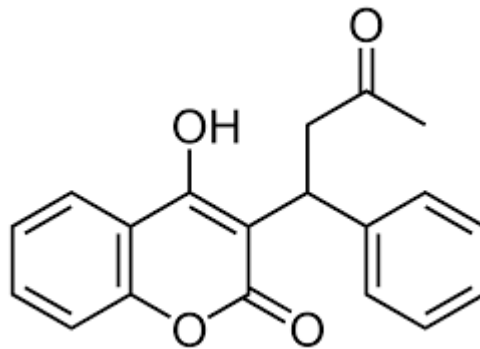


Figure 2 : Structure chimique de la warfarine.[4]

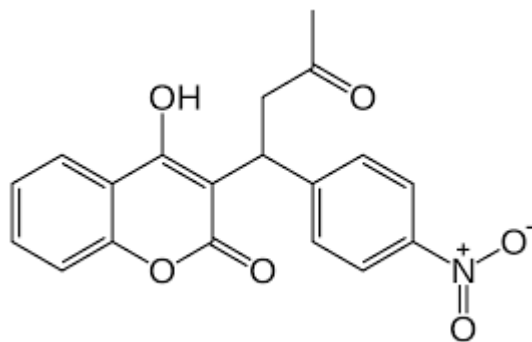


Figure 3 : Structure chimique de l'acénocoumarol.[5]

La seule molécule disponible au Maroc est l'acénocoumarol, commercialisée sous le nom de « Sintrom® », avec un seul dosage de 4mg.

La disponibilité des molécules au Maroc et en France :

Tableau 1 : Les antivitamines K disponibles au Maroc et hors Maroc.

| Famille Pharmacologique | Dénomination Commune Internationale (DCI) | Nom Commercial | Dosage | Présentation | Disponibilité Au Maroc |
|--------------------------|---|----------------|--------|-------------------------|------------------------|
| Dérives Coumariniques | Acénocoumarol | Sintrom® | 4mg | Cp blanc quadri sécable | Disponible |
| | | Minisintrom® | 1mg | Cp blanc sécable | Non disponible |
| | Warfarine | Coumandine® | 5mg | Cp blanc sécable | Non Disponible |
| | | Coumandine® | 2mg | Cp rose sécable | Non Disponible |
| Dérivés de L'indanedione | Fluindione | Préviscan® | 20mg | Cp quadri sécable | Non Disponible |

1.1.3. Mode d'action

a. La coagulation

La cascade de la coagulation

Le processus physiologique de l'hémostase est déclenché par le développement d'une rupture vasculaire. Il vise à colmater et colmater les fuites sanguines à travers deux étapes différentes mais complexes et inters dépendants : Principalement l'hémostase primaire et la coagulation plasmatique. Nous nous intéressons absolument à ce dernier.

En bref, douze facteurs de coagulation et inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont synthétisés dans les cellules hépatiques. Nous nous intéressons particulièrement à six de ces facteurs, dits vitamine K dépendants (protéines C et S et facteurs II, VII, IX, X).[6]

b. Rôle de la vitamine K

Les vitamines K ont un mécanisme d'action très similaire et peuvent être utilisées comme cofacteur pour le gamma glutamyl carboxylase, qui est une enzyme impliquée dans la

carboxylation de nombreux résidus glutamate. Les vitamines sont essentielles à l'activité biologique de ces protéines appelées « gla » protéines car leur gamma carboxylation permet à ces molécules de s'appuyer sur des ponts calciques et de remplir leurs fonctions.[7]

Une fois absorbée ou synthétisée par la flore intestinale, la vitamine atteint les cellules du foie, où elle subit une réaction redox dans les microsomes. Une fois réduite, elle sera capable d'activer les facteurs dépendants de la vitamine K via le mécanisme de carboxylation. La vitamine K est une vitamine liposoluble, il existe 3 types (K1, K2, K3).

Cette activation se fait en cascade, facteur après facteur.[8]

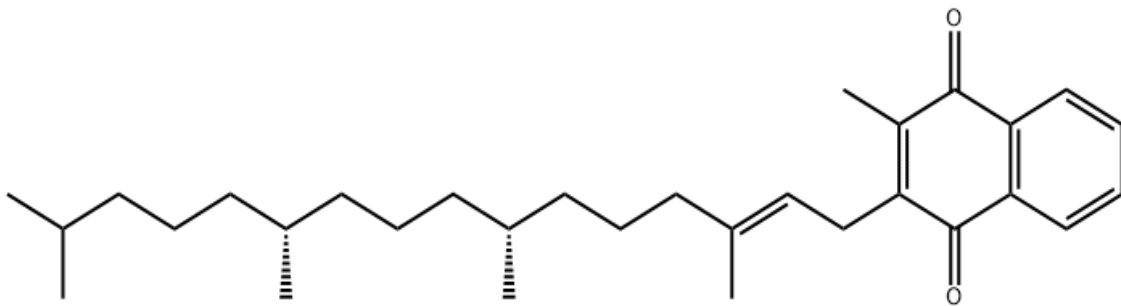


Figure 4 : Structure chimique de la vitamine K1[9]

c. Mécanisme d'action des AVK

Contrairement aux agents antiplaquettaires qui agissent préférentiellement sur les artères, les AVK sont des anticoagulants particulièrement efficaces au niveau veineux.

Les AVK bloquent indirectement la cascade de la coagulation en entrant en compétition avec la vitamine K.

En effet, en inhibant l'époxyde réductase (enzyme impliquée dans l'activité de la vitamine K, qui est pré-absorbée par la muqueuse intestinale), ces molécules empêchent certains facteurs pro-coagulants vitamine K dépendants (II, VII, IX, et X). Les anticoagulants à effet retardé et prolongé, sont les antivitamines K.[10]

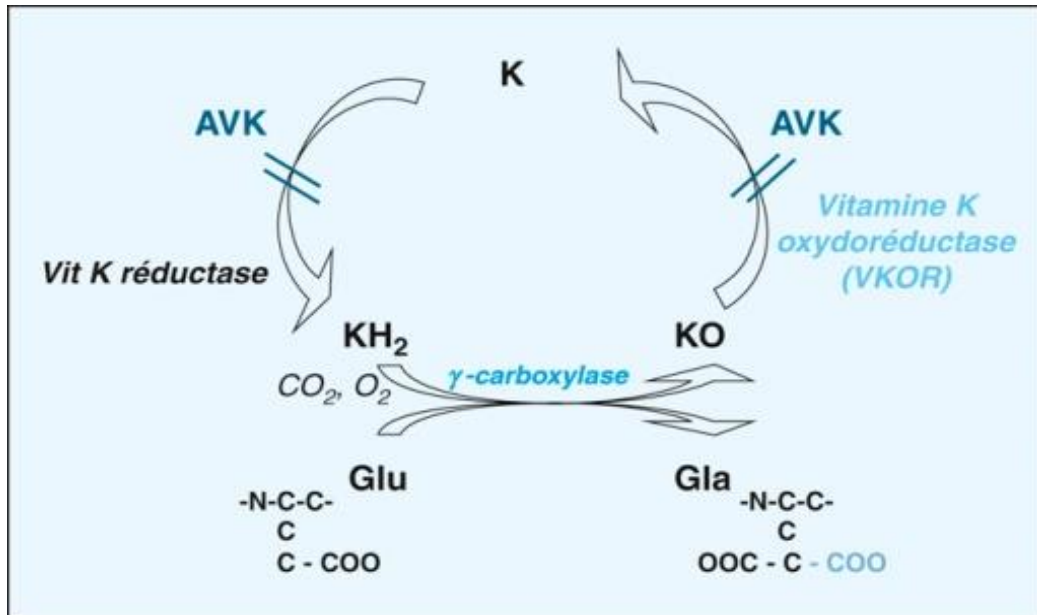


Figure 5 : Mécanisme d'action des AVK[11]

1.1.4. Principales caractéristiques des AVK

Les AVK sont divisés selon deux structures chimiques différentes : Les dérivés de l'indanedione (fluindione) et les dérivés coumariniques (acénocoumarol et warfarine).

Tableau 2 : Principales caractéristiques des AVK[12]

| DCI | Spécialité | Délai d'action | Durée d'action | Posologie |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|--------------|
| Les dérivés coumariniques | | | | |
| Acénocoumarol | Sintrom® Minisintrom® | 24 à 48 heures | 2 à 3 jours | 1 prise/jour |
| Warfarine | Coumadine® | 36 à 72 heures | 3 à 5 jours | 1 prise/jour |
| Les dérivés de l'indanedione | | | | |
| Fluindione | Préviscan® | 36 à 72 heures | 2 à 3 jours | 1 prise/jour |

Entre 8 à 45 heures varie la demi-vie des AVK. Il est préférable d'utiliser des AVK avec une longue durée de vie pour assurer une stabilité de l'effet et une bonne couverture tout au long de la journée.

Il faut plusieurs jours pour atteindre l'équilibre, et après l'arrêt du traitement, l'effet anticoagulant dure plusieurs jours (2 à 4 jours).[2]

1.1.5. Inconvénients des AVK

Ils présentent de nombreux inconvénients, mais les antivitamines K sont utiles et efficaces :[13]

Marge de traitement étroite ;

En raison de facteurs génétiques et environnementaux, les réponses individuelles varient considérablement ;

Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires ;

Systèmes d'inspection biologiques difficiles à standardiser ;

Une bonne compréhension du traitement du patient et une coopération avec son médecin permet de rester dans la zone de traitement.

1.2. Les anticoagulants oraux directs : AOD

1.2.1. Histoire

Face à l'iatrogénie importante provoquée par les anticoagulants oraux de type antivitamine K (AVK) mis sur le marché il y a des décennies, de nouveaux anticoagulants ont été mis sur le marché français depuis 2008. Initialement dénommés «nouveaux anticoagulants oraux » (NACO) et aujourd'hui « anticoagulants oraux directs » (AOD), ces médicaments sont en fait des inhibiteurs directs de facteurs de coagulations.[12]

L'arrivée de ces anticoagulants oraux directs (AOD) a changé le paysage des médicaments antithrombotiques. Ces médicaments ont l'avantage d'être administrés par voie orale, ne nécessitent pas de surveillance biologique et sont proches des anticoagulants idéaux.

Ces anticoagulants oraux directs dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) et edoxaban (Lixiana®), inhibent de façon directe des enzymes clés de la coagulation ; le rivaroxaban, apixaban et edoxaban ciblent le facteur Xa et le dabigatran inhibe la thrombine.[14]

1.2.2. Présentation des spécialités

Depuis leur apparition il y a une dizaine d'année, l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) a explosé. Leur efficacité de plus en plus validée, leur tolérance et leur praticité d'administration leur ont valu une place en première intention dans la prévention du risque d'accident ischémique cérébral dans le cadre de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE).

Les AOD regroupent un inhibiteur de la thrombine ou facteur IIa (dabigatran), et quatre inhibiteurs du facteur Xa, les -xabans (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, betrixaban). Le betrixaban n'est actuellement pas commercialisé en Europe, ni l'edoxaban en France et au Maroc.[15]

Au Maroc et en France, ces trois types d'anticoagulants oraux directs (AOD) sont commercialisés sous forme orale, avec de différents dosages.

Les trois molécules sont disponibles au Maroc.

Inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa)

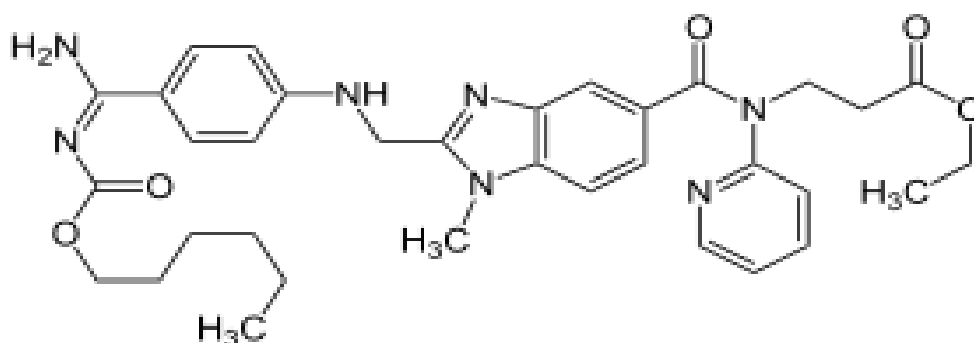


Figure 6 : Structure chimique du Dabigatran[16]

Inhibiteur direct du facteur Xa

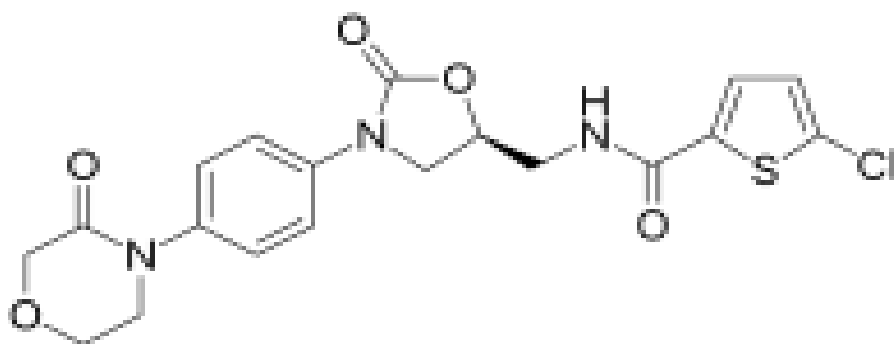


Figure 7 : Structure chimique du Rivaroxaban[17]

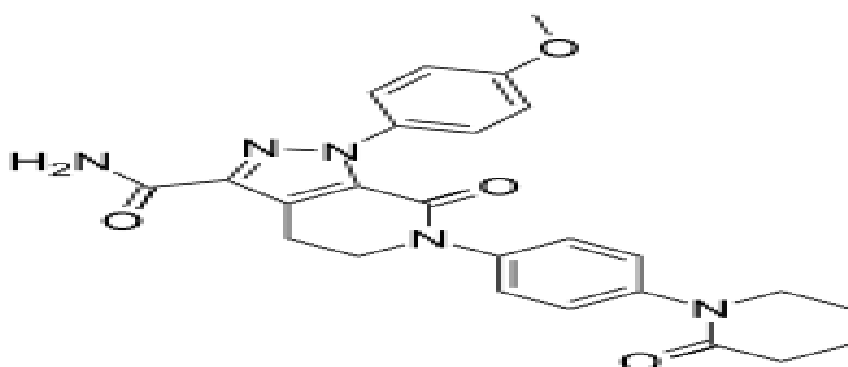


Figure 8 : Structure chimique de l'Apixaban[18]

Tableau 3 : Les anticoagulants oraux directs disponibles au Maroc et en France.

| Famille pharmacologique | Dénomination Commune Internationale (DCI) | Nom Commercial | Dosage | Présentation | Disponibilité au Maroc |
|---|--|----------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------|
| Inhibiteur direct de la thrombine (Anti-IIa) | Dabigatran étexilate (sous forme mésilate) | Pradaxa® | 75 mg 110 mg 150 mg | Gélule | Disponible |
| Inhibiteur direct du facteur Xa | Rivaroxaban Apixaban | Xarelto® Eliquis® | 10 mg 2,5 mg 5 mg | Comprimé Comprimé | Disponible Disponible |

1.2.3. Mode d'action

Le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®), sont actuellement trois molécules utilisées au Maroc. Elles agissent sur les facteurs de coagulation activés de manière spécifique et directe. Deux cibles sont objet d'une inhibition : les cibles de ces molécules sont le facteur X activé (Xa) et la thrombine (facteurs IIa).[19]

Inhibiteur direct de la thrombine :

Le principe actif principal du plasma, est la thrombine. **Le dabigatran (Pradaxa®)** est un inhibiteur direct compétitif, réversible et puissant, la thrombine est le principe actif principal du plasma. L'inhibition de la thrombine empêche la formation des caillots. Il inhibe également l'agrégation plaquettaire causée par la thrombine.[20, 21]

L'une des enzymes clés de la coagulation se trouve être la thrombine.

Inhibiteurs directs du facteur Xa :

Dans le système de la coagulation, le facteur Xa occupe une place primordiale. Les inhibiteurs puissants, réversibles, directs et oraux sont le **rivaroxaban (Xarelto®)** et l'**apixaban (Eliquis®)**, ils sont hautement sélectifs pour le site actif du facteur Xa sans activité sur la thrombine.

L'inhibition de la formation de la thrombine et de la thrombose, est initiée par l'inhibition du facteur Xa qui désamorce les voies internes et externes de la cascade de la coagulation.[21, 22]

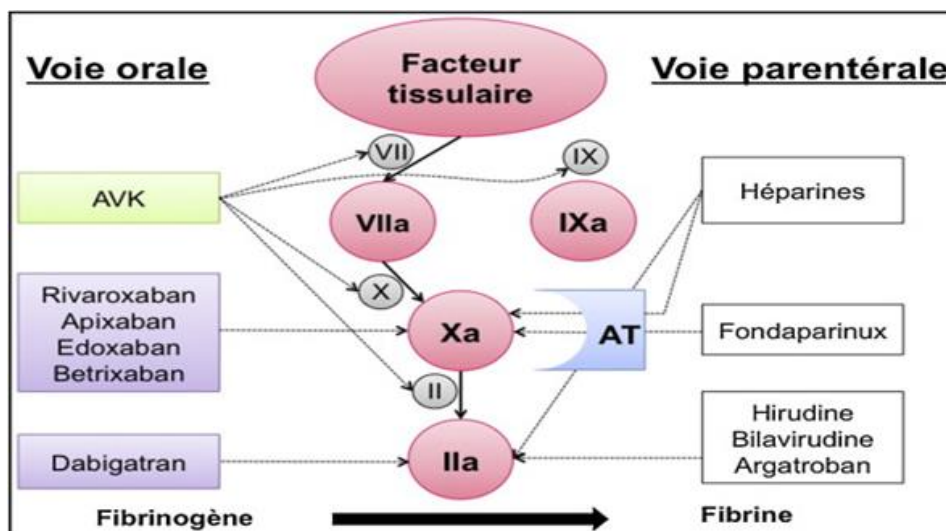


Figure 9 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants[23]

AVK : médicament antagoniste de la vitamine K ; AT : antithrombine

1.2.4. Intérêts des anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été déployés pour résoudre les problèmes liés aux anticoagulants anciens tels que les AVK ou les Héparines, leurs élaborations à partir de cibles biologiques fut possible grâce à la physiologie et la physiopathologie de l'hémostase qui ont servi de support. Ces molécules sont apparues depuis l'avènement du dabigatran et du rivaroxaban en 2008 et de l'apixaban en 2011. Elles sont administrées à dose fixe par voie orale, elles ne sont donc pas adaptées aux tests biologiques, elles sont définies comme mode d'action rapide. Ce sont des inhibiteurs sélectifs et directs du facteur IIa ou du facteur Xa. Elles n'ont pratiquement aucune interaction avec les aliments, et les interactions médicamenteuses sont bien inférieures à celles des AVK.[1, 21]

D'autres tests pour d'autres molécules orales devraient être disponibles prochainement, notamment le Betrixaban aux Etats-Unis ou l'Edoxaban (Lixina®) au Japon, pour le moment indisponible en France.

Les AOD ont été déployés pour répondre aux spécifications idéales tout en surmontant autant que possible les défaillances des AVK.

Critères d'un anticoagulant idéal [14, 21, 24, 25]

Cet anticoagulant devrait avoir des caractéristiques permettant un gain d'efficacité :

- une pharmacocinétique et une réponse prévisibles,
- un blocage spécifique du développement de la thrombose,
- un effet dose-dépendant,
- une administration par voie orale facilitant l'utilisation au quotidien ainsi qu'une administration parentérale en cas d'urgence,
- une demi-vie adaptée : courte en cas de chirurgie et longue en cas de traitement prolongé.

L'anticoagulant idéal apporterait également un gain en termes de sûreté d'utilisation :

- une marge thérapeutique large ainsi qu'une biodisponibilité constante,

- une absence d'interaction médicamenteuse et alimentaire,
- peu d'effets indésirables et de complications hémorragiques,
- une élimination par plusieurs voies permettant l'utilisation chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques,
- l'existence d'un antidote si nécessité d'une inversion rapide de l'effet anticoagulant.

Ces caractéristiques impliqueraient une absence de surveillance biologique du médicament. Enfin, l'anticoagulant idéal aurait un coût raisonnable.

Malgré des avantages certains par comparaison aux traitements anticoagulants actuels, les AOD commercialisés ne permettent pas de répondre à l'ensemble des critères de l'anticoagulant idéal.[14, 24]

Antidote ou Agent de réversion :

L'idarucizumab (Praxbind®) est le seul antidote ou agent de réversion commercialisé en 2017. En, s'y liant avec une très forte affinité, il est spécifique du dabigatran, qui est environ 300 fois plus puissant que le dabigatran vis-à-vis de la thrombine. Sa demi-vie est très courte, estimée à 45 minutes. Pour les patients dont le pronostic est menacé, la dose est de 5g, sans ajustement lié à l'âge, à la fonction rénale ou hépatique. Il n'a pas de rapports de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses.

Par conséquent, l'inscription de cet anticorps idarucizumab est une première bonne nouvelle.

Par conséquent à ce jour, la prise d'antidote est très importante, mais par rapport au rivaroxaban, le risque de saignement de ce médicament est plus faible.[26]

L'arrivée sur le marché de cet anticorps idarucizumab (Praxbind®) a donc constitué tout d'abord une bonne nouvelle.

De nos jours, disposer de son antidote est donc important, mais les risques d'hémorragie sont de toute façon moindres avec ce médicament qu'avec le rivaroxaban.

Nous attendons avec impatience l'arrivée de l'antidote de l'apixaban, en particulier du rivaroxaban.[27]

Cependant, peu de médicaments disposent d'une courte demi-vie, de plans de réversion avec les AOD et d'un antidote.

Un meilleur **accompagnement des patients** :

Les AOD sont moins contraignants (facile à prendre, suivi clinique, régime sans restriction) mais cela peut entraîner des risques d'outrage ou de non observance de la part des patients. Le patient doit adhérer au traitement et être conscient de son importance.

