



# THESE

(Spécialité DES Pharmacie Hospitalière)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 2019

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

## DEMARCHE INTERREGIONALE D'OPTIMISATION DE LA PHARMACOTHERAPIE CHEZ LE SUJET AGE. EXEMPLE DES ANTICOAGULANTS

Présentée par

**Hortense MODESTE**

Soutenue publiquement le jeudi 06 octobre 2022

devant le jury composé de

Mme Pascale SCHUMANN-BARD	Professeur des universités - Directrice de la faculté des sciences pharmaceutiques de CAEN	Président du jury
Mme Céline BOUGLE	Praticien hospitalier - Pharmacien Hospitalier – OMÉDIT Normandie	Co-directrice
Mme Albane CHEREL	Pharmacien assistant spécialiste - Pharmacien Hospitalier – OMÉDIT Normandie	Co-directrice
Mr Mounir RHALIMI	Praticien hospitalier - Pharmacien Hospitalier - Centre Hospitalier de Gisors et Chaumont-en-Vexin	Examineur
Mr Joaquim ALEXANDRE	Professeur des universités - Praticien Hospitalier - Centre Hospitalo-Universitaire Régional de Caen	Examineur

Thèse dirigée par Dr Céline BOUGLÉ et Dr Albane CHEREL



## **LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS**

### **Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

### **Assesseurs**

Professeur MALZERT-FREON Aurélie

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

### **Directrice administrative adjointe**

Madame Emmanuelle BOURDON

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BRIERE Joséphine</b> .....	Biostatistique
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>DUBOST Emmanuelle</b> .....	Chimie organique
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale

<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – <b>HDR</b> .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre – HDR</b> .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b> .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b> .....	Modélisation moléculaire
<b>N'DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie – HDR</b> .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SAINT-LORANT Guillaume</b> (Praticien hospitalier) .....	Pharmacie clinique
<b>SINCE Marc– HDR</b> .....	Chimie analytique
<b>THEAULT BRYERE Joséphine</b> .....	Biostatistiques
<b>VILLEDIEU Marie – HDR</b> .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

#### **PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

<b>PRICOT Sophie</b> .....	Anglais
----------------------------	---------

#### **PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)**

<b>SEDILLO Patrick</b> .....	Pharmacie officinale
<b>SEGONZAC Virginie</b> .....	Pharmacie officinale

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**



## REMERCIEMENTS

## SOMMAIRE

<b>Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>Partie I Processus d'optimisation de la pharmacothérapie chez le sujet âgé .....</b>	<b>9</b>
I.1    Outils existants de réévaluation de la pharmacothérapie du sujet âgé .....	10
I.1.1    Exemples d'approches explicites .....	11
I.1.2    Exemples d'approches implicites .....	17
I.1.3    Recommandations et guides de bonnes pratiques gériatriques .....	24
I.1.4    Les autres outils d'optimisation de la pharmacothérapie en gériatrie .....	26
I.2    Le plan de médication partagé, méthodologie d'élaboration interprofessionnelle....	30
I.2.1    Le plan de médication partagé : les étapes .....	30
I.2.2    Le PMP : un outil fédérateur nécessitant implication de tous les acteurs .....	38
I.2.3    Le PMP : un outil applicable au patient âgé.....	40
I.2.4    Les outils numériques comme levier de déploiement du PMP .....	41
I.3    « Article 51 » : projets nationaux d'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé et coordination interprofessionnelle .....	44
<b>Partie II Déclinaison générale de la démarche d'optimisation de la pharmacothérapie chez le sujet âgé en Normandie.....</b>	<b>54</b>
II.1    Contexte.....	54
II.1.1    Étude « médicaments potentiellement inappropriés » en Normandie.....	54
II.1.2    Appels à candidatures régionaux.....	55
II.2    Outils à destination des professionnels de santé.....	60
II.2.1    Programme interrégional de formation à destination des professionnels de santé 60	
II.3    Outils de sensibilisation pour les patients et leurs aidants.....	67
II.4    Campagne régionale de communication.....	69
<b>Partie III Démarche spécifique pour les anticoagulants.....</b>	<b>71</b>
III.1    Contexte iatrogène des anticoagulants .....	71
III.2    Méthodologie.....	73
III.2.1    Objectifs .....	73

III.2.2	Matériel et méthode.....	73
III.3	Outils à destination des professionnels de santé.....	74
III.3.1	Guide de bon usage des anticoagulants.....	74
III.3.2	Posters « Anticoagulants : les incontournables » à destination des salles de soins 84	
	<b>Discussion et perspectives .....</b>	<b>86</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>96</b>
	VU, LE PRESIDENT DU JURY .....	142

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAC : appel à candidature

ACB : *anticholinergic cognitive burden*

ACFA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

ADS : *anticholinergic drugs scale*

AFSOS : Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support

AMM : autorisation de mise sur le marché

AOD : anticoagulant oral direct

AAP : antiagrégant plaquettaire

ARS : *anticholinergic risk scale*

ARS : Agence Régionale de Santé

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamine k

BM : bilan de médication

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

BPM : bilan partagé de médication

BRP : bienfaits, risques, priorités

CCP : concentrés de complexe prothrombinique

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIA : coefficient d'imprégnation anticholinergique

Clcr : clairance de la créatinine

CNPG : Conseil National Professionnel de Gériatrie

CPTS : Communautés Professionnelles Territoriales de Santé

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

DAH : Dispositif d'Appui Hospitalier

DBI : *drug burden index*

DFG : débit de filtration glomérulaire

DICTIAS – OBC<sub>v5</sub>: diagnostic, indication, contre-indication, tolérance, interactions, ajustement de dose, sécurité – ostéoporose, BPCO, cardiovasculaire

DMP : dossier médical partagé

DP : dossier pharmaceutique

DPC : développement professionnel continu

EHPAD : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EHRA : *European Heart Rhythm Association*

EIG : événement indésirable grave

EIGS : événements indésirables graves associés aux soins

EIM : événements indésirables médicamenteux

EM : erreur médicamenteuse

ENEIS : enquêtes nationales sur les événements indésirables associés aux soins

EP : embolie pulmonaire

ESC : *European Society of Cardiology*

EU-PIM : *European Union – Potentially Inappropriate Medications*

FANV : fibrillation atriale non valvulaire

FEIBA® : *factor eight inhibitor bypassing activity*

FIR : fonds d'intervention régional

FORTA : *Fit fOR The Aged*

GEHT : Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose

GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire

GT : groupe de travail

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

ICEBERG : inappropriés, cascades médicamenteuses, effets secondaires, bénéfices des traitements actuels, enjeux liés à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie chez la personne âgée, risques associés aux interactions médicamenteuse et au QT long et gestion de la charge anticholinergique

IDE : infirmiers diplômés d'État

INESSS : Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux

INR : *International Normalized Ratio*

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

MAI : *medication appropriateness index*

ml/min : millilitre par minute

MPI : médicaments potentiellement inappropriés

MPO : médicaments potentiellement omis

MSSanté : messagerie sécurisée santé

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

NNH : *number needed to harm*

NNT : *number needed to treat*

OCTAVE : organisation coordination traitements âgé ville établissements de santé

OMéDIT : observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques

OPPAD : optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée en EPHAD

PAERPA : personnes âgées en risque de perte d'autonomie

PAPA : prescriptions médicamenteuses adaptées à la personne âgée

PMP : plan de médication partagé

PMSA : prescription médicamenteuse du sujet âgé

PPCP : plan de prise en charge en pharmacie

PPCS : plan pharmaceutique de coordination de santé

PPI : prescriptions potentiellement inappropriées

PPP : plan pharmaceutique personnalisé

REMEDI[e]S : revue des prescriptions médicamenteuses potentiellement inapproprié[e]s chez les seniors

RUSHGQ : Regroupement des Unités de courte durée gériatrique et des Services Hospitaliers de Gériatrie du Québec

SCA : syndrome coronarien aigu

SFGG : Société Française de Gériatrie et Gérontologie

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SNDS : système national de dépenses de santé