1.2.5. Pharmacologie des AOD

1.2.5.1. Pharmacocinétique :[19]

Ces nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) possèdent des principales caractéristiques pharmacologiques qui sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Caractéristiques pharmacologiques des antithrombotiques oraux. CI : contre-indication.[2, 21, 23, 28, 29]

| | Dabigatran éxilate Pradaxa® | Rivaroxaban Xarelto® | Apixaban Eliquis® |
|--|---|---|--|
| Facteur de coagulation | Facteur IIa (thrombine) | Facteur Xa | Facteur Xa |
| Cible Prodrogue | Oui | Non | Non |
| Biodisponibilité (%) | 7,2 | > 80 | 50 |
| Liaison aux protéines plasmatiques (%) | 35 | > 90 | 80 |
| Demi-vie (h) | 14 à 17 | 7 à 11 | 12 à 15 |
| Délai Avant Cmax (en heures) | 2h | 2 – 4h | 3 – 4h |
| Métabolites actifs | 100% | 50% | 70% |
| Métabolisme | Hépatique | Hépatique 2/3 (nécessite CYP3A4 ; est un substrat de P-gp) | Hépatique (nécessite CYP3A4 Substrat de la P-gp) |
| Élimination | 80% rénale 20% biliaire | 1/3 rénale (active) 1/3 rénale(métabolite inactif) 1/3 biliaire | 25% rénale 75% fécale |
| Interactions médicamenteuse | Inhibiteurs et inducteurs de P-gp CI : Quinidine | Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 et de P-gp | Inhibiteurs de CYP3A4 |

$T_{1/2}$ = Temps de demi-vie d'élimination ; T_{max} = temps pour atteindre la concentration maximale.

L'absorption :[21, 29]

Le délai avant concentration maximale de 3 molécules est relativement court : entre 2 et 4 heures.

La glycoprotéine-P (P-gp) a pour substrats les AOD. Elle agit comme une pompe à efflux pour de nombreux médicaments, limitant leur absorption et leur biodisponibilité. Par conséquent, l'impact sur le rivaroxaban peut être supérieur ou inférieur à 80%, contre 7,2% dans le cas du dabigatran. La glycoprotéine membranaire appartient à la famille des transporteurs membranaires de cassette liant l'ATP.

Une augmentation rapide de la concentration plasmatique, avec un Tmax de 2 heures et une biodisponibilité de 7,2%, sont les caractéristiques pharmacocinétiques du dabigatran. Par conséquent, de fortes doses doivent être administrées. Le dabigatran éxilate est une prodrogue vite hydrolysée en dabigatran.

L'alimentation attarde de 2 heures le temps qu'il faut pour atteindre les concentrations optimales dans le plasma, mais n'altère pas la biodisponibilité du dabigatran.

L'augmentation de cette biodisponibilité de 75% après une seule administration, et lorsque l'enveloppe en hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) de la capsule ouverte est administrée sous forme de particules au lieu de la capsule entière, la biodisponibilité peut être augmentée à 37%.

Par conséquent, les capsules de HPMC doivent toujours être intactes et ne doivent pas être ouverte pendant l'administration aux patients pour éviter d'augmenter par inadvertance la biodisponibilité du dabigatran.[30]

Les patients doivent être informés de ne pas ouvrir les gélules de Pradaxa®, car cela peut entraîner une augmentation du risque de saigner.

Le **rivaroxaban** et l'**apixaban** sont actifs immédiatement.

Le rivaroxaban (Xarelto[®], Bayer Ortho-McNeill) est un inhibiteur du facteur Xa directement sélectif, compétitif et réversible à activité directe. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2-4 heures et sa biodisponibilité est d'environ 80 %. Son métabolisme hépatique requiert le cytochrome CYP3A4, de sorte que des inhibiteurs ou des activateurs de celui-ci peuvent interagir avec sa conversion.[29] Le substrat des P-gp est le

rivaroxaban. Comme le dabigatran, les inhibiteurs ou des activateurs de la P-gp peuvent interférer avec son absorption. La nourriture retardera l'absorption et contribuera également à réduire les différences individuelles. Par conséquent, il est recommandé de prendre le rivaroxaban au cours des repas ou dans les 2 heures, mais seules les dernières études de phase III suivent cette recommandation. Entre 7 et 11 heures, sa demi-vie varie.[29] La pharmacocinétique du rivaroxaban est en fait linéaire, jusqu'à une dose d'environ 15 mg par jour. Lorsque des doses plus élevées sont prises à jeun, la biodisponibilité diminue de 66%. Cependant, par rapport au Xarelto, l'ASC (aire sous la courbe) a augmentée de 39%.[31]

Par conséquent, il doit être conseillé aux patients de prendre le Xarelto® pendant les repas afin d'améliorer l'assimilation.

Le développement de l'apixaban (Pfizer et Bristol-Myers-Squibb) n'est pas aussi avancé que celui du dabigatran et du rivaroxaban. Il est un inhibiteur direct réversible et sélectif de Xa avec une activité directe. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 4 heures. Sa biodisponibilité est de 50 %. Il n'y a aucun rapport d'interaction alimentaire ou d'altération de son absorption avec les aliments. Le cytochrome CYP3A4 est nécessaire au métabolisme hépatique. Par conséquent, comme le rivaroxaban, il est possible que les médicaments interfèrent avec les inhibiteurs ou activateurs du CYP3A4. L'apixaban possède une demi-vie entre 10 à 14 heures.[29, 32]

La distribution:[21]

Le **dabigatran** : Le volume de distribution de 60~70 litres de dabigatran dépasse le volume d'eau corporelle totale, indique que la distribution tissulaire du dabigatran est modérée.

Quelle que soit la concentration, la liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines est très faible 35 %. Par conséquent, il peut être éliminé par dialyse.

Le **rivaroxaban** : taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines élevée, environ 95%, cette association est principalement associée à de l'albumine sérique. Ce volume de distribution est modéré, environ 50 litres.

L'apixaban : Le volume de distribution est 21 litres. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est ainsi accentué de 80 % chez l'homme.

Le métabolisme et l'élimination:[21]

Le **dabigatran** : Il est faiblement absorbé par l'intestin. Pour ces raisons, il est administré sous forme de dabigatran étexilate (Pradaxa[®], Boehringer Ingelheim), qui est une prodrogue pharmacologiquement inactive, formulé dans une gélule contenant de l'acide tartrique pour le rendre en milieu acide, ainsi son absorption n'est pas affectée par des changements du pH gastrique. Sa demi-vie a une durée allant de 14 à 17 heures et sa biodisponibilité est très faible (7,2 %). Son métabolisme est hépatique mais ne dépend pas du cytochrome P450.[29]

Le métabolisme de liaison du dabigatran est régulé par l'enzyme UGT (UDP-Glucuronyl transférase) forme l'acyl glucuronide avec une activité pharmacologique.

Ce métabolisme hépatique ne passe pas par la voie du cytochrome (CYP450), Par conséquent, il n'y a pas d'interactions médicamenteuses expressives dans ces voies métaboliques.

Principalement excrété dans les urines. De plus, en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), il est contre-indiqué. Chez les patients présentant des lésions hépatiques graves, son utilisation est également contre-indiquée, car les patients qui présentaient de telles anomalies ont été exclus des études.[29]

Le métabolisme hépatique du rivaroxaban et l'apixaban, requiert les inhibiteurs ou des activateurs de CYP3A4 ou le cytochrome CYP3A4 pouvant interférer avec sa conversion. Le rivaroxaban et l'apixaban sont également des substrat des P-gp et les inhibiteurs ou des activateurs de P-gp qui interfèrent avec son absorption, comme pour le dabigatran.[29]

Avec une demi-vie allant 7 à 11 heures, le **rivaroxaban** atteindra sa Cmax en 2 à 4 heures. Ce métabolisme se produit principalement avec le CYP3A4, ce qui peut conduire à des interactions avec des médicaments utilisés comme substrats, inducteurs ou inhibiteurs de ces derniers.

L'apixaban est principalement métabolisé par le CYP3A4/3A5. Il pourrait être utilisé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, en raison de ses multiples voies d'élimination qui sont rénale (25 %) et en plus grande partie fécale (55 %).[29]

Pour abréger la variabilité pharmacocinétique et Pharmacodynamique, ces molécules ont été conçus. Toutefois, ont été distinguées diverses sources de variations, Cela peut être la cause d'une abondance ou d'une sous-exhibition.

Populations distinctives :

Grossesse et allaitement

Bien qu'aucune toxicité fœtale n'ait été signalée jusqu'à présent, car Les AOD peuvent traverser la barrière hémato-placentaire et pénétrer dans le lait maternel, ils sont interdits aux femmes enceintes et aux femmes qui allaitent. Ainsi, chez les patientes recevant un traitement AOD, on constate que la grossesse nécessite le relais d'héparine de bas poids moléculaire, ainsi que la déclaration à la pharmacovigilance et au centre de référence sur les agents tératogènes.[15]

Enfants

Les enfants ayant été exclus de l'étude principale qui a validé les AOD, il n'y a pas de données sur la sécurité de leur utilisation dans cette population. Par conséquent, les AOD sont actuellement contre-indiqués pour les patients de moins de 18 ans.[15]

Personnes âgées

Les patients âgés font partie des sujets considérés comme vulnérables. En effet, ils courent le risque de déclin cognitif, de chutes et de multiples médications. De plus, les modifications de la distribution de masse et l'insuffisance rénale impliquent des modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique.

Bien que cette population n'ait pas été spécifiquement étudiée pour vérifier l'utilisation des AOD, le nombre de patients de plus de 75 ans est suffisant pour évaluer sa sécurité et son efficacité par une méta-analyse. Cela permet de prouver que les AOD et les AVK ont au moins la même efficacité, le rivaroxaban a le même risque hémorragique et l'apixaban a un risque hémorragique plus faible. Seuls 150 mg de dabigatran par jour sont associés à un taux

plus élevé de saignements gastro-intestinaux. Par conséquent, les AOD peuvent être utilisés chez les sujets de plus de 75 ans et une surveillance accrue de la fonction rénale, et dans le cas du FANV, les doses de dabigatran et d'apixaban peuvent être ajustées avec l'âge.

Il est à noter que chez les patients inclus dans les principaux essais vérifiant les AOD la condition physique étaient relativement bonne, donc les résultats de ces études sont difficilement extrapolable sur l'ensemble des patients de plus 75 ans.[15]

Poids extrêmes

Les poids extrêmes sont sous-représentés dans les principaux essais randomisés.

Dans le cas des petits poids, le sur-risque hémorragique est particulièrement mal connu, mais semble exister pour le dabigatran, alors qu'il n'a pas été retrouvé pour le rivaroxaban, et l'apixaban. L'efficacité reste comparable pour tous les AOD à celle observée pour les poids supérieurs à 60 kg.

Pour cette catégorie de patients, une surveillance clinique accrue est justifiée.

Quant aux poids élevés, les analyses de sous-groupes rapportent une efficacité et une sécurité équivalentes. Néanmoins, le manque de données cliniques, et la présence d'arguments pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en faveur d'une diminution des pics de concentrations dans l'obésité morbide, ont amené l'ISTH à suggérer de ne pas utiliser les AOD en cas d'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m², ou de poids supérieur à 120 kg. Avant d'attendre d'autres recherches, il est donc attentif d'adhérer au thérapeutique conventionnelle pour ces patients.[15]

Insuffisants rénaux[33]

Une attention toute particulière a été portée au patient insuffisant rénal, depuis les premières études pivots qui ont été réalisées pour la mise sur le marché des AOD. En cas d'insuffisance rénale sévère, le Dabigatran, le Rivaroxaban et l'Apixaban sont tous les trois contre-indiqués, soit une clairance de la créatinine <30mL/min pour le Dabigatran, <15 mL/min pour le Rivaroxaban et l'Apixaban, et en cas d'hémodialyse aussi. La clairance ayant été estimée par la formule de Cockroft, validée dans les études pivots, ne reflète pas parfaitement la fonction rénale. De plus, tous les patients avec clairance < 30mL/min (alors que le seuil de contre-

indication est de 15mL/min pour Rivaroxaban et Apixaban) avaient été exclu des études pivots.

Selon le stade de l'atteinte rénale, les recommandations européennes ne proposent pas d'AOD préférentiel. L'Apixaban est autorisé à demi-dose pour les patients avec clairance < 15mL/min et à pleine dose chez les patients dialysés, seulement aux États-Unis. L'AOD avec la plus faible élimination rénale (<30%), est en effet l'apixaban. les AVK resteront donc indiqués en première intention, chez les patients insuffisants rénaux terminaux.[33]

En logique de son élimination, la pharmacocinétique du **dabigatran** est modifiée chez les patients insuffisants rénaux. Par lien aux patients possédant une fonction rénale régulière, l'étalement au dabigatran a amplifié de 40 % à 80 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée, et une augmentation de 140 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.[34]

Tableau 5 : la conduite à tenir en fonction de l'AOD et du degré de l'insuffisance rénale[30, 35]

| Clairance (Cockcroft & Gault) | Apixaban (Eliquis®) | Dabigatran (Pradaxa®) | Rivaroxaban (Xarelto®) |
|----------------------------------|---|--|---|
| Cl > 50 mL/min | OK | OK | OK |
| Cl entre 30 - 50 mL/min | OK | Adaptation posologie nécessaire dans certaines indications (cf RCP) | Adaptation posologie nécessaire dans certaines indications (cf RCP) |
| Cl entre 15 - 30 mL/min | A utiliser avec précaution + adaptation posologie nécessaire dans certaines indications (cf RCP) | Contre-indiqué | A utiliser avec précaution + adaptation posologie nécessaire dans certaines indications (cf RCP) |
| Cl < 15 mL/min | Non recommandé | Contre-indiqué | Non recommandé |

Elimination rénale active du **rivaroxaban (33%)** et de l'**apixaban (25%)** elle est partielle, mais une accumulation est également observée chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisants hépatiques

Il faut redoubler de prudence en cas de lésions hépatiques légères ou modérées en termes de données des AOD dans cette population, cela très limité.

De plus, les lésions hépatiques ne semblent pas modifier de manière significative la pharmacocinétique du dabigatran. Cependant, les patients avec plus de deux fois le nombre des enzymes hépatiques ceux qui dépassent la limite supérieure de la normale sont exclus des essais cliniques. La glucuroconjugaison aboutissant à des métabolites actifs lors du métabolisme hépatique incomplet du dabigatran.

En raison d'élimination incomplète au niveau du foie, une accumulation est observée chez les patients insuffisants hépatiques, pour le **rivaroxaban** et l'**apixaban**,

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des populations distinctives[21, 35]

| | Dabigatran (Pradaxa®) | Rivaroxaban (Xarelto®) | Apixaban (Eliquis®) |
|---------------------------------|---|---|--|
| Insuffisants rénaux | Contre-indication ($Cl_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) | $(Cl_{Cr} \leq 15 \text{ ml/min})$ Non recommandé | |
| Insuffisants hépatiques | Déconseillé | Contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique associée une <u>coagulopathie</u> et à un risque de saignement cliniquement significatif | |
| Personnes Agées | > 75 ans → Ajustement de la Posologie, et surveillance de la fonction rénale | Prudence | > 75 ans → Ajustement de la posologie, et surveillance de la fonction rénale |
| Poids Extrême | Ajustement posologique et surveillance chez les patients possédant des poids < 60kg | | < 60 kg → Ajustement Posologique, Surveillance clinique |
| Enfants | contre-indiqués chez les patients < 18 ans | | |
| Grossesse et allaitement | Contre indiqués | | |

1.2.5.2. Action des AOD sur les marqueurs biologiques de la coagulation[21]

Pour alléger le besoin de surveillance anticoagulante et ne plus avoir de surveillance biologique, les AOD ont été développés. Cependant, une mesure d'anticoagulation liée à ces molécules peut être utile dans certains cas, tels que le surdosage, le saignement, procédures d'urgence ou non-observance.

L'activité anticoagulante des AOD ne nécessitent pas de contrôle de routine. Toutefois, le pic plasmatique est obtenu deux à quatre heures après administration, donnant un effet optimal suivant la molécule. Ils altèrent le test de coagulation de routine (temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de prothrombine (TP), temps de thrombine (TT) et dosage du fibrinogène). Par conséquent, depuis la dernière prise, il est fondamental de connaître le temps écoulé.[36]

Il existe avec le **dabigatran**, antithrombine (IIa), une relation apparente entre sa concentration plasmatique, l'intensité de l'effet anticoagulant et :

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) : le TCA est un test fourni par tous les laboratoires d'analyses médicales. Il fournit un indicateur approximatif de la force de l'anticoagulante du dabigatran. Cependant, le TCA a une réceptivité délimitée et ne convient pas pour quantification précise des effets anticoagulants, en particulier dans les concentrations plasmatiques haussées de dabigatran.[30]

Les réactifs du TCA actuellement disponibles sur le marché montrent des sensibilités différentes au dabigatran. Chaque laboratoire doit donc être conscient de la sensibilité aux AOD du réactif qu'il utilise et doit définir ses propres seuils pour les résultats, qu'ils soient exprimés en termes de temps (sec) ou de ratio.[36]

Le temps de thrombine : L'avantage du temps de thrombine (TT) est que le test est simple, peut être utilisé dans de nombreux laboratoires biologiques et est relativement facile à réaliser. Le TT explore sur les fibrinoformations, il est donc particulièrement sensible aux médicaments qui inhibent la thrombine. Pour des concentrations thérapeutiques en dabigatran, la sensibilité est trop importante car ce test montre une excellente linéarité effet-dose.[14, 37, 38]

Le temps d'écarine (ECT) : il permet une mesure de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine. Cependant, aucun kit n'est actuellement encore standardisé ou validé pour le dabigatran.[36]

Temps de prothrombine et INR : Pour les patients traités par dabigatran, le TP n'est pas un test crédible car il provoque une fausse augmentation de l'INR. Il n'est dès lors pas recommandé de suivre les patients sous dabigatran par l'INR ou le TP.[36]

Le temps de quick (TQ) : De nombreuses études se sont intéressées à l'évolution du temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP) en fonction de la concentration en dabigatran. L'allongement du TQ est lié de manière linéaire à la concentration plasmatique de dabigatran mais la sensibilité est mauvaise. En effet, le dabigatran a peu d'effet sur le TQ lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques.[14]

Rivaroxaban et apixaban, anti-Xa :

Le temps de céphaline activé (TCA) : Par les agents anti-Xa, le TCA est moins influencé que le TP.

Le temps de thrombine (TT) : le rivaroxaban et l'apixaban n'influencent pas le TT.

Le temps de prothrombine : Les différents réactifs de temps de prothrombine montrent une réceptivité différente au rivaroxaban et à l'apixaban.

Pour le **rivaroxaban**, le TP permet d'apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation.

Le TP peut être tout à fait régulier pour des classes de concentrations de traitements En ce qui considère l'**apixaban**.

Mais pour ces deux molécules, le TP ne peut absolument pas renseigner sur la concentration plasmatique.

Tests chromogéniques anti-Xa : ils présentent l'avantage d'être moins sensibles aux conditions de collecte de l'échantillon et à la concentration en facteurs. Pour le rivaroxaban, nous avons montré que ces tests présentent une bonne concordance avec la LC-MS/MS pour les concentrations >30 ng/ml. En deçà de 30 ng/ml, le dosage par LC-MS/MS est recommandé.

Pour l'apixaban, on ne dispose pas encore à l'heure actuelle de données comparant les tests chromogéniques anti-Xa calibré et la LC-MS/MS.

La non disponibilité dans tous les centres, des kits anti-Xa attribués au dosage des AOD qui utilisent des méthodes distinctes de celles des héparines rend difficile la prise en charge en urgence des patients.[36]

Le temps de quick (TQ) : Le TQ présente une bonne linéarité entre l'allongement du temps de coagulation et la concentration en rivaroxaban ainsi qu'une bonne sensibilité.[38]

Au rivaroxaban et à l'apixaban, les différents réactifs présentent une réceptivité distinctes [39, 40].

Pour déterminer une donnée qualitative mais non quantitative sur la concentration des médicaments, ils utilisent des tests de coagulation exploités en routine (TCA, TP, TT).

Tableau 7 : Effet du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban sur les tests de coagulation[14]

| | Dabigatran (Pradaxa®) | Rivaroxaban (Xarelto®) | Apixaban (Eliquis®) |
|--|---|---|--|
| Temps de prothrombine | Durée continue + (en fonction des réactifs) | Durée continue + à +++ (en fonction des réactifs) | Durée non continue à prolongé + (en fonction des réactifs) |
| Temps de céphaline Avec activateur (TCA) | Durée continue + à +++ (en fonction des réactifs) | Durée continue + (en fonction des réactifs) | Durée continue + (en fonction des réactifs) |
| Temps de coagulation activée | Durée continue ++ | Durée continue + | Durée continue + |
| Facteurs de coagulation basés sur le temps de quick (II, VII, IX, X) | Réduction délimitée – (en fonction des réactifs) | Réduction délimitée – (en fonction des réactifs) | Réduction délimitée – (en fonction des réactifs) |
| Facteurs de coagulation basés sur le TCA (VIII, IX, XI) | Réduction délimitée – (en fonction des réactifs) | Réduction délimitée – (en fonction des réactifs) | Réduction délimitée – (en fonction des réactifs) |
| Temps de thrombine | Durée très continue +++ | Pas d'effet | Pas d'effet |
| Antithrombinique basé sur anti-Xa | Pas d'effet | Élévation d'environ 10% par 100 ng/ml | Élévation d'environ 10% par 100 ng/ml |
| Antithrombinique basé sur anti-IIa | Élévation d'environ 5-10% par 100 ng/ml | Pas d'effet | Pas d'effet |

Surveillance des AOD

Les AOD ont été développés en absence de "surveillance biologique", notamment du fait de la très bonne prévisibilité de l'anticoagulation. Bien que la surveillance biologique soit déraisonnable pour la plupart des patients, il existe de nombreuses situations où vous pouvez envisager de mesurer les concentrations : Patients physiquement faibles (personnes âgées ou enfants, insuffisance pondérale...), insuffisance rénale ou hépatique, la prise de médicaments multiples peut entraîner un surdosage ou des situations critiques : hémorragie, thromboembolie ou accidents périopératoires.[41]

L'absence de contrôle s'explique par la marge thérapeutique large à des doses fixes de ces médicaments, selon les laboratoires. Cependant, l'influence des facteurs de risque, tels que l'âge, l'association médicamenteuse et la nécessité d'une chirurgie invasive en urgence, justifie la nécessité d'évaluer le niveau d'anticoagulation chez les patients.

Une liste des paramètres à suivre a été établie par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) [42].

Contrôle intégrale

Un examen doit être réalisé par un Médecin traitant, spécialiste ou Pharmacien, tous les 3 mois au moins.

Les parties suivantes doivent être examinées :

- **L'observance au traitement** : l'observance du traitement est essentielle, il n'existe pas de test biologique spécifique, celle-ci seule peut garantir le succès du traitement ;
- Au niveau cérébral, pulmonaire ou systémique chercher tout **évènement pouvant révéler une thrombose** ;
- Tout autre **évènement indésirable** doit être prospecté, en particulier des évènements spécifiques hémorragiques (dosage éventuel de l'hémoglobine) ;
- **Validation des associations médicamenteuses**, notamment en ce qui concerne l'automédication pour s'assurer qu'il n'y'a pas d'interactions médicamenteuses ;
- Hémoglobine, fonctions hépatique et rénale, sont des **tests biologiques (non spécifiques)**.

L'alternance d'administration doit être déterminée en fonction de l'état du patient.

Avant de commencer le traitement, la fonction rénale doit être évaluée ainsi que la fonction hépatique et mesurer l'hémoglobine.

Il est préférable de réévaluez ces trois critères, si nécessaire, en cas d'évènements concomitants, au moins une fois par an.

Il pourront peut-être plus rapprochée cette surveillance [43]

- Si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 mL/mn pour les personnes âgées de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg : considérer la fonction rénale tous les **6 mois**.
- Si la clairance de la créatinine était au départ < 30 mL/mn : considérer la fonction rénale tous les **3 mois**.

1.2.6. Le résumé des caractéristiques des produits (RCP)

1.2.6.1. Evaluation par l'ANSM

Une amélioration du service médical rendu (ASMR) de **niveau V** a été attribuée au dabigatran, rivaroxaban et l'apixaban après évaluation, c'est-à-dire par lien aux AVK, qui ne possèdent pas d'amélioration du service médical rendu.

1.2.6.2. Indication et posologie

Trois indications principales sont actuellement possibles pour les AOD [12, 21, 32] :

Le traitement prophylactique des événements thromboemboliques veineux

(ETEV) chez l'adulte après prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG) (faibles dosages des trois spécialités).

Le traitement prophylactique de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez des patients adultes montrant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV), associée à un ou plusieurs facteurs de risque (forts dosages des trois spécialités).[12]

Le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences (fortes doses de rivaroxaban et dabigatran).[12]

Outre cette triade d'indications, le **rivaroxaban** est indiqué [31]:

Chez les patients adultes présentant après un syndrome coronarien aigu (SCA) pour la prophylaxie des événements athérombotiques, des biomarqueurs cardiaques élevés. Dans

cette situation, la Co administration du Xarelto® avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine ou de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul est préconisée.

Selon l'indication de l'anticoagulant et des facteurs de risques de saignements, la posologie des AOD change. Le tableau suivant détaille les indications et les posologies des AOD.

Tableau 8 : Dosages habituelles et ajustées aux situations à risque des anticoagulants oraux directs.[12, 30, 32]

| Indication | Dabigatran (Pradaxa®) | | | Rivaroxaban (Xarelto®) | | | | Apixaban (Eliquis®) | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|---|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | 75 mg | 110 mg | 150 mg | 2,5 mg | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 2,5 mg | 5 mg |
| Prévention des TEV post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou | SARH 2 gél. en 1 prise/ jour | 2 gél. en 1 prise/ jour | – | – | 1 cp/ jour | – | – | 1 cp 2 fois/ jour | – |
| Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque | – | SARH 1 gél. 2 fois/ jour | 1 gél. 2 fois/ jour | – | – | SARH 1 cp/jour | 1 cp/ jour | SARH 1 cp 2 fois/ jour | 1 cp 2 fois/ jour |
| Traitement de la TVP et des EP Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP | – | SARH 1 gél. 2 fois/ jour | 1 gél. 2 fois/ jour | – | – | 1 cp 2 fois/jour pendant 21 jours, puis 20 mg/ jour SARH 1 cp/jour au-delà de J22 | 1 cp/ jour à partir de J22 | – | – |
| Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA, en association avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine | – | – | – | 1 cp 2 fois/ jour | – | – | – | – | – |

AAS : acide acétylsalicylique ; **AVC** : accident vasculaire cérébral ; **EP** : embolie pulmonaire ; **TEV** : thromboembolique veineux ; **TVP** : thrombose veineuse profonde ; **SARH** : Situations à risque hémorragique ; **SCA** : syndrome coronarien aigu.

Tableau 9 : Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée.[12, 30]

| Prévention TEV post-chirurgie | Prévention AVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire | Prévention AVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire Traitement TVP et EP/prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22 | Prévention AVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire |
|--|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Rivaroxaban (Pradaxa[®]) 75 mg 2 gél. en 1 prise/jour Insuffisance rénale modérée (CICr : 30-50 mL/min) Administration concomitante de vérapamil, amiodarone ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp) Âge ≥ 75 ans • Dabigatran (Pradaxa[®]) 75 mg 1 gél. en 1 prise/jour Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil | <p>Dabigatran (Pradaxa[®]) 1 gél 2 fois/jour Âge ≥ 80 ans Administration concomitante de vérapamil En fonction du risque de saignement et de thrombose :</p> <ul style="list-style-type: none"> • âge 75-79 ans • insuffisance rénale modérée (CICr : 30-50 mL/min) • gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien • autre patient présentant un risque augmenté de saignement | <p>Rivaroxaban (Xarelto[®]) 1 cp/jour Insuffisance rénale modérée (CICr : 30-49 mL/min) Insuffisance rénale sévère (CICr : 15-29 mL/min)</p> | <p>Apixaban (Eliquis[®]) 2,5 mg 1 cp 2 fois/jour Chez les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • âge ≥ 80 ans • poids corporel ≤ 60 kg • créatinémie sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) <p>Insuffisance rénale sévère (CICr : 15-29 mL/min)</p> |

AVC : accident vasculaire cérébral ; **CICr** : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockroft) ; **EP** : embolie pulmonaire ;
TEV : thromboembolique veineux ; **TVP** : thrombose veineuse profonde.

1.2.6.3. Contre-indications des AOD

Tableau 10 : Contre-indications communes à tous les AOD:[12]

| | | Dabigatran Pradaxa® | Rivaroxaban Xarelto® | Apixaban Eliquis® |
|--|---|------------------------|-------------------------|----------------------|
| Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients | | Contre indiqué | | |
| Risque hémorragique | Saignement évolutif médicalement Expressif | Contre indiqué | | |
| | Atteinte ou affection jugée à risque significatif d'hémorragie majeure : ulcération gastro-intestinale, néoplasies malignes, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes, anomalies artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale. | Contre indiqué | | |
| | Thérapeutique concomitante avec tout autre Anticoagulant | Contre indiqué | | |
| Insuffisance rénale Clcr en mL/min | Insuffisance rénale sévère Clcr < 15 | Contre Indiqué | Il est conseillé | |
| | Insuffisance rénale sévère 15 < Clcr < 30 | Contre Indiqué | Prudence Dosage | |
| | Insuffisance rénale modérée 30 < Clcr < 50 | Prudence Dosage | | |

| | | | | |
|---|--|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Atteinte Hépatique | Insuffisance hépatique ou affection du foie apte d'avoir un impact sur la survie | Contre Indiqué | Déconseillé | |
| | altération hépatique associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie médicalement expressive, y compris pour les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. | Déconseillé | Contre indiqué | |
| Thérapeutique simultanée avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone. (cf. Interactions médicamenteuses pages 55-56-57) | | Contre Indiqué | Déconseillé | |
| Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant une thérapeutique anticoagulante | | Contre Indiqué | Déconseillé | |
| Grossesse et allaitement | | Déconseillé | Contre Indiqué | Déconseillé |

Les problématiques des AOD

1.3. Le risque iatrogène[21]

Lorsque les traitements médicamenteux provoquent des effets indésirables, des réactions, des événements ou des accidents, on les appelle iatrogènes, non seulement en raison des effets spécifiques des médicaments concernés, mais aussi en raison du contexte et du mode d'utilisation. L'usage des médicaments n'est pas anodin.

Elle représente un problème majeur de santé publique, bien connu des pharmaciens depuis de nombreuses années, qui ont été pris en compte par les pouvoirs publics français en 2004. La lutte contre l'iatrogénèse médicamenteuse est alors définie comme un des objectifs de la loi n 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique Française.

Le rôle du pharmacien d'officine dans le bon usage du médicament et la lutte contre l'iatrogénèse en soins de premier recours a également été souligné par le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) sur la pharmacie d'officine de 2011. L'assurance maladie s'engage aussi dans la prévention du risque médicamenteux évitable.[44]

1.3.1. Définition d'une iatrogénie médicamenteuse :

Le mot « iatrogénie » vient du grec iatros = médecin et génos, signifiant origine, cause. Par conséquent, au sens littéraire, cela signifie : « causé par un médecin ».[45] Les termes « iatrogénie » et « iatrogénèse » sont semblables.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la **iatrogénie médicamenteuse** est définie comme toute réaction nocive et non recherchée liée à la prise d'un médicament et survenant de façon fortuite.[46]

De surcroît, on parle d'**iatrogénie médicamenteuse** lorsqu'une pathologie ou toute expression clinique indésirable pour le patient est causée par l'administration d'un ou de nombreux médicaments.[45]

Elle englobe les événements indésirables médicamenteux (EIM), les effets indésirables d'un médicament (EI), ainsi que les erreurs médicamenteuses (EM).

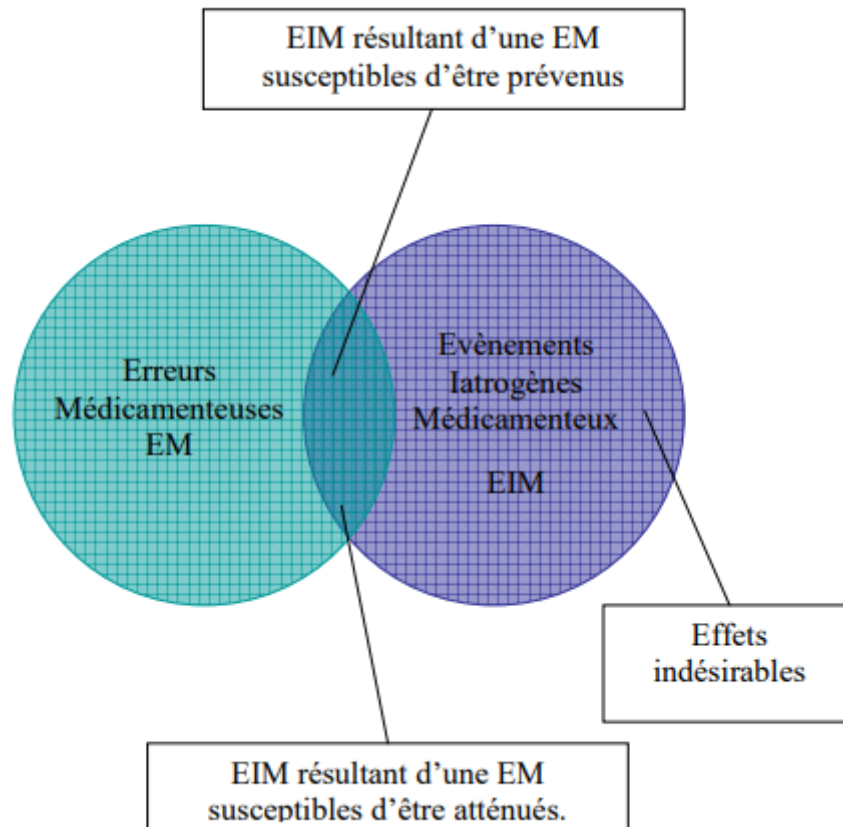


Figure 10 : Corrélation entre les effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables.[45]

1.3.1.1. Effets indésirables d'un médicament (EI)

« Les effets indésirables sont des réactions nocives et non voulues, causés par l'utilisation de médicaments à des doses normales chez l'homme afin de prévenir, de diagnostiquer ou de traiter des maladies ou le changement ou la rectification ou pour la restauration d'une fonction physiologique ou résultant d'un usage détourné du produit ou du médicament. »[47] (ça c'est la définition OMS 1972, par la suite en 2000, ça été élargie à toute réaction résultant d'un: | Mésusage | Usage abusif | Syndrome de sevrage | Pharmaco dépendance | Erreur médicamenteuse | Inefficacité thérapeutique | Effet sur le produit de conception | Produit défectueux ou de mauvaise qualité)

Les effets indésirables peuvent être évalués comme graves ou inopinés.

Effet indésirable grave :[47]

Un effet indésirable grave est un effet entraînant :

- Le décès,
- La mise en jeu du pronostic vital,
- Une hospitalisation (ou une prolongation d'hospitalisation),
- Une invalidité ou une incapacité significative,
- Des séquelles,
- Des malformations ou des anomalies congénitales (médicament pris par la mère avant ou pendant la grossesse).

Effet indésirable inopinés :[47]

Un effet indésirable inopinés est un effet dont l'essence, l'alternance ou la gravité ne sont pas mentionnés dans la monographie du médicament (également appelée Résumé des Caractéristiques du Produit ou RCP).

1.3.1.2. Erreurs médicamenteuses (EM)[21]

« Au moment de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient, l'écart par rapport à ce qui aurait dû être fait, signifie l'erreur médicamenteuse »

L'Erreur Médicamenteuse (EM) avérée ou potentielle désigne la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament ou l'omission, qui saurait être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient.

La manifestation de ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au moment de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient, et qui pourrait éviter, est par définition, l'erreur médicamenteuse.[48]

1.3.1.3. Evènement indésirable médicamenteux (EIM)

Le résultat de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament, aboutissant à un « dégât apparaissant chez le patient en lien avec sa prise en charge médicamenteuse, » désigne l'EIM ou évènement iatrogène médicamenteux.

L'EIM résulte de l'association d'un EI et d'une EM avérée.[45]

1.3.2. Effets indésirables avec les AOD

A l'heure actuelle, un certain nombre d'effets indésirables ont été recensés.

1.3.2.1. Risque hémorragique[2, 12]

L'hémorragie compte tenu de leur mode d'action, est le risque primordial des anticoagulants. Des saignements sont fréquemment rapportés dans les expériences cliniques, et les AOD ne sont pas à l'abri de ce risque.

Afin de diminuer ce risque, les interactions médicamenteuses, les contre-indications, les alertes spéciales et précautions d'emploi, les contre-indications, les schémas thérapeutiques (dose et temps de traitement) et les recommandations doivent être fondamentalement honoré.

Les nouveaux anticoagulants doivent donc être utilisés avec intelligence chez les patients présentant un risque hémorragique accru que de nombreuses situations sont capables de hausser :

- Un âge avancé ;
- Une insuffisance rénale ou hépatique ;
- Poids extrêmes ;
- Certaines associations médicamenteuses ;
- Des interventions chirurgicales ou des pathologies complices d'une menace de saignement spécifique.

En lien, des hémorragies majeures ou sévères peuvent naître, menaçant le pronostic vital et conduisant à une issue périssable. Les évènements hémorragiques peuvent se

manifester dans distinctes zones, par exemple : des hémorragies (intra-abdominale, intra-articulaire), hémorragie ou hématome intracérébrale, hématome majeur du psoas etc...

Hématome, épistaxis, gingivorragie, sont des hémorragies qui sont considérées comme bénignes.[2]

De ce fait, lors de l'initiation de sa thérapeutique par les AOD, il est vital de tenir compte des facteurs de risques pouvant élever les effets indésirables chez un patient.

Au cours des essais cliniques, les effets des événements hémorragiques rapportés sont similaires à ceux de l'AOD et de la warfarine. Néanmoins, par rapport à la warfarine, l'AOD a un taux d'hémorragie intracrânienne plus faible et un taux plus élevé d'hémorragie gastro-intestinale.

Deux études pharmaco épidémiologiques menées en collaboration avec l'ANSM et la CNAMTS, ont permis l'évaluation du risque hémorragique des patients AVK ou AOD publiée en juillet 2014. Ces études ne montraient pas que par rapport aux AVK, l'utilisation de l'AOD dans des conditions initiales ou transitoires augmentait le risque d'événements hémorragiques graves.[49]

• **Le dabigatran**

Les EI les plus généralement ramenés dans les essais cliniques ont été des saignements tout le temps, un total de 16,5 % des patients souffrant de fibrillation auriculaire traités pour prévenir les accidents vasculaire cérébraux (AVC) et de l'embolie systémique (étude RELY en ouvert).

Les patients présentent un risque accru de saignement gastro-intestinal comparé à la warfarine, le dabigatran 150 mg peut prévenir les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et l'ES dans la FA non valvulaire. Cet effet est principalement observé chez les patients âgés de 75 ans et plus dans les 3-6 premiers mois suivant le début du traitement.

Diminuer la dose de dabigatran à 110 mg 2 fois par jour au lieu de 150 mg, serait préférable (cf. tableau 8 : Situations du risque hémorragique). Pour les sujets présentant un risque accru.

Suite à une alerte des autorités japonaises, en août 2011, des patients (personnes âgées et en insuffisance pondérale) traités par dabigatran ont été notifiés d'accidents hémorragiques mortels. L'Agence européenne du médicament (EMA) et le comité des médicaments à usage humain (CMUH) ont permis la réexamination de toutes les données disponibles, y compris les données sur le risque de saignements graves ou mortelles du dabigatran dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. Le rapport bénéfice /risque du médicament reste positif. Afin de préciser ses conditions d'utilisation et de surveillance, le RCP doit être modifié : notamment pour la fonction rénale, une évaluation systématique doit être réalisée avant de débiter le traitement, puis en cas d'aggravation prouvée ou soupçonnée si nécessaire ajuster les posologies journalières du produit.

En cas de lésion ou de risque d'hémorragie majeure, il serait approprié de convier que le dabigatran ne doit pas être utilisé, et ne doit pas l'être aussi en association avec d'autres anticoagulants, sauf en relais.

• **Le rivaroxaban**

Dans les études cliniques, au cours d'un traitement au long cours par rapport au traitement par warfarine, des anémies ont été plus fréquemment observés et des saignements des muqueuses (gingivorragie, gastro-intestinal, saignements urogénitaux, l'hémorragie nasale etc....).

Des saignements sont souvent observés dans différentes indications du produit :

- 22,7 % des patients sont utilisés pour traiter la thrombose veineuse profonde et prévenir les récives (rivaroxaban 15 mg x 2 et 20 mg) ;
- Prévenir les accidents vasculaires cérébraux et l'embolie systémique chez 28 % des patients atteints fibrillation auriculaire.[2]

Comparativement aux patients prenant de la warfarine, les prenants du rivaroxaban (20 mg/j ou 15 mg/j, insuffisance rénale modérée) avaient la même incidence globale d'évènements hémorragiques majeurs dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et l'embolie systémique (ES) (3,60 % contre 3,45 %) adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.

1.3.2.2. Risque non hémorragique[2, 12, 21]

Quel que soit le risque hémorragique, au cours des essais cliniques et après commercialisation, les AOD ont démontrés d'autres effets indésirables.

Les principaux effets rapportés sont les suivants :

Tableau 11 : Les risques non hémorragique avec les AOD[12, 21]

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|------------------------------|---|---|--|
| Troubles digestifs | Fréquent : nausées, diarrhées et douleurs abdominales. Ulcère de l'œsophage (mauvaise administration, ouverture des gélules) | Fréquent : nausées | Fréquent : nausées |
| Anomalies Hépatiques | Fréquentes : altération de la fonction hépatique et rare surcroît des transaminases (ALAT, ASAT) | Fréquentes : surcroît des transaminases (ALAT, ASAT) Rares : altération de la fonction hépatique | Peu fréquentes : altération de la fonction hépatique et rare surcroît des transaminases (ALAT, ASAT) |
| Thrombopénie | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Infarctus du Myocarde | Surcroît du taux annuel d'IDM par rapport à la warfarine | | |
| Effets cutanés | Rare : angioedème et réaction anaphylactique | Prurit et éruption cutané | |
| Insuffisance Rénale | Rare | Rare | |

: Il est approprié **d'avalier la gélule entière avec un grand verre d'eau** de préférence **au cours d'un repas**, afin d'améliorer l'absorption et la compréhension. Pour avertissement, **les gélules de Dabigatran ne doivent en aucun cas être ouvertes.**

: Les AOD font l'objet d'une surveillance intensive de pharmacovigilance **des atteintes hépatiques**.

En décembre 2012, une patiente de 86 ans a été hospitalisée après avoir reçu un traitement par dabigatran pendant 6 semaines et a signalé le premier cas d'hépatolyse sévère et d'élévation des enzymes hépatiques supérieures à 20N (50N pour l'ASAT et 100N pour l'ALAT). 110mg est utilisé pour la fibrillation atriale le matin et le soir.[50]

: Dans l'étude RELY, par rapport à la warfarine, l'incidence annuelle d'infarctus du myocarde dans le groupe dabigatran a augmenté (dabigatran 110mgx 2/j était 0,82 %, dabigatran 150mgx2/j était de 0,81 %, warfarine est de 0,64 %).[51]

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés a montré que le dabigatran est associé à un surcroît expressif du risque d'infarctus du myocarde (IDM), spécialement à doses élevées (2x150 mg/j) qui peuvent être attachées à la classe thérapeutique.[52]

: Avec le rivaroxaban, les **effets cutanés**, des démangeaisons/éruptions cutanées sont rarement rapportées.

Certains effets indésirables sont objets d'un suivi renforcé de pharmacovigilance. Comme certains cas d'hypersensibilité à type de DRESS, vascularite, ainsi que des retentissements anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été trouvés.

Interactions médicamenteuses

1.3.2.3. Définition

Lorsque l'administration concomitante ou successive de deux ou plusieurs médicaments chez un même patient et dans laquelle l'une des substances absorbées affecte l'activité thérapeutique d'un ou plusieurs des autres médicaments administrés, on parle d'interaction médicamenteuse.

Nous pouvons avoir dans certaines interactions médicamenteuses des résultats cliniques graves alors que d'autre n'ont que des effets bénins. En effet, leur efficacité et leur nocivité peut être modifier en cas de prise concomitante de nombreux médicaments.[19]

Il existe quatre niveaux d'interactions médicamenteuses :[21]

Contre-indication : Ceci est absolu et ne doit pas être violé.

Association déconseillée : Doit généralement être évitée sauf si elle est vérifiée après une relation bénéfique/risque analysé et sollicite une surveillance précise du patient.

Précaution d'emploi : Du moment que vous suivez des suggestions simples, notamment en début de traitement, vous pouvez les combiner pour éviter les interactions (ajustement de la dose, renforcement du suivi clinique, biologique, ECG, etc.).

A prendre en compte : On ne peut donner de conseils pratiques. C'est au médecin d'examiner l'avantage de l'association, car il existe un risque d'interactions médicamenteuses, et concorde le plus souvent à des effets indésirables ajoutés.

2.1.3.2 Interactions médicamenteuses des AOD

À propos des AVK, les interactions médicamenteuses avec les AOD se trouvent être moins graves que celles-ci. Cependant, il a été déterminé que 2 raisons peuvent causer les interactions médicamenteuses d'importance clinique : celles impliquant la P-gp et celles impliquant le CYP3A4 / 3A5.

Rôle de la glycoprotéine P

Dans le tube digestif, la P-gp joue un rôle essentiel en limitant la pharmacocinétique du dabigatran, de ce fait, la biodisponibilité à 7,2%. Dans une moindre mesure, la digestion et la P-gp rénale et biliaire affectent la pharmacocinétique du rivaroxaban et de l'apixaban. De nombreux médicaments qui sont des substrats de ce transporteur peuvent moduler leur activité, entraînant des modifications de l'exposition aux médicaments (modifications de la concentration plasmatique évaluées au fil du temps l'ASC). Au sein des inducteurs et les inhibiteurs de CYP3A4, pour oser des interactions médicamenteuses cliniquement apparentés au dabigatran, seuls les **inhibiteurs puissants ou inducteurs sélectifs de la P-gp** sont capable des variations pharmacocinétiques suffisantes. Selon la molécule, le dabigatran peut avoir des recommandations différentes : contre-indications formelles, éviter, réduire la dose et surveiller (tableau 12).[12, 19, 21, 28]

Les principaux niveaux de conduite à tenir (CAT) sont indiqués par le code couleur suivant dans les tableaux, et ci-dessous :

Rouge : Association contre-indiquée.

Orange : Association non recommandée ou déconseillée

Jaune : Association nécessitant prudence, surveillance et adaptation posologique

Rôle du CYP3A4

La circulation du métabolisme hépatique est indépendante de la voie des cytochromes (CYP450) en ce qui concerne le dabigatran. Par conséquent, il inutile de tenir compte des interactions médicamenteuses significatives de ces voies métaboliques.

L'apixaban et le rivaroxaban sont des substrats hépatiques du CYP3A4, des facteurs génétiques et environnementaux affectent leur activité, par contre leur administration simultanée avec des médicaments, modifie de façon radicale leur activité.

Parmi les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4, seuls ceux qui expriment simultanément l'activité de la P-gp sont en mesure d'induire une transformation clinique expressive. Selon les cas il existe des précautions d'emploi ou des suggestions afin d'éviter éviter l'association. L'Apixaban et Rivaroxaban n'exigent pas contre-indications absolues.[12, 21]

Tableau 12 : Principales interactions médicamenteuses avec les AOD¹ [2, 12, 21, 53, 54]

| Anticoagulants oraux directs | Mécanisme de l'interaction | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|------------------------------------|---|---|---|---|
| Amiodarone | Compétition P-gp | ASC + 60 % ETEVEV : réduire la posologie ⁵ | – | Augmentation mineure de l'ASC |
| Dronédarone | Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4 | ASC + 70 à 140 % ^{2,3} | Données limitées ⁴ | – |
| Digoxine | Compétition P-gp | Pas d'effet | Pas d'effet | Pas d'effet |
| Quinidine | Compétition P-gp | ASC + 50 % ETEVEV : réduire la posologie ⁵ | – | Augmentation mineure de l'ASC |
| Vérapamil | Compétition P-gp et faible inhibition du CYP3A4 | ASC + 20 à 150 % ETEVEV + FA : réduire la posologie ⁵ | – | Augmentation mineure de l'ASC |
| AINS en traitement prolongé | – | Risque hémorragique : + 50 % ⁵ | Risque hémorragique augmenté ³ | Risque hémorragique augmenté ⁵ |
| Aspirine | – | Risque hémorragique : + 12 à 24 % ⁵ | Risque hémorragique augmenté ³ | Risque hémorragique augmenté ⁵ |
| Clopidogrel | – | ASC + 30 % ⁵ | Risque hémorragique augmenté ³ | Risque hémorragique augmenté ⁵ |
| Prasugrel | – | – | Pas de données ⁴ | – |
| Ticagrélor | – | ASC + 46 à 56 % ⁵ | Pas de données ⁴ | – |
| Héparines de bas poids moléculaire | – | Risque hémorragique augmenté ^{2,3} | Risque hémorragique augmenté ^{2,3} | Risque hémorragique augmenté ^{2,3} |
| Héparine non fractionnée | – | Risque hémorragique augmenté ^{2,3} | Risque hémorragique augmenté ^{2,3} | Risque hémorragique augmenté ^{2,3} |
| Diltiazem | Compétition P-gp et faible inhibition du CYP3A4 | – | – | Augmentation mineure ASC |
| Atorvastatine | Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4 | – | Pas d'effet | – |
| Carbamazépine | Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2 | ASC diminuée ⁴ | ASC diminuée ⁵ | ASC diminuée ⁵ |
| Phénytoïne | Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2 | ASC diminuée ⁴ | ASC diminué ⁵ | ASC diminuée ⁵ |

Tableau 12 : Interactions médicamenteuses communes à tous les AOD¹ (suite) [2, 12, 21, 53, 54]

| | | | | |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|--|----------------------------|
| Inhibiteurs de la protéase | Incidence sur P-gp et inhibition du CYP3A4 | Pas de données ^d | ASC + 150 % ^d | ASC + 150 % ^d |
| Clarithromycine | Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4 | ASC + 20 % ^b | ASC + 50 % Cliniquement non pertinent | – |
| Érythromycine | Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4 | – | ASC + 30 % Cliniquement non pertinent | – |
| Fluconazole | Inhibition modérée du CYP3A4 | – | ASC + 40 % Cliniquement non pertinent | – |
| Itraconazole | Compétition P-gp et BCRP, et inhibition du CYP3A4 | ASC augmentée ^{2,3} | ASC augmentée ^d | ASC augmentée ^d |
| Kétoconazole | Compétition P-gp et BCRP, et inhibition du CYP3A4 | ASC + 140 à 150 % ^{2,3} | ASC + 160 % ^d | ASC + 100 % ^d |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|---|----------------------------|----------------------------|
| Posaconazole | Compétition P-gp et BCRP, et inhibition du CYP3A4 | ASC augmentée ⁴ | ASC augmentée ⁴ | ASC augmentée ⁴ |
| Rifampicine | Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2 | ASC - 66 % ⁴ | ASC - 50 % ³ | ASC - 54 % ³ |
| Ciclosporine | Compétition P-gp | Pas de donnée ^{2,3} | - | - |
| Tacrolimus | Compétition P-gp | Pas de donnée ^{2,3} | - | - |
| Inhibiteurs de la pompe à protons | - | Pas d'effet | Pas d'effet | - |
| Ranitidine | - | Pas d'effet | - | - |
| Millepertuis | Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2 | ASC diminuée ³ | ASC diminuée ³ | ASC diminuée ³ |
| IRSNa | - | Risque hémorragique augmenté ⁵ | - | - |
| ISRS | - | Risque hémorragique augmenté ⁵ | - | - |

¹http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf

² Sauf dans le cas d'un relais de traitement pour ou à partir d'AOD, ou lorsque l'héparine non fractionnée est administrée pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central à des doses nécessaires.

³ Association contre-indiquée. ⁴ Association non recommandée ou déconseillée.

⁵ Association nécessitant prudence, surveillance et adaptation posologique.

ASC : aire sous la courbe ; **EDEV** : événement thromboembolique veineux ; **AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; **IRSNa** : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline **CYP** : cytochrome P450 ; **ISRS** : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; **BCRP** : Breast cancer resistance protein.

1.3. Observance

Dans la santé publique, l'observance du traitement est considérée comme l'un des enjeux capitaux. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fait des recommandations pour le 21e siècle[55]. La non-observance du traitement est grave, notamment dans les maladies chroniques : le taux de non-observance pour les affections chroniques est de 50 %, et pour les affections aiguës est de 30 %. Elle n'est pas strictement reliée au changement dommageable de la pathologie, aux transformations de la qualité de vie, et aux surcoût apportés à la société du fait des hospitalisations récidivées.[56]

Des études ont montré que dans l'hypertension, près de 50 % des patients au bout de quelques mois, ne suivent plus correctement leur traitement. Dans la pratique courante, nous remarquons que certains patients ne se rendent même pas à l'officine pour se procurer le ou les médicaments prescrits, ils mettent fin à leur traitement lorsqu'ils se sentent mieux même en cas d'accident important.[21, 57]

1.3.3. Définition de l'observance

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'observance est définie comme la « cohérence entre l'attitude d'un individu (prise de médicaments, suivi d'un régime et/ou changements d'attitude) et les conseils d'un soignant. »[55]

Elle concorde donc à « la cohérence qui se trouve entre les attitudes des soignés et les conseils des soignants ». On parle alors d'adhésion du patient à la médication ou de l'observance.

Déterminants de l'observance médicamenteuse :

L'observance du traitement dépend du comportement de santé du patient. Les comportements sains proviennent de différents facteurs : « cognitions » (connaissances, ingéniosité, aptitude), « métacognitions » (intuition de ses perceptions, compétences et attitudes), « psychosociales » (convictions, pratiques, représentations, émotions), « sociaux » (revenu, statut, lieu de vie), « cultures » (éducation familiale, culture de référence, adoration), « hygiènes » (état de santé, diagnostic, prévision).[21, 58, 59]

Ces éléments peuvent influencer l'adhésion du patient aux médicaments et d'eux sont déduits les déterminants de l'observance.[58, 60]

Tableau 13 : Déterminants de l'adhésion du patient au traitement et leur impact.[61]

| Dimension Déterminants Impact : | | |
|---|---|---|
| N = Négatif/P = Positif | | |
| Maladie | M1 – Troubles cognitifs, visuels de la personnalité M2 – Absence de symptômes M3 – Addictions (drogue, alcool, tabac) M4 – État dépressif | M1 Présence = N M2 Pas de symptômes = N M3 Présence = N M4 Présence = N |
| Traitement | T1 – Complexité (nombre, Co traitements, contraintes de prises...) T2 – Temps quotidien dédié T3 – modalités d'administration T4 – Durée | T1 – Nb > 4 = N T1 – Prises > 2 =N T1 – Contraintes = N T2 – Interférences avec la vie quotidienne ou la qualité de vie = N T3 – Couper les comprimés, adaptations de doses = N Patchs > comprimés > injections = N T4 – Chronicité = N |
| Facteurs démographiques et socioéconomiques | - Ressources matérielles - Précarité - Prise en charge -Appartenance ethnique -Appartenance culturelle | Niveau social bas = N Précarité sociale = N Stabilité familiale = P Coût = N |
| Patient Et/ou Entourage | P1 – Savoirs théoriques P2 – Savoirs pratiques P3 – Expériences antérieures P4 – Représentations liées à la maladie et aux médicaments P5 – Emotions (sentiment de peur de craintes de culpabilité d'échec personnel...) P6 – Ressources externes et internes du patient | Faible niveau de connaissance médicale = N Expériences négatives = N Perception de l'amélioration de son état de santé = P Déni de la maladie = N Positionnement social donné de la maladie = P ou N selon la représentation Peur des effets indésirables = N Stabilité familiale = P Soutien des pairs = P Estime de soi = P Difficultés de projection dans l'avenir = N Sentiment d'efficacité personnel = P |
| Système de soins | SS- 1 Qualité de la relation patient- soignant SS2 – Organisation des soins (accessibilité, structuration, continuité...) | Confiance, empathie, niveau d'expertise = P Compétences relationnelles = P Informations claires et adaptées au patient = P Réseau organisé = P Disponibilité consultation > 10 minutes = P |

Par conséquent, nous devons connaître le traitement du patient, son affection, comment est son milieu social (assistance, famille, camarades, mouvements), comment est-il organisé dans sa vie habituelle, comment il se sent face à son affection et à son traitement.

1.3.4. Evaluation de l'observance[62]

L'appréciation de l'observation est généralement pénible et soulève beaucoup de problèmes méthodiques.

- Méthodes directes :

Évaluer la conformité à partir des taux plasmatiques ou urinaires le médicament ou ses métabolites peuvent être précis, sensibles, objectifs et Reproductible ; cependant, il s'agit d'une méthode puissante, coûteuse, invasive et limitée à certains médicaments.

Le test d'hémostase a été interrompu en raison de l'impossibilité de quantifier la prise d'AOD (excepté posologie typique anti-IIa ou Xa).

- Méthodes indirectes :

L'observance à partir du décompte des comprimés comme l'utilisation de systèmes électroniques permettent une vision globale de l'adhésion mais sont susceptibles de falsification. Les systèmes électroniques sont onéreux et non adaptés à la pratique ambulatoire courante ; ils restent plutôt destinés à la recherche clinique et pas adapté à certaines formes galénique notamment les injectables.

Registres manuel ou électronique des renouvellements d'ordonnances à la Pharmacie et les mesures auto-rapportées par le patient ou ses proches (questionnaires, agendas de suivi, entretien) restent actuellement parmi les approches jugées les plus pertinentes : « autant leur demander directement ce qu'ils font »

1.3.5. Observance avec les AOD

L'observation de la médication par le patient est un défi majeur pour les médecins, pour les AOD comme pour tout autre médicament. Ces chiffres sont choquants, surtout lorsque les patients sont soignés pour des affections chroniques. La complaisance de gestion des AOD et l'absence de contrôles biologique impliquent un risque important de non-observance et de traitement.

Cette non-observance, difficilement quantifiable, peut être à l'origine de la récurrence accrue des thromboses, qui peut être attribuée à tort à l'inefficacité du traitement.

Pour obvier cette non-conformité, la formation continue au traitement est plus que nécessaire et l'éducation doit être envisagée en fonction des besoins des patients et des différents professionnels de la santé (particulièrement les médecins, infirmier(e)s et pharmacien(ne)s en charge du patient).[57]

L'amélioration de l'observance du patient passe par l'élaboration des entretiens pharmaceutiques dans les traitements chroniques et la synchronisation entre professionnels de la santé. Par conséquent, une éducation au traitement doit être menée pour assurer une bonne observance du traitement.

En cas de traitement à long terme, une évaluation périodique, par exemple lors du réapprovisionnement des ordonnances, devrait être pour s'assurer que les patients sont en bonne observance du traitement. Par conséquent, la détection d'une mauvaise conformité devrait conduire à des mesures d'éducation améliorées du traitement.[63]

En ce qui concerne le dabigatran, sur la base de l'analyse de la situation réelle aux États-Unis, l'observance du dabigatran (Pradaxa®) chez les patients nouvellement diagnostiqués en FA non valvulaire est bien meilleure que celle de la warfarine.

Dans cette étude, les patients qui ont commencé un traitement par dabigatran présentaient des taux de persistance plus élevés à 6 mois (72 contre 53 %) et à 1 an (63 contre 39 %) que ceux ayant reçu de la warfarine).[64]

Cependant, dans les études cliniques contrôlées des AOD, la conformité est loin d'être parfaite : le test RE-LY montre que le taux de continuité sur deux ans est plus élevé, la

warfarine est supérieure au dabigatran (83 contre 79 %), ce qui a prouvé en 2009 la primauté de cette nouvelle façon prophylactique (rabais du risque d'AVC de 35 %). Dans la « vraie vie », le taux de conformité des AVK à 1 an avoisine les 65-74%, ce qui donne un résultat étonnant.[64]

Dans cette prospection américaine, l'estimation de la conformité était basée sur la mise à jour des ordonnances en analysant la base de données officielle de délivrance des médicaments. L'observance est définie comme le temps entre le début du traitement et le traitement interrompu. Les personnes les plus jeunes et les moins risquées sont les moins douées pour l'observance.

Les auteurs de l'étude ont conclu « qu'en plus de réduire le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) sans augmenter les saignements, le dabigatran peut être plus utile car son observance est meilleure que les AVK ».[64]

1.4. Pharmacovigilance

1.4.1. Notification de cas d'effets indésirables

Les AOD sont très surveillés en Europe et en France. Au niveau national, surtout en termes de risque d'hémorragie.

Les données de sécurité disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) sont estimées par le comité technique de pharmacovigilance et d'approximation des risques (PRAC) de manière semestrielle, au niveau européen. L'aspect de sécurité de ces molécules est autant examinée et un rapport est remis au comité technique de pharmacovigilance tous les 6 mois au niveau national.[2]

1.4.1.1. Suivi de pharmacovigilance du Pradaxa® Cas de France :

Lors de la 6^{ème} évaluation de la Surveillance Nationale de PRADAXA entre le 1^{er} septembre 2014 et le 28 février 2015, le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) a dépisté et analysé un total de 188 cas graves, dont 31 décès (16,7%) étaient essentiellement liés à des hémorragies (27 cas).

Les hémorragies gastro-intestinales sont encore majoritaires (48 %), suivies des hémorragies du système nerveux central (26 %) et de l'hématurie (10 %). Au cours de cette période, 30 évènements thromboemboliques ont été ramenés, dont 15 AVC.

Au total, le CTPV a voté pour la poursuite de la Surveillance Nationale de PRADAXA, mais le périmètre a été modifié et les circonstances suivantes sont impliquées : Effets secondaires graves ou inopinés, non hémorragiques et non thromboemboliques.[65]

• **Méthode : [66]**

D'après le compte-rendu du comité technique de pharmacovigilance du 06 juin 2017 :

Lors de la 8^{ème} évaluation de la Surveillance Nationale de PRADAXA®, couvrant la période du 01/03/2016 au 28/02/2017. Les données décomposées portaient sur **des cas graves et n'incluaient pas les saignements et thromboses** causés par une notification.

• **Résultats : [66]**

129 cas ont été examinés, dont 53 cas graves ont été laissés pour analyse, et 12 des 53 cas (22.6% des cas) suspectaient un autre médicament. L'âge moyen est de 76.5 ans +/- 11.3 ans et le sexe ratio H/F est de 1.2.

Dans 33 cas sur 53 (62,2% des cas) sont renseignée l'indication de PRADAXA® : il s'agit de la

30 cas sont liés à la FA, arythmie ou flutter.

2 cas viennent du TVP.

Dans un 1 cas, l'indication est la chirurgie orthopédique.

Dans un cas, l'indication est « tachycardie ».

En l'absence d'un grand nombre d'informations (posologie, fonction rénale, ou les deux), nous ne pouvons conclure que l'indication « conforme » que dans 4 cas sur 53.

Au total, 8 décès ont été signalés au cours de la période observée (8,5% du total) : 3 sans cause, 1 mort subite, 1 décès par péritonite, 1 décès post-infarctus et 2 décès avec des

indications plus précisées disponibles : l'un est décédé de choc réfractaire avec défaillance de plusieurs organes, l'autre est décédé d'une septicémie, avec pronostic vital engagé.

Les effets essentiellement décrits sont, des effets procéduraux (patient profitant de l'antidote) (27%), suivis des effets cardiovasculaires (12%), des atteintes rénales (9%), des effets hématologiques (10%), et des effets cutanés (9%).

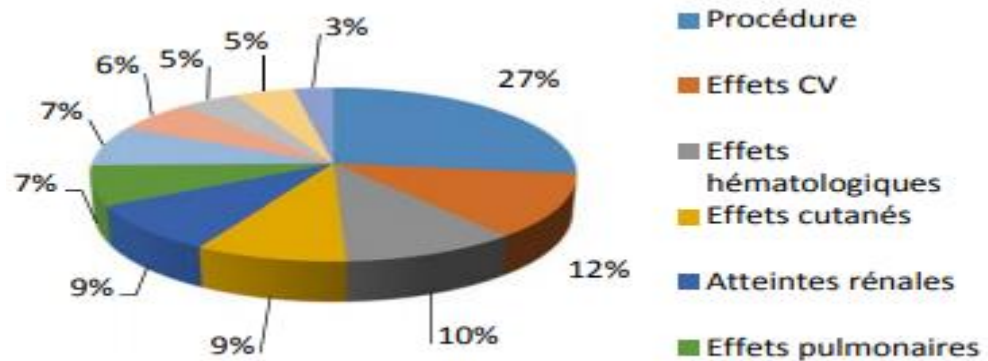


Figure 11 : Répartition des effets indésirables par Système- organe classe de Pradaxa

Les **effets procéduraux** (19 cas) enregistrer après à l'utilisation de PRADAXA®, le plus souvent en cas de chirurgie d'urgence.

Les **effets hématologiques indésirables** (7 cas).

Des lésions rénales (6 cas) ont été ramenées dont 1 cas était dû à des complications tubulaires rénales avec hématurie macroscopique.

On soupçonne seulement que les **Effets cutanés** du purpura vasculaire PRADAXA® (2 cas) et (1 cas) ne sont pas des évènements attendus et ne sont pas enregistrés dans la monographie de la vascularite.

Des effets mentionnés dans la monographie (anémie, thrombopénie, réduction de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie, bronchospasme) étaient des **lésions pulmonaires** (4 cas).

Divers effets indésirables existent également notamment des **lésions hépatiques**, des **effets sur systèmes nerveux** et des **effets cardiovasculaires**. Un autre résultat inattendu est la **pancréatite aigüe**.

• **Conclusion et propositions du rapporteur :**

Le rapporteur du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) a recommandé que la surveillance nationale de pharmacovigilance soit arrêtée et la surveillance de routine des médicaments d'un point de vue bibliographique soit poursuivie, et que les mises à jour des PBRER et PGR et des cas en instance soient revues et commentées.

1.4.1.2. Suivi de pharmacovigilance du Xarelto®[66] Cas de France :

Ce 8^{ème} rapport sur la Surveillance Nationale de XARELTO® couvre les données collectées auprès des Laboratoires BAYER et de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) (cas des CRPV) du 01 Mars 2016 au 28 février 2017. Tous les cas spontanés français, sévères et non graves, hors effets thromboemboliques et hémorragiques.

• **Méthode :**

Les effets indésirables sont divisés en trois groupes selon les indications du rivaroxaban : chirurgicale (à court terme), thérapeutique (à long terme) et indication inconnue. Dans l'observation, les indications, la posologie, la durée de traitement n'ont pas été fournies.

La nature attendue ou inopinée de l'effet indésirable a été déterminée conformément au RCP en vigueur le 25 mai 2016.

Evaluer l'usage non-conforme (abus et erreur) du rivaroxaban en fonction des indications, de la dose envisagée pour les indications, de sa fonction rénale et l'âge du patient, des médicaments concernés et de la durée du traitement.

De plus, BAYER envoie des PSUR au CRPV d'Angers, ainsi qu'une liste bibliographique générée en interrogeant la base de données EMBASE tous les mois.

• **Résultats :[66]**

L'analyse portait sur 160 cas (54%) touchaient principalement des femmes, avec un âge moyen de 68.4 +/- 17.9 ans.

Les indications sont habituellement médicales (n=123, soit 77%). Les indications chirurgicales représentent 1% des cas (n=2), 18% des cas (n=29) ont des indications inconnues et 4% des cas (n=6) ont des indications hors AMM.

Sur les 160 cas décomposés, seuls 136 patients ont été évalués pour non-observance. Chez ces patients, 19 (53%) ont proposés au moins un critère de non-observance :

Indications autres que l'AMM (6 cas)

Surdosages de 25 ou 40 mg (2 cas)

Surdosage dû à une erreur du patient (1 cas)

Intoxication médicamenteuse intentionnelle (3 cas)

Utilisé pendant la grossesse (5 cas)

La dose pour les patients atteints de FA ayant une fonction rénale normale (1 cas) était de 15 mg/j

La dose de FA était de 10 mg/j (1 cas)

Les effets indésirables les plus communs sont l'hématologie (17%), la peau et les muqueuses (15%), le foie et la vésicule biliaires (12%), les troubles neuropsychiatriques (8%) et les reins (8%).

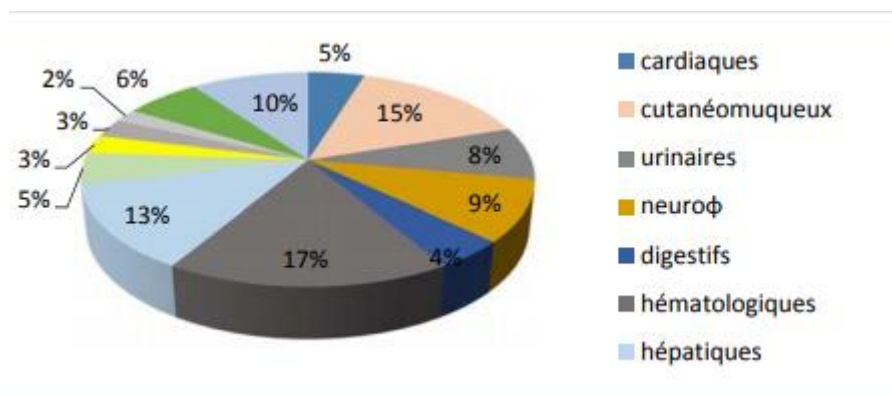


Figure 12 : Répartition des effets indésirables par Système- organe classe de Xarelto

Sur les 160 cas, 5 décès ont été signalés : 1 décès par aggravation de l'insuffisance rénale chronique et hépatite sévère, 1 décès par pneumonie infectieuse, 1 décès par infection, 1 décès par défaillance multiples des organes chez un patient atteint de maladie cancéreuse évolutive et 1 décès par arrêt cardiaque-.

- Des effets attendus sont des **effets hématologiques** 65%, les thrombocytopénies (9 cas), les thrombocytoses (2 cas), principalement une anémie sans hémorragie externe (17 cas). Il faut noter 8 cas de neutropénies, 3 cas d'anémie hémolytiques, 2 cas d'éosinophiles, 1 cas de CIVD et 1 cas mononucléose, tout ça concerne les effets inopinés.

- Dans la BNPV, avec patch test positif pour le rivaroxaban 1 cas de DRESS (Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a été notifié, portant à 5 le nombre total de syndrome de DRESS, les **effets cutanés**, trois cas supplémentaires de purpura vasculaire ou vascularite ont été notifiés portant à 29 le nombre total de vascularites cutanées.

- Les **effets généraux** sont inattendus pour 28 d'entre eux (environ 50% des cas) sans qu'un lien causal avec le traitement par rivaroxaban n'ait pu être établi.

Dans 87% des cas, les effets rapportés sont attendus.

- Survenue au 9ème jour d'un traitement par XARELTO® 1 cas de colite aiguë fébrile a été notifié parmi les **effets digestifs**, pour une TVP.

- **Effets rénaux**, à l'exception des saignements, toute l'insuffisance rénale associée au traitement par XARELTO® est inattendue. Ce rapport a analysé 17 cas d'insuffisances rénales, 1 cas de chromaturie (urine orangée) et 1 cas de polyurie nocturne.

- Les **effets musculosquelettiques**, sont peu représentés dans ce bilan portant exclusivement sur les cas graves par rapport au précédent bilan. On compte une tendinite, 3 crampes musculaires et 3 arthralgies.

- Il existe deux types de **pneumonie pulmonaires**, l'une interstitielle (AN20160934), l'autre organisée (TS20160721), liée au traitement par le rivaroxaban et l'amiodarone.

Concernant l'utilisation du rivaroxaban pendant la grossesse, nous avons noté : un avortement spontané à terme non indéterminé et une exposition inconnue pour le premier

trimestre de la grossesse, un retard de croissance intra-utérin, chez l'un des jumeaux une hypoplasie ventriculaire et une membrane Oligo amniotique, une double grossesse amniotique.

• **Conclusions et propositions du rapporteur :[67]**

Les syndromes de DRESS, les purpuras vasculaires ou vascularites cutanées et les douleurs musculosquelettiques (gênantes pour le patient et parfois à l'origine d'arrêt de traitement), sont les effets indésirables qui méritent d'être ajoutés au RCP. À la fin de ce 8ème bilan, le profil des EI graves non hémorragiques et non thrombo-emboliques du rivaroxaban est semblable à celui du précédent bilan. Pour les hépatites sévères avec insuffisance hépatocellulaire, une surveillance plus poussée doit être fait. Après 8 ans de surveillance, le rapporteur propose d'interrompre le suivi national de Xarelto.[66]

1.4.1.3. Suivi de pharmacovigilance de l'Eliquis® Cas de France :[68]

Ce sixième rapport constitue le septième rapport du suivi de pharmacovigilance Eliquis®, et analyse les cas d'effets indésirables autres que les hémorragies et les thromboses en se concentrant sur 4 catégories d'organes (peau, rein, foie, étude sanguine). L'analyse porte sur les cas ayant spontanément notifié les centres et laboratoires régionaux de pharmacovigilance au cours de la période du 1er mars 2017 au 30 juin 2018 (soit 16 mois).[68]

• Méthode :[68]

La base de données nationale de pharmacovigilance a été interrogée par le CRPV (29 août 2018) avec l'apixaban comme médicament « suspect », « en interaction » et « pour la grossesse », afin que tous les cas enregistrés puissent être inventoriés.

Exclure les cas de saignement ou de thrombose. Afin de ne conserver que ces cas dans le champ d'application de ce rapport, à savoir les effets hépatiques, les effets hématologiques, les effets cutanés et les effets rénaux, tous les autres cas graves et non graves ont été lus. Cependant, en raison de son caractère inattendu, d'autres cas intéressants seront également présentés. Tous les cas (graves et non graves) ont été examinés, et certains cas non graves sont considérés comme significatifs et sont donc inclus dans ce suivi.

• Résultats :[6, 68]

Entre le 01/03/2017 et le 30/06/2018, 216 cas déclarés sont retenus et présentés. Les patients sont âgés en moyenne de 74.6 ans (médiane 77 ans), la population est en majorité féminine (sexe ratio H/F 0.67).

Les effets indésirables sont répartis comme suit :

Effets hépatiques 56 cas.

Effets cutanés 98 cas.

Effets rénaux 22 cas.

Effets hématologiques 22 cas.

Effets divers 17 cas.

Grossesse 5 cas (dans 4 cas, deux classes d'organes sont concernées (foie et peau n=2 ;
Foie et Hémato n=1 et rein et hémato n=1).

Avec aux deux extrêmes une très large majorité (86%) de cas graves pour les effets hématologiques et seulement 35% de cas graves pour les effets cutanés, désignant la répartition hétérogène des cas graves au sein de ces classes organes.

17 autres cas d'intérêt ont été répartis comme suit :

Effets cardiaques 4 cas.

Effets digestifs 6 cas.

Effets neurologiques 3 cas.

Pancréatites 3 cas.

Une hyperkaliémie avec HTA.

L'analyse des cas ne permet pas de mettre en évidence de nouveaux signaux, à noter concernant les effets cutanés.

Il est préférable de signaler les démangeaisons de la peau et des tissus sous-cutanés, pour que les données du résumé des caractéristiques soient exactes.

Grâce à des données globales, la survenue d'une vascularite doit encore être surveillée et évaluée. Une synthèse de tous les cas français depuis le début du suivi (issue de la base Vigilyze®) (voir discussion). Nous avons permis de retrouver un total de 16 cas dont un a une causalité « forte » (notre bilan étiologique dans les deux cas les biopsies étaient négatives et le résultat est favorable à l'arrêt d'Apixaban seul) ;

• Conclusion et perspectives :

Le CRPV a demandé la clôture du suivi national de pharmacovigilance, après 7 signalements de suivis d'apixaban commercialisés depuis près de 7 ans. La clôture de l'enquête a été voté à l'unanimité par les membres du CTPV.[68]

1.4.2. Les erreurs et risques d'erreurs avec les AOD[69]

Fait partie de la liste des 12 « never events », événements qui ne devraient pas survenir dans les établissements médicaux, « Les erreurs dans la prise en charge des patients qui recevaient un traitement anticoagulant ».

Après avoir interrogé les Erreurs et les risques de la base de données d'Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM, concernant les molécules « Pradaxa® », « Xarelto® » et « Eliquis® ». Nous constatons que les erreurs rencontrées sont :

- **Erreurs de prescription**
- **Erreurs d'administration**
- **Erreurs de dispensation**
- **Erreurs de délivrance**
- **Erreurs de relais d'anticoagulants**

Le profil d'erreur des AVK est différent du profil d'erreur des AOD. L'erreur d'administration découle du malade lui-même, dans le contexte des AVK (surtout confusion entre Préviscan® et Lisinopril® ou Préviscan® et Nébivolol®).

Les professionnels de santé font des erreurs d'administrations et de prescriptions, qui sont liées à la complexité des indications et des posologies, qui dépendent de la population à traiter (patients âgés, fonction rénale), pour les AOD. Insister sur l'exigence de poursuivre à instruire et informer les professionnels de santé à un bon usage de ces médicaments, notamment en relais AVK / AOD.

1.5. Plan d'action AOD préconisé par l'ANSM[12, 69]

Pour avertissement, un risque de saignement imminent est commun à tous les anticoagulants. Il s'agit, pour les AVK, de la principale cause d'hospitalisation pour effet indésirable et de la principale cause d'effet indésirable graves.

En 2011, 4% de la population a bénéficié d'au moins un remboursement d'anticoagulants. Avec l'âge, l'exposition à ces traitements augmentera. La consommation d'anticoagulants continue d'augmenter.

Comme tout autre traitement anticoagulant, les AOD sont associés à des risques de saignements. Au fil du temps, les AOD peuvent être largement utilisés de façon large. Chaque AOD a des caractéristiques de traitement médicamenteux spécifiques (indications, interactions médicamenteuses, CI etc...).

Par ailleurs, les AOD font l'objet d'un plan de gestion des risques et d'un programme de surveillance au niveau de l'Europe, et d'une surveillance renforcée en France. Le plan s'articule autour de différents axes.

- **Au niveau européen, le suivi de la sécurité de ces médicaments** brevetés est complété par l'évaluation semestrielle du rapport périodique de mise à jour de pharmacovigilance (PSUR) et le suivi de pharmacovigilance mis en place depuis le lancement au niveau national.

- **Le plan de gestion des risques (PGR)** élaboré au niveau européen prévoit notamment : la recherche observationnelle ; la collecte de registres d'effets indésirables associés (hémorragies, toxicité hépatique...); l'enquête auprès des prescripteurs ; documents de minimisation des risques.

- **Communications assurées sur le site de l'ANSM** depuis leur mise à disposition le rôle des AOD dans la prévention des événements thromboemboliques, la fibrillation auriculaire vise à avertir les professionnels de santé aux dangers attachés à l'utilisation des AOD et à la nécessité de prendre ces médicaments dans les strictes conditions de l'AMM, à savoir : indications et contre-indications du traitement ; posologies ; mises en garde et précautions d'emploi ; interactions médicamenteuses.

- **La publicité pour les professionnels de santé** est contrôlée a priori ; elle a des sujets particulièrement évalués.

- **L'observation des données sur les ventes et les remboursements** peut décrire leur variation par trimestre. Au niveau de l'Europe, une étude comparative sur des données de vente des AOD et des AVK peut finalement être menée en parallèle sur les grands marchés Européens.

- **L'analyse des données d'utilisation** de l'Assurance maladie vise à décrire les particularités des patients ayant perçu ces nouveaux anticoagulants (Co-prescriptions, passage d'une classe thérapeutique à une autre, particularités sociodémographiques, survenue de certains incidents cliniques ...).

- **Deux études épidémiologiques sur les drogues** ont été menées au niveau national, à savoir coopérer avec la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) (encadré 6). L'étude de cohorte menée par l'ANSM vise à utiliser les données de l'Assurance maladie à des fins comparaisons.

2. Nouvelles missions du pharmacien : les entretiens patients

2.1. Evolution des missions du pharmacien d'officine

Ces dernières années, le pharmacien s'est vu assigné de nouvelles missions et son rôle a changé.

La loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) de 2009 (France) a réorganisé le système en améliorant la coordination des soins, en modernisant les établissements de santé, en améliorant l'accès aux soins de qualité, la prévention et la santé publique et l'organisations du système de santé régional.[70]

L'article 38 de la loi HPST définit de nouvelles missions pour les pharmaciens (article L5125-1-1 A du Code de la santé publique (CSP) modifié par la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 38), il a spécifiquement mentionné ce dernier : il participe aux soins primaires (impliquant l'éducation à la prophylaxie, au dépistage et à la santé), peut administrer certains vaccins, et participe aux actions d'éducation médicale et d'accompagnement des patients. La liste est fixée par arrêté ministériel.

Collaborer avec les professionnels de santé,

Mission caritative,

Actions d'observation de la santé,

Pharmacien de référence pour un établissement sans PUI (Pharmacie à Usage Intérieur),

Mise à jour régulière des traitements chroniques, adaptations des doses,

Recommandations faites pour favoriser l'amélioration ou le maintien de la santé des personnes,

2.2. Rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique[71]

L'éducation à la santé est l'obligation morale des pharmaciens. L'article R. 4235-2 du Code de la santé publique (France) stipule que les pharmaciens "doivent informer et éduquer le public en matière sanitaire et sociale".

Comme nous l'avons vu précédemment, la clause L. 5125-1-1 A du CSP définit les missions des pharmaciens officinaux. Il stipule nettement que les pharmaciens officinaux "aident aux soins premiers" (principalement l'éducation à la prophylaxie, au dépistage et à la santé) et "peuvent coopérer aux démarches d'éducation thérapeutique et de soutien de patients".

Selon la HAS (2007), l'Education Thérapeutique du Patient (ETP) nécessite un engagement de tous les experts de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints des maladies chroniques, en particulier les pharmaciens. L'efficacité de l'ETP passe par l'organisation d'un vaste réseau composé par différents spécialistes de santé et d'autres autour du malade.

Les pharmaciens possèdent de nombreux avantages pour contribuer à l'ETP des patients :

- Le lieu est proche (22 000 pharmacies au totales) ;
- Leur facilité et disposition sur une longue durée ;
- Leurs communications habituelles avec le public : des milliers d'individus passent tous les jours la porte de la pharmacie ;
- Leur compréhension globale du patient (milieu familial et professionnel, contact avec l'entourage, antécédents médicamenteux ...) ;
- La relation de confiance qu'ils ont établi avec le malade ;
- Leur savoir professionnel et scientifique.

Dans l'optique de l'éducation thérapeutique et de la formation en santé des malades, les fonctions des pharmaciens sont variées, spécialement :

1. **Attirer l'attention et aviser le public pour favoriser la prophylaxie et le dépistage**

En adhérant à des actions d'information et de sensibilisation sur des thématiques de santé publique ; en identifiant les personnes à risque et en les guidant vers des consultations médicales ; en diffusant des activités de dépistage des maladies ; en vaccinant les adultes ciblés par des recommandations vaccinales efficaces contre la grippe saisonnière.

- **Aider les patients à comprendre leur maladie et leur traitement**

Il évalue au préalable les connaissances du patient sur sa maladie et son traitement pour renforcer ou rectifier les données que le patient comprend. Il fournit les informations complémentaires nécessaires à la bonne poursuite du traitement tout en s'assurant que le patient les comprend.

- **Promouvoir le bon usage des médicaments**

Il passe en revue les modes d'administrations, l'importance de certaines techniques d'administrations de médicaments (inhalation, techniques d'injection etc...) et d'un traitement régulier. Il facilite un agencement efficace de la prise médicamenteuse (que faire en cas d'oubli et prise planifiée) et attire l'attention sur les dangers de l'automédication sans avis adaptés.

- **Pour certains médicaments, l'adoption de certaines techniques spécifiques doit être enseignée et renforcée**

Il n'hésite pas à rappeler de temps en temps le bon usage des gestes (techniques d'Inhalation d'antihistaminiques, collyre, etc...), les montre aux patients puis les teste pour vérifier qu'ils ont compris.

- **Aidez les patients à apprendre à se surveiller**

Les pharmaciens peuvent jouer un rôle important dans l'éducation des patients sur l'automesure (glucomètre, tensiomètre, etc.) et l'identification des signes avant-coureurs (mauvais contrôle des maladies, effets indésirables, etc.).

- **Soutenir et accompagner le patient**

Les pharmaciens occupent une position privilégiée pour les accompagner une fois le diagnostic établi, il représente un soutien pour le patient (et ses proches), surtout lorsqu'il y a des difficultés liées au traitement, complications ou événements majeurs, perte de motivation ou de confiance en soi.

Il s'agit particulièrement de :

- Inciter les patients à exprimer leurs inquiétudes sur leur maladie et son traitement, leurs doutes et/ou difficultés au lieu de les minimiser ;
- Rester prêt et concentré à tout moment, sans jugement ;
- Etre empathique ;
- Être intéressé par le patient, sans interposition ;
- Valoriser tous les efforts déployés par les patients, peu importe leur taille ;
- Se référer si nécessaire aux associations de patients et/ou aux structures d'éducation de soins.

2.3. Education thérapeutique du patient (ETP) :

2.3.1. Historique :

La relation soignant-soigné a pendant très longtemps été fondée sur la toute-puissance des soignants. Si ce modèle de prise en charge centré sur la maladie et sans participation du patient peut être efficace dans le cas de la maladie aiguë, il s'est vite avéré inadapté dans le cas de la maladie chronique. Celle-ci demande en effet d'envisager différemment la relation entre le patient et le soignant et c'est ce changement de posture qui a permis l'émergence de l'ETP. Cette dernière considère le patient au sein de son traitement et lui donne le droit de savoir, de choisir, de décider, d'agir, de contrôler et d'exister à travers sa maladie. Ceci nécessite un changement de paradigme : on passe de celui de la prescription et de l'injonction à celui de la négociation et de l'éducation. L'ETP implique donc que le soignant modifie sa posture en abandonnant les postures injonctives ou prescriptives pour adopter une posture éducative qui correspond à une attitude d'écoute et d'accompagnement cognitif et psychosocial. En France, l'ETP n'a commencé à prendre place que dans les années 2000, puisqu'en 2002 le patient est reconnu comme un acteur de santé en association avec les soignants. En 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) publie un guide méthodique (« Organisation d'un plan en éducation thérapeutique dans le champ des affections chroniques ») qui permet de mieux cerner l'ETP. Depuis 2009, l'ETP est reconnue comme une PEC (prise en charge) thérapeutique à part entière par la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire (Loi

HPST, article 84 du titre III de la loi no 2009-879) et qu'elle est inscrite dans le code de santé publique et est devenue une obligation légale en France.[72]

2.3.2. Définition :

Si l'on se réfère au cadre légal français, l'ETP vise à rendre le patient plus libre en l'épaulant dans son adaptation aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. La définition de l'éducation thérapeutique proposée par l'Organisation mondiale de la santé (1998) est plus large. Il s'agit « d'un processus par étapes, intégré aux soins mis en œuvre par les différents professionnels de santé exerçant en ville ou à l'hôpital. Centrée sur le patient, elle comprend des activités organisées de sensibilisation, information, apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées et les comportements de santé et de maladie du patient. Elle vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et maintenir les ressources nécessaires pour gérer optimalement sa vie avec la maladie ».[72]

2.3.3. Fonctionnement :

L'ETP doit être intégrée dans le parcours de soin du patient en proposant des programmes structurés et coordonnés suivant une démarche en quatre étapes : réalisation d'un diagnostic éducatif, création d'un programme personnalisé, mise en place de séances d'ETP et évaluation (guide Haute Autorité de santé., 2007).

Indispensable pour connaître le patient, ses ressources, ses difficultés, ses besoins et ses connaissances, le diagnostic éducatif interroge différentes dimensions : la dimension socioculturelle (vie quotidienne, environnement familial, professionnel, social. . .), la dimension cognitive (connaissances sur la maladie et les traitements, capacités d'apprentissage. . .), la dimension psychologique (vécu de la maladie, perception de la maladie et des traitements, sentiment de contrôle. . .), la dimension expérientielle (actions du patient face à sa maladie, analyse des réussites et difficultés rencontrées. . .) et la dimension motivationnelle (projets du patients).

Le programme personnalisé, deuxième étape définie par la HAS, peut alors se construire autour des objectifs éducatifs définis par le patient avec le soignant.

La troisième étape consiste ensuite à mettre en place les séances d'ETP qui peuvent être individuelles et/ou collectives. Il s'agit ici d'accompagner le patient dans le développement des compétences nécessaires pour gérer sa maladie et son traitement et dans l'acquisition des ressources pour vivre au mieux avec sa maladie.

La dernière phase de la démarche éducative est l'évaluation du patient qui doit être réalisée à la fin de chaque action éducative ou en cours de programme. Elle a pour but d'observer l'évolution du patient en termes de changement, d'acquisition de connaissances et de compétences, mais aussi de vérifier si les objectifs éducatifs ont été atteints.[72]

2.3.4. Différenciation entre information et éducation :

La différence entre l'information et l'éducation est la nature des connaissances et le sens que le patient assimile. Il devient un partenaire thérapeutique puisque non seulement il s'approprie des compétences spécifiques mais il apprend à construire et mener un projet de vie.

L'ETP permet ainsi aux patients de devenir les premiers acteurs de leurs soins.[73]

2.3.5. L'éducation thérapeutique est proposée à qui ?[60]

L'éducation thérapeutique est proposée aux patients, à l'approche de l'annonce du diagnostic de leurs maladies chroniques ou à tout autre moment au cours de leurs maladies, si aucune recommandation ne lui a été faite auparavant ou s'il l'a déclinée. Elle est accessible à toute personne atteinte de maladies chroniques (enfant et parents, adolescent, adulte), quels que soient leur âge, leur type, leur stade et l'évolution de la maladie. Elle peut même être accessible aux proches des patients (s'ils le souhaitent), et s'ils souhaitent les mêler pour les aider à la gestion de sa maladie.

Il est fondamental de veiller à ce que l'éducation aux soins, le suivi fréquent (ou intensif) et le suivi approfondi (ou rééducation) soient réalisés pendant toute la période de maladie chronique sur la base de la mise à jour du bilan spécifique et du diagnostic éducatif.

Les obstacles de formation (lecture, compréhension de la langue, dyslexie, troubles cognitifs, troubles sensoriels et mentaux etc.), le niveau culturel, le statut socio-économique et éducatif et le lieu de vie ne doivent pas pré-priver les patients d'ETP. Ils doivent prendre en compte ces

spécificités afin d'ajuster le plan d'ETP en termes d'accessibilité géographique et culturelle, de flexibilité pour répondre aux exigences et aux souhaits, et de sélection de techniques et d'outils éducatifs les mieux adaptés aux publics considérés.

2.3.6. Les acquis nécessaires aux professionnels de santé :[59]

Il existe plusieurs acquis que le professionnel de santé doit maîtriser pour appliquer une bonne éducation thérapeutique, ces acquis sont basés sur quatre compétences (relationnelles, pédagogiques et d'animation, méthodologiques et organisationnelles, biomédicales et de soins).

Compétences relationnelles : l'objectif est de communiquer avec empathie, d'écouter activement, de choisir les mots appropriés, d'identifier les ressources et les difficultés d'apprentissage et de permettre au patient de prendre une position plus active dans la prise de décisions concernant sa santé, ses soins personnels et son apprentissage. Soutenir l'enthousiasme des patients tout au long du processus de gestion des maladies chroniques.

Compétences pédagogiques et d'animation : les connaissances acquises reposent sur la sélection et l'utilisation appropriée d'outils pédagogiques et de techniques qui soutiennent et contribuent à l'acquisition de compétences d'auto prise en charge et d'adhésion, en tenant compte de la diversité des patients et de leurs besoins au cours des séances d'ETP.

Compétences méthodologiques et organisationnelles : Les professionnels de santé doivent recourir à la méthode de coordination des actions entre les services et les professionnels de santé, de façon continue et dans le temps après avoir planifié les différentes étapes du processus d'ETP (conception et organisation, mise en œuvre et évaluation d'un unique plan d'ETP en accord avec le patient).

Compétences biomédicales et de soins : Les professionnels de santé doivent comprendre les maladies chroniques et les stratégies de gestion des traitements sur lesquelles les plans d'ETP se concentrent, et identifier les troubles mentaux, les vulnérabilités psychologique et sociale.

2.3.7. La pratique de l'éducation thérapeutique des patients traités par AOD :

L'éducation thérapeutique est un élément essentiel dans le processus de gestion des patients sous anticoagulants oraux. Les situations de sous dosage ou surdosage sont fréquentes et les conséquences thromboemboliques ou hémorragiques peuvent être graves.

L'éducation des patients sous AOD fait l'objet d'une sous information. Au vu de leur récente arrivée sur le marché et des indications de plus en plus répandues, il semble fondamental de s'y attacher. Deux études montrent que les patients en savent moins sur les AOD que sur les AVK.[74, 75] L'utilisation de ces anticoagulants nécessite une formation des praticiens, la formulation des recommandations de prescription et l'élaboration de recommandations de bonne pratique en cas de complications. Une éducation thérapeutique de qualité semble également nécessaire.

2.4. Les entretiens patients[21, 76]

Les entretiens patients sont les nouvelles missions assignées aux pharmaciens dans l'accompagnement des malades chroniques.

Ces entretiens sont destinés aux patients suivant une thérapeutique par AOD. L'établissement des entretiens pour les AOD n'a pas été si difficile comme pour ceux des AVK. Publié au Journal officiel le 28/06/2016 (France), il est entré en vigueur le 29/06/2016.

Tandis que les entretiens des AVK premièrement prévus pour janvier 2013, ce n'est définitivement que lors de la publication au journal officiel du 27 juin 2013 de l'arrêté du 24 juin 2013 que les entretiens ont pu être réalisés.[77]

L'avenant n°8 à la convention nationale pharmaceutique a été signé entre (l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam), la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) et l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO)).

Cet avenant promeut un certain nombre **d'évolutions pour les dispositifs d'accompagnements toutes thématiques confondues**, et fixe les **méthodes de l'élaboration du procédé d'accompagnement par le pharmacien des patients sous anticoagulants oraux d'action directe (AOD)**, second volet de l'accompagnement des patients sous

anticoagulants oraux, conformément aux dispositions de l'article 28.1 de la convention nationale.

Le procédé d'accompagnement caractérise l'un des axes de rémunération à buts Pharmacien en Santé Publique (Rosp). Article 31.2.2 de l'accord remmaillé à cet égard, l'amendement 11 (décret 14/12/2017) prévoit la rémunération des pharmaciens. La rémunération annuelle pour chaque patient est de **30 euros** ou **50 euros**, selon les modalités de prise en charge.

L'avenant 11 fait évoluer ce dispositif d'accompagnement en le centrant plus sur les besoins du patient. Ainsi, il a été mis en place l'entretien d'évaluation et l'entretien thématique.

L'entretien pharmaceutique repose sur des grands fondements :

L'un des importants procédés par lesquels les pharmaciens peuvent assurer une prise en charge personnalisée et optimale du patient (article 10-2 de l'Assemblée nationale), est l'entretien pharmaceutique.

Il doit notamment permettre de :

- Renforcer le rôle de conseil, d'éducation et de prévention des pharmaciens avec les malades ;
- Promouvoir les connaissances professionnelles des pharmaciens sur le médicament ;
- Évaluer la compréhension du patient de sa thérapeutique ;
- Chercher l'observance médicale du patient et l'assister à répartir ses traitements ;
- Evaluer le financement du patient pour sa thérapeutique à long terme.

Les engagements du pharmacien

La confidentialité de l'entretien est assurée par le pharmacien (article 8). Il doit donc prévoir un espace confidentiel dans sa pharmacie afin qu'il puisse recevoir des patients en

isolément. Cet espace est réputé, adapté dès lors qu'il permet un dialogue entre le pharmacien et le patient en toute confidentialité.

Il se propose également à honorer les fondements suivants, particulièrement (article 10.1) :

- **Droits, devoirs et interdictions** : les pharmaciens doivent spécialement obtenir, l'approbation avisée de l'assuré pour son incorporation dans le système, soutenir et éviter d'agencer un jugement ;
- **Publicité et communications** : les pharmaciens doivent éviter d'utiliser le support publicitaire faisant référence au paiement qu'il en retire de l'assurance maladie pour assurer la mise en place de l'accompagnement ;
- **Continuité des services de pharmacie** : le pharmacien doit s'assurer de la pratique personnelle de sa profession. L'organisation de sa pharmacie doit lui permettre à la fois d'effectuer des actions professionnelles ou de surveillance, d'exécuter avec soin et d'apporter un soutien aux malades.

Les patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) bénéficieront d'un accompagnement pharmaceutique.

L'accompagnement des patients sous AOD, pourquoi ?

L'avenant n° 8 consacre la mise en œuvre du second volet de l'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux (ACO) en mettant en place les entretiens pharmaceutiques au bénéfice des patients sous AOD.

Chaque année, plus d'un million de patients sont traités par anticoagulant oraux. Ces médicaments à fenêtre thérapeutique étroite nécessitent une surveillance intensive car ils peuvent entraîner un risque élevé d'hémorragie ou de thrombose chez les patients âgés en moyenne de 73 ans.

Outre la nécessité de s'assurer de la bonne observance du traitement par les patients concernés, les parties signataires de l'avenant n° 8 « considèrent que l'absence de suivi biologique du patient sous AOD appelle à une vigilance renforcée sur les risques induits, notamment pour les patients fragilisés et sur les signes évocateurs de surdosage ou de sous dosage » (article 28.1.1).

L'accompagnement pour qui ?

Les conditions d'intégration des patients sous AOD dans le dispositif d'accompagnement sont les mêmes que celles définies pour les patients sous AVK : Seuls les patients chroniques adultes recevant un traitement AOD « d'une durée continue, plausible ou tangible supérieure ou égale à 6 mois » sont éligibles pour une prise en charge. Dans ce procédé avec leur approbation, le pharmacien peut également suggérer d'inclure des patients.

Quelles sont les modalités de mise en œuvre ?

Le 8^{ème} avenant met à votre disposition des pièces justificatives vérifiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) :

- Pour mener à bien l'entretien et garantir un accompagnement idéal, un référentiel composé **d'un guide d'accompagnement**, support pédagogique a été mis à la disposition du pharmacien ;
- Un support de communication avec les patients assurant la traçabilité et le suivi des entretiens constitue **la fiche de suivi** de l'entretien. Le pharmacien conserve ce formulaire à l'usage des services de contrôle médical.

3. Problématique et objectifs des entretiens patients

Dans cette étude, nous avons porté notre intérêt sur la mise en place d'outils fournis aux pharmaciens d'officine pour conduire des entretiens pharmaceutiques et le suivi des AOD. Nous utiliserons les outils dans le processus de la mise en place des entretiens pharmaceutiques pour les patients sous AOD conformément à la loi du 24 juin 2016 soumettant les AOD à cette loi. Depuis la mise sur le marché des AOD, ce n'est qu'au milieu de l'année 2016 suite à l'arrêté mentionné ci-dessus que les autorités compétentes ont mis à la disposition des pharmaciens des outils d'entretiens pour les patients qui sont sous traitement chronique.

Le but est de fournir le meilleur soutien et leur fournir les principales informations et conseils dans les domaines suivants :

- La finalité de la thérapeutique,
- Les Procédés de prise et respect,
- Recommandations en cas d'oubli,
- Précautions (automédications, signe d'hémorragie, individu notifier) ...
- Dans le cadre du traitement, sensibilisation aux risques, porter une attention spécifique à leurs exigences et leurs besoins.

A cet effet, nous avons les outils mis à la disposition du pharmacien :

« **Fiche de suivi patient AOD** »

« **Guide d'accompagnement du patient sous anticoagulants oraux directs** »

Fiche d'information de patient

Carte d'anticoagulation

3.1. Les outils élaborés pour les entretiens

3.1.1. Différence entre entretien pharmaceutique et éducation thérapeutique (ETP) :

Il ne faut pas confondre entretien pharmaceutique avec l'éducation thérapeutique, puisque l'entretien est mené exclusivement par le pharmacien, pour des patients chroniques sous traitement AOD, pour réduire l'iatrogénie causé par ces derniers.

Par contre l'éducation thérapeutique s'intéresse également aux patients qui ont une maladie chronique, elle est accordée par un pharmacien ou un autre professionnel de santé qui est impliqué dans la prise en charge du patient, et l'objectif de l'éducation est de permettre au patient de vivre avec sa maladie et de le rendre acteur de cette dernière.

3.1.2. Référentiel Français : les supports existants

• Documents actuels pour les AOD :

Arrêté du 24 juin 2016 portant sur accord de l'avenant n°8 et n°9 à la convention nationale du 4 mai 2012 visant à accommoder les rapports entre l'assurance-maladie et les pharmaciens titulaires d'officine, paru au journal officiel le 28/06/2016.[78]

Le 8^{ème} avenant met à votre disposition des supports d'accompagnement validés par la Haute Autorité de Santé (HAS) :

Pour introduire les entretiens pharmaceutiques des patients sous AOD, certains supports serviront de référence, ayant été conceptualisé et approuvé par les autorités habiles.

« **Guide d'accompagnement** », support pédagogique pour les pharmaciens, constitue une référence pour mener les entretiens et assurer le meilleur accompagnement ;

« **La fiche de suivi** » des entretiens constitue un support de communication avec les patients et assure la traçabilité et le suivi de ces entretiens. Le pharmacien conserve ce formulaire à l'usage des services de contrôle médical.

3.1.3. Les outils utilisés pour les entretiens des AOD

Les outils nécessaires pour réaliser un entretien pharmaceutique sont tout d'abord la disponibilité des ressources humaines, représentées par des professionnels de santé qui sont formés spécifiquement pour effectuer des entretiens. Ces professionnels devront utiliser des outils pédagogiques qui prennent plusieurs formes et des techniques élaborées spécialement pour faciliter la transmission des informations au patient et ses proches. Cet outil qui est à la disposition du professionnel de santé, est remis au patient sous forme d'un document qui va l'aider dans la gestion de son traitement et lui servir comme un aide-mémoire, et dont le pharmacien peut s'inspirer afin de créer lui-même des outils pour augmenter le savoir-faire et savoir-être du patient.

Le contenu de cet outil doit être rempli d'informations claires et actualisées pour une meilleure efficacité. Toutefois, il ne pourra jamais remplacer une interaction entre pharmacien et patient, même s'il a été conçu spécifiquement pour participer à l'éducation.

L'un des outils utilisés est le guide d'accompagnement, qu'on a déjà mentionné auparavant. Le deuxième outil est la fiche de suivi qui est un questionnaire utilisé lors de l'entretien pharmaceutique par le pharmacien pour lui permettre de le conduire au mieux, et de n'oublier aucun point. Cette fiche de suivi permet aussi la conservation des réponses du patient, pour mieux cerner les lacunes du patient lors du prochain entretien.

On retrouve d'autres supports utilisés par les pharmaciens, comme des logiciels, le livret d'information patient, des cours de la faculté, la carte d'anticoagulation, des fiches obtenues lors du développement personnel continu, les ordonnances des patients.

3.1.3.1. La fiche de suivi des patients AOD[79, 80]

Les patients atteints de maladies chroniques auxquels des anticoagulants oraux directs (AOD) ont été prescrits pendant 6 mois ou plus sont des patients qui bénéficient de l'entretien pharmaceutique.

Un traitement anticoagulant oral (AOD ou AVK) est indispensable, mais nécessite cependant d'importantes précautions dans un souci d'efficacité essentiellement en cas de prise régulière. Il est également important de renforcer la vigilance, car **le surdosage entraîne un**

risque hémorragique important par ailleurs **le sous-dosage accroît le risque thromboembolique**. Ils doivent demeurer sous surveillance en raison de : leur demi-vie plus courte que celle des AVK, rendant leur action hyper sensible à l'oubli de la dose ; l'absence d'antidote spécifique du rivarobaxan et de l'apixaban ; l'absence de surveillance systématique du degré d'anticoagulation.

L'atteinte des objectifs de traitement et son financement impliquent de délivrer et expliquer au patient toutes les informations liées à son traitement sur les AOD car, en effet, un patient bien informé est un patient plus attentif au suivi et à l'observation de son traitement.

L'entretien pharmaceutique des AOD se divise en deux parties qui sont :

Entretien d'évaluation ;

Entretien thématique.

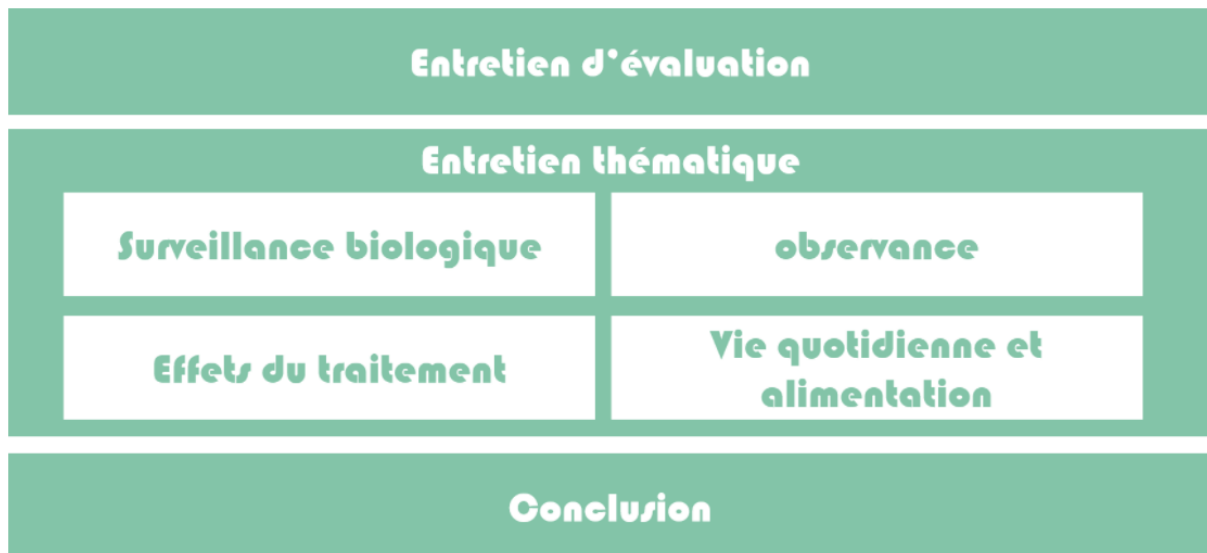


Figure 13 : Entretien d'évaluation et thématique des AOD

Entretien d'évaluation[79, 80]

Objectifs de l'entretien :[79]

Collecter les informations générales sur le malade.

Examiner l'assimilation et l'adhésion du patient au traitement.

Expliquer au patient le déroulement du programme d'entretiens thématiques nécessaire après l'avoir établi.

Les informations générales sur le patient : le pharmacien procède au prélèvement des informations nécessaires à la bonne tenue de l'entretien (Nom, Prénom, Age, Poids, N° de sécurité sociale, Régime d'affiliation, Adresse, Nom du médecin traitant, date des entretiens et nom du pharmacien les ayant effectués.)

Tableau de synthèse de l'entretien : nom de l'AOD prescrit, nom et spécialité du prescripteur, autres médicaments prescrits, autres médicaments/compléments alimentaires consommés par le patient, historique de la prescription des ACO, habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement par AOD notamment activités ou sport à risque, difficultés motrices/cognitives/sensorielles, vérification de l'absence de contre-indication au traitement, la carte d'anticoagulation, la fiche d'information du patient, demander au patient comment il vit globalement son traitement.

Les informations importantes relatives au patient et son traitement, les différents points évoqués tout au long du questionnaire sont résumés dans cette partie. Afin de distinguer d'un coup d'œil les renseignements obtenus lors des entretiens précédents (trois colonnes correspondantes chacune à un entretien : entretien 1, 2 et 3 - selon les recommandations 2 à 3 entretiens par patient et par an peut être nécessaire). Il serait intéressant de disposer de ce tableau après la partie identification du patient.

| | Entretien 1 | Entretien 2 | Entretien 3 |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Poids au moment de l'entretien Le patient a-t-il maigri récemment ? | | | |
| Nom de l'AOD prescrit | | | |
| Nom et spécialité du prescripteur | | | |
| Autres médicaments prescrits | | | |
| Autres médicaments/compléments alimentaires consommés par le patient | | | |
| Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement par AOD notamment activités ou sport à risque | | | |
| Historique de la prescription des ACO | | | |
| Difficultés motrices/cognitives/sensorielles | | | |
| Vérification de l'absence de contre-indication au TT | | | |
| Le patient a-t-il un carnet de suivi et/ou une carte AOD? | | | |
| Demander au patient comment il vit globalement son traitement | | | |

Figure 14 : Tableau de synthèse l'entretien[80]

Examiner l'assimilation et l'adhésion du patient au traitement : l'objectif de cette étape est d'évaluer les acquis du patient par le pharmacien sur sa pathologie, son mécanisme d'action, la posologie et les modalités de prise de son traitement et sa surveillance avec des questionnaires ou l'utilisation de plusieurs différents outils comme les boîtes de médicaments, les prescriptions, ou photo langage. En se basant sur les connaissances du patient, ses croyances et ses représentations, la valeur et le sens qu'il donne à sa pathologie et aux thérapeutiques, le pharmacien pourra éclairer le patient sur les bénéfices et les modalités pratiques sur son traitement et son suivi thérapeutique.

NOTIONS GÉNÉRALES SUR LE TRAITEMENT AOD

COMMENT LE PATIENT VIT-IL GLOBALEMENT SON TRAITEMENT ?

LE PATIENT SAIT-IL À QUOI SERT « NOM DE LA SPÉCIALITÉ AOD PRESCRITE » ?

LE PATIENT SAIT-IL POURQUOI SON TRAITEMENT AOD EST PRESCRIT ? (EST-IL CAPABLE DE RESTITUER EN TERMES SIMPLES L'INDICATION THÉRAPEUTIQUE)

SAIT-IL QUE SON TRAITEMENT PRÉSENTE CERTAINS RISQUES ET PEUT-IL LES INDICHER ?

LE PATIENT CONNAÎT-IL LA DOSE PRESCRITE PAR SON MÉDECIN ?

SI OUI, LA RESPECTE-T-IL ?

LE PATIENT SAIT-IL QUAND PRENDRE CE MÉDICAMENT ET QU'IL FAUT LE PRENDRE TOUS LES JOURS À LA MÊME HEURE ?

POUR LE XARELTO® 15 MG ET 20 MG, LE PATIENT SAIT-IL QU'IL DOIT ÊTRE PRIS AVEC DES ALIMENTS ?

EN DEHORS DE SON MÉDECIN OU DE SON PHARMACIEN, QUELS AUTRES PROFESSIONNELS DE SANTÉ RENCONTRE-T-IL ?

LE PATIENT LEUR PRÉSENTE-T-IL LA CARTE « JE PRENDS UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT PAR AOD » QUI LUI A ÉTÉ REMISE ? VÉRIFIER

SAIT-IL QU'IL DOIT INFORMER SON MÉDECIN DE TOUTE INTERVENTION MÉDICALE, MÊME BÉNIGNE (PETITE CHIRURGIE, EXTRACTION DE DENT...) ET DE TOUT CHANGEMENT DE SITUATION (GROSSESSE...) ?

A PA NA

A PA NA

A PA NA

A PA NA

A PA NA

OUI NON

A PA NA

A PA NA

OUI NON

OUI NON

Acquis Partiellement acquis Non acquis



Figure 15 : Questionnaire sur le principe du traitement.

Le programme d'entretiens thématiques nécessaire doit être défini et expliquer son déroulement au patient.

À l'issue de cet entretien d'évaluation et sur la base des réponses formulées par le patient, effectuer le bilan afin de déterminer l'accompagnement à mettre en place en fonction des besoins identifiés du patient. Sur cette base, convenir de plusieurs entretiens spécifiques en précisant au patient le contenu de l'accompagnement. Tous les éléments abordés lors de l'entretien d'évaluation pourront être développés lors des différents thèmes d'entretien proposés. Le plan d'accompagnement est évolutif en fonction des points que vous identifierez au cours du programme comme restant partiellement acquis ou non acquis pour votre patient.

- **Conclusion [20]:** le pharmacien demande au patient s'il a des questions ou remarques, fixe les prochains rendez-vous et complète le bilan de l'entretien.

Entretiens thématiques[79, 80]

L'entretien thématique abordera 4 concepts qui sont :

Suivi biologique ;

Observance ;

Effets du traitement ;

Vie quotidienne et Alimentation.

Suivi biologique.

Objectifs de l'entretien :

Informé le patient sur l'importance du suivi biologique de son traitement.

Informé le patient sur l'importance de la surveillance de l'apparition de signes ou de situations à risque.

Suivi de la fonction rénale.

Dans certaines situations à risque, la fonction rénale doit être surveillée plus fréquemment et au moins une fois par an :

Dans certaines situations cliniques, la fonction rénale peut être altérée (hypovolémie, diarrhée, déshydratation, associations médicamenteuses).

Patients fragilisés (comorbidités, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale, patients de plus de 75 ans).

Informé le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants, un avis médical urgent est nécessaire.

LE PATIENT SAIT-IL QUE SA FONCTION RÉNALE DOIT ÊTRE ÉVALUÉE AU MOINS UNE FOIS PAR AN ET POURQUOI ?

A PA NA

CONNAIT-IL LES SITUATIONS CLINIQUES QUI PEUVENT ÊTRE ASSOCIÉES À UNE FONCTION RÉNALE ALTÉRÉE ?

A PA NA

SAIT-IL S'IL EST CONSIDÉRÉ COMME FRAGILE ET POURQUOI ?

A PA NA

BOIT-IL RÉGULIÈREMENT, SANS ATTENDRE D'AVOIR SOIF, NOTAMMENT L'ÉTÉ, SURTOUT EN CAS DE CHALEUR OU DE DIARRHÉE ?

A PA NA

Suivi de l'hémoglobine.

Au moins une fois par an, et en cas d'évènement intercurrents attirer l'attention des patients sur l'utilité de procéder à un dosage de l'hémoglobine.

LE PATIENT SAIT-IL QUE SON TAUX D'HÉMOGLOBINE DOIT ÊTRE SURVEILLÉ AU MOINS UNE FOIS PAR AN ET POURQUOI ?

A PA NA

A Acquis PA Partiellement acquis NA Non acquis

Observance.

Objectifs de l'entretien :

Évaluer l'adhésion et l'observance du traitement par le patient.

Le sensibiliser sur l'importance de l'observance de son traitement par AOD.

L'informer sur la conduite à tenir en cas d'oubli.

Le patient doit avoir une observance particulièrement importante à ce type de traitement, d'autant plus que l'absence de suivi biologique en routine et l'apparente faciliter d'utilisation des AOD peuvent " banaliser " le traitement et se traduire par une moindre observance. Pour apprécier cette observance, le questionnaire de GIRERD constitue un support essentiel. Il est à votre disposition ci-dessous.

QUESTIONNAIRE DE GIRERD (1 pt par réponse négative)* :

- CE MATIN AVEZ-VOUS OUBLIÉ DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ? OUI NON
- DEPUIS VOTRE DERNIÈRE CONSULTATION, AVEZ-VOUS DÉJÀ ÉTÉ EN PANNE DE MÉDICAMENTS ? OUI NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE PRENDRE VOTRE TRAITEMENT EN RETARD PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE ? OUI NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOTRE MÉMOIRE VOUS FAIT DÉFAUT ? OUI NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOUS AVEZ L'IMPRESSION QU'IL VOUS FAIT PLUS DE MAL QUE DE BIEN ? OUI NON
- PENSEZ-VOUS QUE VOUS AVEZ TROP DE MÉDICAMENTS À PRENDRE ? OUI NON

TOTAL RÉPONSE(S) NÉGATIVE(S) =6 4 ou 5 ≤ 3

* Plus le nombre de points est faible, plus il dénote un manque d'observance du patient :
bonne observance = 6 – Faible observance = 4 à 5 – Non observance ≤ 3.

Le questionnaire de GIRERD est utilisé pour apprécier et mesurer l'observance médicamenteuse d'un patient. Il comporte 6 questions. Chaque réponse négative vaut un point. L'observance est appréciée ainsi :

Bonne observance : score = 6

Faible observance : score = 4 ou 5

Non observance : score ≤ 3

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?

Si vous oubliez de prendre l'AOD, vous ne devez en aucun cas doubler votre prochaine dose. Il faut la prendre :

- jusqu'à 6 heures après l'heure prévue si 2 prise/jour
- jusqu'à 12 heures après l'heure prévue si 1 prise/jour.[79]

Informez les malades que ces médicaments sont très sensibles à l'oubli d'une prise. En déduction de leur brève demi-vie, plus courte que celle des AVK.

LE PATIENT A-T-IL PRIS CONSCIENCE DE L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE ?

A

PA

NA

.....

.....

.....

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES RISQUES EN CAS D'OUBLI ?

A

PA

NA

SAIT-IL QUOI FAIRE S'IL OUBLIE UNE DOSE ?

A

PA

NA

La dose oubliée ne doit en aucun cas être doublée à la prise suivante. Il faut la prendre :

– Jusqu'à 6 h après l'heure prévue si 2 prises/J

– Jusqu'à 12 h après l'heure prévue si 1 prise /J

Effets du traitement.

Objectifs de l'entretien :

Expliquer au patient le mode d'action de son traitement.

L'informer des signes évocateurs d'un mauvais dosage.

Repérer les interactions médicamenteuses et rappeler les contre-indications.

Signes évocateurs et effets du traitement d'un dosage inadapté:[21]

L'hémorragie liée à un surdosage et la thrombose liée à un sous dosage sont deux principaux risques liés aux traitements par AOD. Les patients doivent suivre leur traitement par AOD avec une grande très attention aux vues des risques qu'ils encourent.

Situation de surdosage et surveillance des signes évocateurs:[21, 79]

Dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (poids inférieur à 60 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique, plus de 75 ans, insuffisance rénale) surveiller les signes cliniques hémorragiques.

Les principaux signes cliniques hémorragiques:[21, 79]

- Hématomes, règles exceptionnellement abondantes, saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, sont des **signes banals**.
- Vomissements sanglants, crachats sanglants, selles noires et nauséabondes, sang dans les selles, sang dans les urines, saignement persistant, sont des **signes plus inquiétants**.
- Céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, essoufflement, fatigue, pâleur, malaise inexplicé, sont des **signes trompeurs**.

Situation de sous-dosage et surveillance des signes évocateurs:[21, 79]

Les signes cliniques de thrombose sont principalement (phlébite, embolie pulmonaire, AVC) :

La phlébite et ces signes cliniques évocateurs :[21, 79]

- Gonflement de la jambe ou seulement du mollet, (Œdème) unilatéral de la cuisse.
- Au niveau d'un des deux mollets, douleur unilatérale avec ou sans œdème.

L'embolie pulmonaire et ces signes cliniques évocateurs:[21, 79]

- Douleur au niveau thoracique
- Soudain essoufflement
- Crachat sanglant

L'AVC et ces signes cliniques évocateurs :[21, 79]

- Des maux de tête violent
- La bouche se déforme
- Un côté du corps, bras ou jambe s'affaiblit
- La vision et la parole se troublent

Informez le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants, un avis médical urgent est nécessaire.

| | | | |
|---|--|-----------------------------|-----------------------------|
| LE PATIENT CONNAÎT-IL LES SIGNES ÉVOCATEURS D'UN SURDOSAGE ET LA CONDUITE À TENIR ? | <input type="checkbox"/> A | <input type="checkbox"/> PA | <input type="checkbox"/> NA |
| A-T-IL DÉJÀ RESENTI CERTAINS DE CES SIGNES ? | <input type="checkbox"/> A | <input type="checkbox"/> PA | <input type="checkbox"/> NA |
| SI OUI, LESQUELS ? | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | | |
| LE PATIENT CONNAÎT-IL LES SIGNES ÉVOCATEURS D'UN SOUS-DOSAGE ET LA CONDUITE À TENIR ? | <input type="checkbox"/> A | <input type="checkbox"/> PA | <input type="checkbox"/> NA |

Interactions médicamenteuses

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AOD sont très nombreux. Cela est important, d'avoir l'assurance que le patient ne s'expose pas à des interactions médicamenteuses.

Ne jamais prendre de médicaments qui n'aient été prescrits par un médecin ou conseillés par un pharmacien, a fortiori, un autre médicament de sa propre initiative, doit être une règle. Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales (survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection) et doivent toujours amener à consulter le médecin traitant. Il n'y a pas de contre-indication formelle spécifique ni au rivaroxaban ni à l'apixaban.

La liste complète des interactions médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi et à prendre en compte, est disponible dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses, rubrique anticoagulants oraux, sur le site internet de l'ANSM :

[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0).

Précaution particulière

Il est important de signaler au patient sous AOD que les injections sous-cutanées sont autorisées, mais par contre toute injection intramusculaire est contre-indiquée.

LE PATIENT PREND-IL D'AUTRES TRAITEMENTS QUE SON AOD ?

OUI NON

SI OUI, LESQUELS ?

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES MÉDICAMENTS QUI SONT
CONTRE-INDIQUÉS AVEC SON TRAITEMENT ?

OUI NON

PEUT-IL CITER DES MÉDICAMENTS D'USAGE COURANT
CONTRE-INDIQUÉS AVEC SON TRAITEMENT

OUI NON

Acquis Partiellement acquis Non acquis

...

ARRIVE-T-IL AU PATIENT DE PRENDRE, SANS AVIS MÉDICAL
OU CONSEIL PHARMACEUTIQUE, D'AUTRES MÉDICAMENTS
QU'IL A PAR EXEMPLE DANS SON ARMOIRE À PHARMACIE ?

OUI NON

SI OUI, LESQUELS ?

AVEZ-VOUS REPÉRÉ
DES INTERACTIONS
MÉDICAMENTEUSES ?

SAIT-IL QUE TOUTE INJECTION INTRAMUSCULAIRE EST
CONTRE-INDIQUÉE LORS D'UN TRAITEMENT PAR ANTICOAGULANT ?

OUI NON

Alimentation et Vie quotidienne.

Objectif de l'entretien :

Revoir avec le patient les précautions quotidiennes à prendre (vigilance, poids, alimentation).

Prévention des risques quotidiens et vigilance alimentaire

• Point de vigilance quotidienne

Un faible poids est un facteur de risque de saignement et doit être pris en compte : Pour le dabigatran moins de 50 kg, et moins de 60 kg pour l'apixaban et le rivaroxaban.

Les patients présentant cette caractéristique doivent être particulièrement vigilants et il faut leur demander de faire attention à leur poids et d'informer leur médecin lorsqu'ils perdent du poids.

Il est important de rappeler aux patients de signaler qu'ils reçoivent un traitement AOD en consultant tous les professionnels de la santé (médecins, chirurgiens, anesthésistes, chirurgiens) Dentistes, sages-femmes, kinésithérapeutes, Podologue, infirmières, biologistes, pharmaciens, pédicures...).

Chaque patient suivant un traitement par AOD doit avoir sur lui une carte l'indiquant.

• L'alimentation et les compléments alimentaires

Aucune interaction avec la nourriture. Les patients doivent prêter attention aux herbes, aux aromathérapies et aux compléments alimentaires, en particulier ceux composés de millepertuis : le millepertuis **est déconseillé** avec le dabigatran et il est à prendre en compte avec le rivaroxaban et l'apixaban. Aucune nourriture n'est interdite.

Le rivaroxaban 15 mg et 20 mg doit être pris avec de la nourriture.

LE PATIENT CONNAIT IL SON POIDS ET SAIT-IL POURQUOI IL FAUT LE SURVEILLER S'IL PÈSE MOINS DE 50/60 KG ?

A PA NA

- Poids inférieur à 50 kg pour le dabigatran
- Poids inférieur à 60 kg pour l'apixaban et le rivaroxaban

ALERTE-T-IL BIEN SON MÉDECIN EN CAS DE PERTE DE POIDS ?

A PA NA

CONNAÎT-IL LES PRÉCAUTIONS À PRENDRE POUR MINIMISER LE RISQUE HÉMORRAGIQUE DANS SA VIE DE TOUS LES JOURS (PRÉVENTION DES CHOCS ET BLESSURES LORS DE SES ACTIVITÉS OU D'UNE PRATIQUE SPORTIVE) ?

A PA NA

PEUT-IL AU MOINS EN CITER 3 ?

A PA NA

A Acquis PA Partiellement acquis NA Non acquis

LE PATIENT SAIT-IL QU'IL NE DOIT PAS PRENDRE DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES, DE PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE NI D'AROMATHÉRAPIE SANS EN PARLER À SON MÉDECIN OU SON PHARMACIEN ?

A PA NA

PRÉVIENT-IL CHAQUE FOIS LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ QU'IL CONSULTE QU'IL EST SOUS AOD ?

A PA NA

Médecin, chirurgien, anesthésiste, chirurgiens dentiste, sage-femme, kinésithérapeute, infirmière, biologiste, pharmacien, pédicure, podologue...

LEUR PRÉSENTE-T-IL TOUJOURS SA CARTE AOD ?

A PA NA

Conclusion : le pharmacien demande au patient s'il a des questions ou des remarques, fixe les prochains rendez-vous et rédige sa conclusion.

3. Synthèse des conclusions[79, 80]

Le résumé de la conclusion est l'occasion de dresser un état des lieux de la situation accompagnement des patients. Cet aperçu doit être mis à jour selon les besoins et selon la réceptivité du patient pour chaque sujet.

Conclusion du patient :

Lors de l'entretien d'évaluation et l'entretien thématique, une question doit être posée pour connaître si le patient a des questions sur sa thérapeutique.

SYNTHÈSE DES CONCLUSIONS DU PATIENT

| | |
|--|--|
| ENTRETIEN EVALUATION DATE | LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON |
| ENTRETIEN OBSERVANCE DATE | LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON |
| ENTRETIEN SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DATE | LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON |
| ENTRETIEN EFFETS DU TRAITEMENT DATE | LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON |
| ENTRETIEN VIE QUOTIDIENNE ET ALIMENTATION DATE | LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON |
| FIN DE PROGRAMME DATE | LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON |

Conclusion du pharmacien :

Il doit évaluer le niveau de compréhension du malade, l'orientation du malade vers le prescripteur, la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant, la prise de contact avec le prescripteur, une synthèse de l'entretien et la durée, le pharmacien mettra l'accent sur tout cela lors de l'entretien d'évaluation et de l'entretien thématique.

Suivi de l'accompagnement[80]

- Les modalités de suivi de l'accompagnement doivent être discutées en accord avec le patient. La fréquence et le nombre des entretiens doit être envisagé avec lui.

- Adapter l'accompagnement en fonction de la réceptivité du patient et de son appropriation des messages transmis et en fonction du nombre d'entretiens AOD déjà réalisé.

Il peut se traduire par un seul entretien à partir de l'année N+1 en fonction du degré d'observance du patient et de la bonne compréhension de sa maladie.

Le formulaire de suivi permet au patient et au pharmacien de communiquer pendant le traitement. Il n'est pas obligatoire de suivre l'ordre établi, mais toutes les parties doivent faire objet de discussion (peut nécessiter plusieurs entretiens), pour l'entretien. Pour cela, il est important de savoir faire un suivi sur le sujet principal du formulaire afin de le remplir au mieux lors de l'entretien.

3.1.3.2. Le guide d'accompagnement du patient sous anticoagulants directs :[21]

Pradaxa® Xarelto® et Eliquis®

Le guide d'accompagnement est un support intéressant, qui permet d'apporter des informations complémentaires à la fiche de suivi, il serait intéressant de joindre ce guide à la fiche de suivi. Ce guide peut servir de référence pour les pharmaciens pendant et après l'entretien.

Lors de l'entretien AOD, la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) et l'USPO ont fourni un guide simple et clair, de 10 pages, qui soulignaient brièvement la valeur de l'entretien AOD, la manière de mener le tableau de suivi, les principaux sujets que l'AOD doit aborder, observance et surveillance de la fonction rénale et l'hémoglobine, signes de sous-dosage et de surdosage, interactions médicamenteuses, régime et compléments alimentaires, information aux professionnels de santé, autre point de prudence et précautions particulières.[81]

Le syndicat pharmaceutique USPO a partagé ce guide d'accompagnement qui est plus détaillé en montrant pour chaque item de la fiche de suivi des renseignements supplémentaires.

Le guide d'accompagnement des patients sous AOD aborde les points suivants :

Dans le cadre de l'accompagnement des patients nécessitant un traitement chronique par anticoagulants oraux directs (AOD), un guide a été élaboré à partir des documents de références établis par la HAS et l'ANSM. Pour appréhender au mieux la conduite de l'entretien pharmaceutique, ce guide a été conçu.

L'entretien en pharmacie se prépare avec le **guide de l'entretien**, la liste de suivi d'intérêt doit être expliquée « discussion dans l'entretien », « le questionnaire doit être considéré comme le verbatim exact des questions à poser et comme le fil conducteur de l'entretien ».

Il décrit les **prérequis** et les **préparatifs de l'entretien** (champs confidentiels, le rendez-vous avec le patient, les antécédents médicaux du patient, et les documents qui lui seront fournis au cours de la période entrevue).

Ensuite, après avoir fourni des **informations supplémentaires** liées à l'entretien, remplissez la fiche de suivi.

Une mise à jour sera évaluée lors de l'entretien sur l'observance globale du patient, à travers le comportemental/organisationnel, l'enregistrement cognitif, social, émotionnel.

Un point sur la fiche récapitulative : à la fin de l'entretien.

Rappel : Pour chaque question nécessitant des éclaircissements sur le formulaire de suivi, avant ou pendant l'entretien, des informations supplémentaires peuvent être utiles (que faire en cas d'oubli, indications et posologies des AOD, interactions médicamenteuses, saignements et signes hémorragiques,).

Afin d'être satisfait du sujet et de pouvoir répondre aux éventuelles questions du patient, il est recommandé de prêter attention à ces rappels avant d'effectuer tout entretien.

En **conclusion**, La fin de l'entretien peut être l'occasion d'un temps d'échanges plus informels avec le patient, notamment pour lui proposer de poser des **questions complémentaires**.

Fixer la date du prochain rendez-vous. En fonction du niveau de connaissance du patient constaté à l'issue de l'entretien, cette date sera fixée à plus ou moins brève échéance.

Le degré d'accompagnement du pharmacien est adapté à chaque patient en fonction de sa **réceptivité** et de son **appropriation des messages** transmis.

3.1.3.3. Le livret d'information des patients et carte d'anticoagulation[21]

Grâce à l'entretien, vous pouvez revoir les principaux points de leur traitement avec le patient sous anticoagulant.

Il doit recevoir une carte d'anticoagulation et un livret d'information patient, pendant le traitement, le premier entretien, s'il ne l'a pas déjà.

Les supports existants et validés par les autorités compétentes sont :

« Vous et votre nouveau traitement anticoagulant : Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®»[82]

Le Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA) et le comité scientifique de la Ligue française contre la maladie Veineuse thromboembolique (LIVE) ont validés un manuel de consultation.

Ce livret fournit des conseils sur les principales informations suivantes : le patient, son médecin, le risque hémorragique, les médicaments associés, la prise de médicaments, des informations sur son traitement anticoagulant, comment faire face à l'oubli, et comment faire face à l'intervention chirurgicale, méthode, etc... Il y a un formulaire à la fin du livret pour enregistrer la posologie prescrite et la posologie du traitement anticoagulant, les événements/accidents, les omissions, les autres traitements du patient, et autres informations.

Anticoagulant prescrit : _____

| Date | Dose journalière | Autres médicaments associés | Incident Accident | Renseignements |
|------|------------------|-----------------------------|-------------------|----------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Carnet-conseils appartient à : _____
 Adresse : _____
 Tel : _____
 Médecin Généraliste : _____ Médecin Spécialiste : _____
 Adresse : _____ Adresse : _____
 Tel : _____ Tel : _____

LIVE G.T.F.A.

Figure 16 : Manuel d'information patient : carnet-conseils[82]

Des informations essentielles concernant le patient sont mentionnées sur cette carte au format A6 (nom, prénom, âge, numéro à appeler en cas d'urgence, groupe sanguin, pathologies, indication,). Les informations sur son médecin traitant (numéro de téléphone, nom) ; au recto, le médicament prescrit par le médecin avec sa posologie ; des recommandations de suivi et des consultations planifiées sont dictées au dos.

Cette carte destinée au patient doit toujours être gardée dans son portefeuille, qui a droit à la vie, le format plié est le format de la carte bancaire (format A7).

Patient: instructions

Prendre le médicament exactement comme prescrit (1x ou 2x/jour).
Pas de médicament = pas de protection!
Ne pas arrêter le médicament sans avis du médecin.
Ne jamais ajouter un autre médicament sans l'avis du médecin,
pas même les antalgiques obtenus sans prescription.
Prévenez votre dentiste, votre chirurgien ou tout autre médecin avant
une intervention.

Médicaments concomitants

| Nom: | Dosage: |
|------|---------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Information pour les urgences

Les tests standard ne reflètent pas quantitativement le niveau d'anticoagulation

Nom et téléphone d'un proche à contacter en cas d'urgence:

Groupe sanguin du patient (+ signature du médecin):

Consultations planifiées ou non planifiées

| Date (ou inter- valle de date): | Lieu: (généralis- te; l'hôpital; cardiologue ...): | Actions/Observations: |
|------------------------------------|--|-----------------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Carte d'anticoagulation orale pour la Fibrillation Atriale

(anticoagulants autres que les antagonistes de la vitamine K)

Nom du patient: _____ Date de naissance: _____

Adresse du patient: _____

Anticoagulant oral, dosage, temps de la prise, pendant ou hors repas: _____

Indication du traitement: _____

Date d'initiation du traitement: _____

Nom et adresse du médecin coordinateur du traitement NOAC: _____

Numéro de téléphone du coordinateur ou de l'hôpital: _____




Plus d'information :
www.NOACforAF.eu
www.noacforaf.eu

Suivi recommandé

(voir EHRA sur www.NOACforAF.eu pour informations et conseils pratiques)

| | |
|---|---|
| <p>Contrôler à chaque consultation:</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Adhérence (patient emportant ses médicaments) 2. Evénements thrombo-emboliques? 3. Saignements? 4. Autres effets indésirables? 5. Traitements, Concomitants et OTC |
| <p>Prise de sang:</p> | <ul style="list-style-type: none"> • évaluation de l'activité anticoagulante non exigée! • annuellement: Hb, fonction rénale et hépatique • si CrCl 30-60 ml/min, >75 ans, ou fragile: fonction rénale tous les 6 mois • si CrCl 15-30 ml/min: fonction rénale tous les 3 mois • en cas de situation intercurrente ayant un impact potentiel: fonction rénale et/ou hépatique |

| Date | Créatinine plasmatique | Clairance de créatinine | Hémo-globine | Enzymes hépatiques |
|------|------------------------|-------------------------|--------------|--------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Figure 17 : Carte d'anticoagulation orale[83]



Conclusion

THESE SOUTENUE PAR : Badon MANGARA

TITRE : LES ANTICOAGUALANTS ORAUX DIRECTS (AOD)

CONCLUSION

Au regard de tout ce qui précède, les AOD se présentent comme des molécules nouvelles très efficaces pour la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques mais inquiétantes, vu leurs effets indésirables dans le cas d'une mauvaise observance.

A l'officine, les Pharmaciens ont alors découvert ces nouveaux anticoagulants, mais aussi leur utilisation délicate. Les différentes indications, les différents dosages et les précautions d'emploi dans les populations à risque rendent leur dispensation difficile. Pour ces raisons, les risques de mésusages sont présents. Les conséquences peuvent être désastreuses avec des accidents hémorragiques parfois invalidants ou mortels. Une prise en charge adaptée et une éducation thérapeutique appropriée à chaque patient doivent permettre le bon usage de ces nouvelles molécules.

Le traitement dans toute sa complexité vu les conséquences d'une mauvaise utilisation met en honneur le métier du pharmacien dans sa mission d'accompagnement de ces patients.

Cet accompagnement se présente sous forme d'éducation thérapeutique, d'entretien pharmaceutique et de suivi régulier. Malgré les facteurs négatifs et les difficultés présentes dans la réalisation de cet accompagnement, plusieurs études ont montrés les bénéfices apportés, comme la réduction des risques thromboemboliques et les risques hémorragiques mais aussi l'image renforcée du pharmacien qui en est ressortit, puisque ça lui a permis de mettre en œuvre toute une palette de connaissances scientifiques en s'approchant en même temps du patient.

L'éducation thérapeutique du patient englobe les entretiens pharmaceutiques et fait partie de l'évolution du métier de pharmacien.

Aujourd'hui, trois types d'entretien pharmaceutique sont rémunérés à l'officine : AVK, AOD, Asthme. Autre fois, seuls les entretiens AVK existaient et étaient possibles et réglementé.

Ainsi, le rôle majeur du pharmacien en tant que professionnel de santé est de rappeler au patient, l'intérêt de l'acquisition d'un carnet de suivi et d'information du traitement AOD, mais aussi sur l'importance de la consultation spécifique avant tout traitement AOD qui est accompagnée de séances d'éducatives.

Cela est une opportunité pour le pharmacien d'étendre son champ d'action, d'avoir un contact privilégié avec le patient et de valoriser sa profession en plus d'être utile au patient.



Résumés

Résumé

Titre : Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Auteur : Badon MANGARA

Mots clés : Antivitamine k, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Entretien pharmaceutique.

Les anticoagulants oraux de type anti vitamine K, traitement anticoagulant oral de référence depuis plus de 60 ans. Dans la pratique médicale, celui-ci est devenu incontournable tant dans la prophylaxie que dans la thérapeutique curative des affections thromboemboliques artériels et veineux. Des conséquences non infimes sur sa morbi mortalité découlent de sa manipulation difficile. Récemment de nouveaux produits ont été mis sur le marché, il s'agit des « anticoagulants oraux directs ou « AOD », anciennement appelés « NACO », Ces médicaments sont en fait des inhibiteurs directs et ciblés de facteurs de coagulation ; le facteur IIa pour le dabigatran, et le facteur Xa pour le rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Les questions que suscite l'arrivée des AOD sont très nombreuses.

L'objectif de ce travail est d'étudier les différentes molécules ainsi que les études cliniques publiées les comparant aux traitements anticoagulants de référence. Ceci nous a permis de mettre en évidence leurs indications, ainsi que leurs modalités d'utilisation et particulièrement leurs antidotes d'apparition plus récente. L'idarucizumab, spécifique au dabigatran a récemment obtenu son AMM, l'endexanet alpha, pour les antis Xa et l'arizapine, antidote « universel », sont en développement.

Ce travail de recherche tente d'apporter une vision objective afin de pouvoir choisir entre les deux familles d'anticoagulants en connaissance de cause et en toute sécurité.

La prescription des anticoagulants oraux directs doit être encadrée par une réflexion médicale clinique, en respectant l'autorisation de mise sur le marché, en évaluant le risque hémorragique, la co-médication et les antécédents du patient.

Malgré leur confort d'emploi, la prudence sera de rigueur lorsque ces molécules seront utilisées à large échelle.

Il reste aussi à considérer un point très important qui est celui du coût élevé de ces produits par rapport aux AVK.

Summary

Title: Direct oral anticoagulants (DACs)

Author: BADON MANGARA

Key words: Antivitamin K, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Pharmaceutical interview.

Oral anticoagulants of the anti-vitamin K type, a benchmark oral anticoagulant treatment for over 60 years, became vital in medical practice in the prevention as well as in the curative treatment of arterial and venous thromboembolic accidents. its usage is difficult with significant consequences on morbidity and mortality. Recently, new products have been put on the market: direct oral anticoagulants or "DACs", formerly known as "NACOs". These drugs are in fact direct and targeted inhibitors of coagulation factors: factor IIa for dabigatran, and factor Xa for rivaroxaban, apixaban, edoxaban. With the arrival of DACs very numerous questions has been raised.

The objective of this research is to study the different molecules as well as the published clinical studies comparing them to the standard anticoagulant treatments. This has enabled us to highlight their indications, as well as their methods of use and particularly their more recent antidotes. Idarucizumab, specific to dabigatran, has recently obtained its marketing authorisation, endexanet alpha, for anti Xa drugs, and arizapine, a "universal" antidote, are under development.

This research work attempts to provide an objective view in order to make an informed and safe choice between the two families of anticoagulants.

The prescription of direct oral anticoagulants must be guided by clinical medical consideration, respecting the marketing authorisation, assessing the risk of bleeding, co-medication and the patient's history.

Despite their ease of use, caution will be required when these molecules are used on a large scale when populations excluded or under-represented during clinical trials are concerned.

A very important point to consider is the high cost of these products compared to anti vitamin K.

ملخص

العنوان: مضادات التخثر الفموية المباشرة

المؤلف: بادون مانكارا

الكلمات المفتاحية: مضادات فيتامين ك ، دابيجاتران ، ريفاروكسابان ، أبيكسابان ، صيانة أدوية.

منذ 60 سنة تعتبر مضادات التخثر الفموية من النوع المضاد لفيتامين ك علاجاً مرجعياً مضاداً للتخثر عن طريق الفم، إذ يعد علاجاً حيويًا في الممارسة الطبية، سواءً تعلق الأمر بالوقاية أو العلاج من التجلطات الوريدية والشريانية، لكن استعمالها له عواقب لا يمكن تجاهلها على المرضى والوفيات. مؤخرًا تم طرح منتجات جديدة في الأسواق، يتعلق الأمر بمضادات التخثر الفموية المباشرة. إذ تعتبر هاته الأدوية مثبطات مباشرة مستهدفة لعوامل التخثر؛ العامل IIa بالنسبة للدابيجاتران، والعامل Xa بالنسبة للريفاروكسابان والابيكسابان والايديوكسابان. ظهور هذه المثبطات ادا الى طرح تساؤلات عديدة.

الهدف من هذا العمل هو دراسة الجزيئات المختلفة وكذلك الدراسات السريرية المنشورة لمقارنتها مع العلاجات القياسية المضادة للتخثر، وقد مكننا ذلك من تسليط الضوء على دواعي الاستعمال، وكذلك طرق استخدامها اضافة للترياقات الحديثة الخاصة بهذه الادوية.يتعلق الامر بكل من ال ايدارسيزوماب، الخاص بالدابيجاتران، الذي حصل مؤخرًا على رخصة التسويق، والأندكسانيت ألفا، الخاص بمضادات العامل Xa وكذا الأريزابين، وهو ترياق قيد التطوير موجه ضد كل مضادات التخثر الفموية المباشرة.

ويسعى هذا العمل البحثي إلى توفير رؤية موضوعية من أجل التمكن من الاختيار بين أسرتي مضادات التخثر بطريقة مستنيرة وأمنة.

كما يجب أن يتم تأطير وصفة مضادات التخثر الفموية المباشرة من خلال اعتبارات طبية سريرية، مع احترام ترخيص التسويق، وكذا تقييم مخاطر النزيف، والأدوية المشتركة، اضافة للتاريخ الطبي للمريض.

وعلى الرغم من سهولة استخدامها، يجب توخي الحذر عند استخدام هذه الجزيئات على نطاق واسع خصوصاً عندما يتعلق الأمر بالسكان المستبعدين أو الأقل تمثيلاً في التجارب السريرية.

يبقى أيضاً أن نأخذ في الاعتبار التكلفة العالية لهذه المنتجات مقارنةً بمضادات التخثر الفموية من النوع المضاد لفيتامين ك.



Bibliographie

1. Meyer, G., *À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants*. 2011, Elsevier Masson.
2. ANSM. *Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance, consulté le 05 mai 2021*. 2014; Available from: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-anti-vitamine-k-avk>.
3. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 68942, F.R.J., 2021. *Structure chimique du fluindione, consulté le 05 mai 2021*. Available from: Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68942>.
4. Sié, P., et al. *Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct: Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT)*. in *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2011. Elsevier.
5. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 9052, C.R.J., 2021. *Structure chimique de l'acénocoumarol, consulté le 05 mai 2021*. Available from: Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9052>.
6. Jobin, F., *L'hémostase*. 1995: Presses Université Laval.
7. (6).
8. Biologie Médicale Spécialisée. *Vitamine K, consulté 07 mai 2021*. 2013; Available from: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE_K.pdf.
9. Chemical Book. *Vitamin K1, consulté le 07 mai 2021*. 2012; Available from: https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB3482555_EN.htm.
10. Faure, S.J.A.P., *Antivitamines K*. 2013. **52**(524): p. 57-61.
11. Belleville, T., et al. *Surveillance biologique des antagonistes de la vitamine K chez le patient âgé*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2014.
12. Faure, S. and J.J.A.P. Buxeraud, *Les anticoagulants oraux directs ou AOD*. 2014. **53**(541): p. 1-10.
13. Drouet, L., et al., *Mobilisation pour les antivitamines K*. 2000. **12**(6): p. 347-9.
14. Yavordios, S.J.R.F.d.L., *Les nouveaux anticoagulants oraux directs: rôle du laboratoire d'hémostase*. 2014. **2014**(463): p. 37-51.
15. Hoffmann, C., et al., *Anticoagulants oraux directs: dans quelles indications? Lequel prescrire? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques?* 2020. **41**(9): p. 598-606.
16. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 6445226. Retrieved June 1. *Structure du Dabigatran, le 05 mai 2021*. Available from: Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6445226>.
17. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 6433119. Retrieved June 1. *Structure du rivaroxaban, le 05 mai 2021*. Available from: Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6433119>.
18. Fazeel, Z.J.M.J.o.M.S., *Apixaban: An oral anticoagulant having unique mechanism of action with better safety and efficacy profile*. 2016. **2**(2): p. 63.
19. Suisse, R.M. *Nouveaux anticoagulants oraux: données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique, consulté le 28 mai 2021*. 5 février 2014; Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-416/nouveaux-anticoagulants-oraux-donnees-pharmacologiques-a-connaître-pour-la-pratique-clinique>.
20. EMA. *Annexe 1: Résumé des caractéristiques du produit - PRADAXA [Internet]*.

[consulté le 28 mai 2021]. [consulté le 28 mai 2021]. Available from: Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_fr.pdf.

21. Tranchand, A. *Création et évaluation d'outils pour les entretiens pharmaceutiques en officine des patients sous*

anticoagulants oraux directs. consulté le 05/08/2021; Available from: disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01072735/document>.

22. EMA. *Annexe 1: Résumé des caractéristiques du produit - XARELTO* [Internet].

[consulté le 28 mai 2021]. Available from: Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_fr.pdf.

23. Delavenne, X.J.L.p.m., *Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux*. 2013. **42**(9): p. 1206-1212.

24. Favalaro, E.J., G.J.C.c. Lippi, and I. medicine, *Laboratory testing and/or monitoring of the new oral anticoagulants/antithrombotics: for and against?* 2011. **49**(5): p. 755-757.

25. Godier, A. and C.-M.J.J.d.M.V. Samama, *Les nouveaux anticoagulants vont-ils changer la donne?* 2010. **35**(3): p. 146-154.

26. Martin, A.-C., et al., *État de l'art: nouveaux anticoagulants et transfusion*. 2017. **24**(3): p. 154-159.

27. Couic-Marinier, F.J.A.s.P., *La timide apparition des antidotes des anticoagulants oraux directs*. 2016. **557**(55): p. 1.

28. Delavenne, X. and P.J.L.P.-M.A.P. Zufferey, *Nouveaux anticoagulants oraux: mécanisme d'action et données pharmacocinétiques*. 2012. **26**(3): p. 78-82.

29. Dumont, B., D. Faille, and N.J.m.s. Ajzenberg, *Les nouveaux anticoagulants oraux-Utilisation actuelle et avenir*. 2011. **27**(5): p. 493-500.

30. VIDAL. *La base de données de référence du médicament sur Univadis - Pradaxa*

[Internet]. [consulté le 30 mai 2021]. 2014; Available from: Disponible sur : <https://www.univadis.fr/references/drug-database/B01/viewdrug/pradaxa-65693901>.

31. VIDAL. , *la base de données de référence du médicament sur Univadis - Xarelto*

[Internet]. [consulté le 30 mai 2021]. 2014; Available from: Disponible sur : <https://www.univadis.fr/references/drug-database/B01/viewdrug/xarelto-60393661>.

32. VIDAL. *la base de données de référence du médicament sur Univadis - Eliquis*

[Internet]. [consulté le 30 mai 2021]. 2014; Available from: Disponible sur : <https://www.univadis.fr/references/drug-database/B01/viewdrug/eliquis-61902218>.

33. Cardio Online. *AOD chez le patient insuffisant rénal*. consulté le 08/2021, Orianne Weizman

CCF, Nancy; Available from: Disponible sur : <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/AOD-chez-le-patient-insuffisant-renal#:~:text=En%20conclusion%2C%20la%20prescription%20d,et%20les%20contre%2Dindications%20formelles>.

34. Eikelboom, J.W., et al., *Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial*. 2011. **123**(21): p. 2363-2372.

35. centre, O. *Prévenir les erreurs liées au médicaments Anticoagulants Oraux Directs*. consulté le 08/2021; Available from: Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/AOD/co/AOD_et_IR.html.
36. Tamigniau, A., et al., *Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux?* 2014. **10**(416): p. 326-33.
37. Bauer, K.A.J.A.j.o.h., *Reversal of antithrombotic agents*. 2012. **87**(S1): p. S119-S126.
38. Van Ryn, J., et al., *Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity*. 2010. **103**(06): p. 1116-1127.
39. Douxfils, J., et al., *Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature*. 2012. **130**(6): p. 956-966.
40. Douxfils, J., et al., *Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide*. 2013. **110**(08): p. 283-294.
41. Gouin-Thibault, I.J.J.d.M.V., *Anticoagulants oraux directs: une surveillance biologique?* 2015. **40**(2): p. 114-115.
42. Heidbuchel, H., et al., *European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. *Europace*, 2013. **15**(5): p. 625-51.
43. DU MÉDICAMENT, B.U.J.S.T.V., *Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux?* 2018. **30**(5): p. 235-40.
44. Bedouch, P., et al., *Iatrogenèse médicamenteuse: quels enjeux pour la pharmacie clinique?*, in *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 2018, Elsevier. p. 7-17. e3.
45. Bedouch, P., et al., *L'iatriogénie médicamenteuse*. 2008: p. 9-18.
46. Organization, W.H., *Summary of the evidence on patient safety: implications for research*. 2008: World Health Organization.
47. Médicale, C.N.d.P., *Effets Indésirables consulté en juin 2021*.
48. Mahé, J.J.L.P., *Erreurs médicamenteuses: définition, fréquence et gestion du risque*. 2014. **28**: p. 21-7.
49. santé., A.-A.n.d.s.d.m.e.d.p.d. *Surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux - Communiqué [Internet]. [consulté le 15 juin 2021]*. Available from: Disponible sur : http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/Documentation/PI%20-%20Surveillance%20en%20vie%20reelle%20des%20anticoagulants%20oraux%20-%20NACO%20-%202014_07_02.pdf.
50. Fulcrand, J., et al., *Cytolyse hépatique sous dabigatran étexilate chez un sujet âgé*. 2013. **68**(5): p. 332-334.
51. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. 2009. **361**(12): p. 1139-1151.
52. Artang, R., et al., *Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors*. 2013. **112**(12): p. 1973-1979.
53. ANSM. *Thésaurus des interactions médicamenteuses*, consulté le 16 juin 2021. Available from: Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>.
54. santé, A.f.d.s.s.d.p.d. *Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la*

- fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir - Point d'Information, consulté le 16 juin 2021. Available from: Disponible sur : <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/Documentation/Point-Info-Nouveaux%20AnticoagulantsOraux%2050412.pdf>.*
55. Organization, W.H. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action, consulté le 17 juin 2021. 2003; Available from: Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1>.*
 56. Scheen, A. and D.J.R.m.d.L. Giet, *Non-observance thérapeutique: causes, conséquences, solutions. 2010. 65(5-6): p. 239-45.*
 57. Suisse, R.M. *Anticoagulants oraux directs et observance thérapeutique: de la nécessité d'une éducation continue, consulté le 17 juin 2021. Available from: Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-416/anticoagulants-oraux-directs-et-observance-therapeutique-de-la-necessite-d-une-education-continue>.*
 58. Baudrant-Boga, M., A. Lehmann, and B. Allenet. *Penser autrement l'observance médicamenteuse: d'une posture injonctive à une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant--Concepts et déterminants. in Annales pharmaceutiques françaises. 2012. Elsevier.*
 59. HAS. *Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques, consulté le 04 juillet 2021. Available from: Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf.*
 60. HAS. *RECOMMANDATIONS, Éducation thérapeutique du patient, consulté le 04 juillet 2021 Available from: Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf.*
 61. Cottin, Y., et al., *Observance aux traitements: concepts et déterminants. 2012. 4(4): p. 291-298.*
 62. Allenet, B., et al. *Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse? Le point sur les méthodes. in Annales pharmaceutiques françaises. 2013. Elsevier.*
 63. Pernod, G., et al., *Questions--answers on the use of rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolic disease. 2012. 37(6): p. 300-310.*
 64. Jackson, L.R., et al., *Early therapeutic persistence on dabigatran versus warfarin therapy in patients with atrial fibrillation: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. 2018. 46(4): p. 435-439.*
 65. Santé, H.A.d. *COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Suivi national de pharmacovigilance, consulté le 19 juin 2021 12/2016; Available from: Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14398_PRADAXA_PIC_REEV_Avis3_CT14398.pdf.*
 66. ANSM. *Compte-rendu de séance du comité technique de pharmacovigilance - CT01201706, consulté le 19 juin 2021. 6 juin 2017; Available from: Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6096a22a593066139e91e2cde42e0498.pdf.*
 67. ANSM. *Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201706 du Xarelto. consulté le 06/2021; Available from: Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6096a22a593066139e91e2cde42e0498.pdf.*
 68. ANSM. *COMPTE RENDU DU COMITÉ TECHNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE DU 16 OCTOBRE 2018 – SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE D'ELIQUIS® (APIXABAN), consulté le 20*

- juin 2021. Available from: Disponible sur : <https://anticoag-pass-s2d.fr/2019/02/01/an-sm-compte-rendu-du-comite-technique-de-pharmacovigilance/>.
69. ANSM. *Compte-rendu de séance du comité technique de pharmacovigilance - CT01122013083*, consulté le 21 juin 2021. 12/11/2013; Available from: Disponible sur : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-archives-des-anciennes-instances-Comites-techniques>.
70. Légifrance. *Loi 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (dite Loi HPST)*, consulté le 21, juin 2021 Available from: Disponible sur : <http://coordination-handicap-autonomie.com/index.php/en-pratique/vos-droits/textes-de-lois/36-loi-2009-879-du-21-juillet-2009-portant-reforme-de-l-hopital-et-relative-aux-patients-a-la-sante-et-aux-territoires-dite-loi-hpst>.
71. Cespharm. *Rôle du pharmacien*, consulté le 21 juin 2021. Available from: Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>.
72. Untas, A., et al., *Psychologie de la santé et éducation thérapeutique: état des lieux et perspectives*. 2020. **26**(2): p. 89-106.
73. Simon, D., et al., *Éducation thérapeutique. Prévention et maladies chroniques Abrégés*. 2009.
74. Su, C. and G. Pochmalicki. *Les patients sous nouveaux anticoagulants oraux (NACO) connaissent-ils mieux ou moins les risques de leur traitement que ceux sous anti-vitamine K (AVK)?* in *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2014. Elsevier.
75. Rey, A., et al., *Compétences des patients vis-à-vis de leur traitement anticoagulant oral par antivitamines K et anticoagulants oraux directs*. 2015. **50**(2): p. 219-224.
76. Maladie, I.A., *Avenant n°8 à la convention nationale*, consulté le 22 juin 2021. 4 juin 2021.
77. Légifrance. *Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux*, consulté le 22 juin 2021. Available from: Disponible sur : legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027612770.
78. *Arrêté du 24 juin 2016 portant approbation des avenants 8 et 9 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie*, *Journal officiel*, n°0149 du 28 juin 2016
- Texte n° 19, consulté le 23 juin 2021. Available from: Disponible sur : .
79. Bimedoc. *ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS AOD, entretien des patients sous AOD*, consulté le 24 juin 2021. Available from: Disponible sur : <http://pharmacie-clinique.fr/entretien-aod/>.
80. (USPO), U.d.S.d.P.d.O. *Fiche de suivi patient AOD*, consulté le 24 juin 2021. Available from: Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/1952015_AOD_FichesSuivi_fiches_v9.pdf.
81. USPO. *PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)*
- GUIDE D'ACCOMPAGNEMENT*, consulté le 26 juin 2021. Available from: Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/1952015_AOD_GuideAccompagnement_v8.pdf.

82. Samama, C.e.c.s.d.l.l.f.c.l.m., C.s.d.G.i. VEineuse thromboembolique (LIVE), and T.s.l.A. (GITA). *Carnet: Vous et votre nouveau traitement anticoagulant : Eliquis, Pradaxa, Xarelto, consulté le 26 juin 2021*. Available from: Disponible sur : http://www.gita-thrombose.org/data/upload/images/carneta5_carneta5.pdf.
83. Heidbuchel, H., et al., *European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. 2013. **15**(5): p. 625-651.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- 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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
مستشفى الطب والصيدلة
الرياض -



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبذل أسلحتي التي تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأتعرف لهم بالجميل وأبذل قوماً وفيما لتعاليمهم
- أن أراول مهنتي بوزاع من ضميري لما فيه صلاح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة باللوائح المعمول بها ويأبى السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أن لا أقشي الأسرار التي قد تعبد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لأغراض الأذى أو تثبييع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 99

سنة : 2021

مضادات التخثر الفموية المباشرة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد بادون مانكارا
المزاد في 30 شتنبر 1994 ببيماكو

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مضادات فيتامين ك؛ دابيجاتران؛ ريفاروكسابان؛ ابيكسيان؛
صيانة أدوية

أعضاء لجنة التحكيم:

| | |
|------|---|
| رئيس | السيد جواد الحارثي أستاذ في الكيمياء العلاجية |
| مشرف | السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم |
| عضو | السيد مصطفى بوعطية أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا |
| عضو | السيد إلياس أسفالو أستاذ في أمراض القلب |