SOAP : *subjective, objective, assessment and plan*

SSR : soins de suite et de réadaptation

START : *screening tool to alert to right treatment*

STOPP : *screening tool of older persons' prescriptions*

TCA : temps de céphaline activée

TIH : thrombocytopénie induite par l'héparine

TT : temps de thrombine

TVP : thromboses veineuses profondes

UCDG : unité de courte durée gériatrique

UI : Unités Internationales

URPS : Unions Régionales des Professionnels de Santé

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Méthode d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée. ....	11
Tableau 2 Exemple du dabigatran potentiellement inapproprié selon les critères de Beers de 2019 (15) .....	13
Tableau 3 Exemple des recommandations d'usage du dabigatran en cas d'insuffisance rénale selon les critères de Beers de 2019 (15).....	13
Tableau 4 Exemple des antithrombotiques de la liste EU(7)-PIM de 2015.....	15
Tableau 5 Critères US-FORTA.....	15
Tableau 6 Niveaux d'analyse de la SFPC.....	17
Tableau 7 Modèle DICTIAS OBcv5, partie DICTIAS.....	21
Tableau 8 Modèle DICTIAS OBCv, partie OBCv .....	21
Tableau 9 Méthode ICEBERG.....	22
Tableau 10 Les 10 critères de la méthode MAI d'après « <i>A method for assessing drug therapy appropriateness</i> » du Pr Hanlon.....	24
Tableau 11 Liste préférentielle normande de médicaments adaptés au sujet âgé, rubrique AOD .....	28
Tableau 12 Exemples d'interventions pharmaceutiques selon la SFPC (49) .....	34
Tableau 13 Évaluation de l'impact de la pharmacothérapie sur l'état de santé du patient, extrait du module 1-2 du programme de formation interrégional (51) (52).....	35
Tableau 14 Modèle PPCP de documentation de suivi .....	37
Tableau 15 Modèle SOAP.....	38
Tableau 16 Critères de vulnérabilité à la pharmacothérapie selon l'Association des pharmaciens en établissements de santé (Apes) du Québec (54) .....	40
Tableau 17 Types de suivis et suggestions de moments pour les réaliser selon l'ordre des pharmaciens du Québec .....	41
Tableau 18 Les 10 étapes du projet OCTAVE.....	46
Tableau 19 Critères d'évaluation de l'expérimentation IATROPREV .....	50
Tableau 20 Comparaison du bilan de médication partagé dérogatoire adapté à l'EHPAD dans le cadre d'OPTIMED par rapport au modèle conventionnel.....	52
Tableau 21 Les indicateurs de l'appel à candidature normand OPTIMEDOC .....	58
Tableau 22 Liste des situations iatrogènes chez le sujet âgé identifiées par le GT anticoagulant, issue du guide sur le bon usage des anticoagulants (85) .....	78
Tableau 23 Interaction entre les AOD et les anti-tumoraux selon l'AFSOS.....	91

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 Les modes de révision du traitement du programme PMSA de la HAS .....	19
Figure 2 Plan des guides PAPA .....	25
Figure 3 Liste préférentielle des médicaments adaptés au sujet âgé en EHPAD de l'OMéDIT Normandie .....	28
Figure 4 Les effets anticholinergiques, fiche médicaments anticholinergiques chez le sujet âgé : les bons réflexes de prescription, V1 septembre 2021, OMéDIT Pays de la Loire .....	30
Figure 5 Les 4 grandes étapes de l'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé.....	31
Figure 6 Éléments à rechercher lors de la collecte d'informations.....	32
Figure 7 Informations recherchées pour chaque problème de santé .....	34
Figure 8 Le modèle de pharmacie clinique de la SFPC – 2018 (54) .....	36
Figure 9 Rôles des acteurs impliqués dans l'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé (50) .....	38
Figure 10 Objectifs du dossier pharmaceutique (62) .....	43
Figure 11 Informations contenues dans le DMP .....	43
Figure 12 Déroulement du parcours IATROPREV (71).....	48
Figure 13 Parcours normand d'optimisation des thérapeutiques du sujet âgé OPTIMEDOC .	57
Figure 14 Modèle de rémunération des professionnels participant à OPTIMEDOC .....	59
Figure 15 Établissements normands financés pour déployer OPTIMEDOC.....	59
Figure 16 Programme de formation de l'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée élaboré par les OMéDIT Bretagne, Normandie et Hauts-de-France .....	61
Figure 17 Composition des modules extrait du programme interrégional d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée .....	62
Figure 18 Exemple de plan du support des modules 1 et 2 extrait du programme interrégional d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée.....	62
Figure 19 Plan du module HTA extrait du programme interrégional d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée .....	63
Figure 20 Contenu de la plateforme e-LEARNES pour le module 3 HTA des formations interprofessionnelles.....	65
Figure 21 Bilan du questionnaire de satisfaction de formation DPC " Enjeux, concepts, outils et méthode d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée " .....	66
Figure 22 Fiche instauration antihypertenseur de l'OMéDIT Normandie, recto.....	68
Figure 23 Fiche instauration antihypertenseur de l'OMéDIT Normandie, verso .....	69



Figure 24 Exemple d’affiches de la campagne de communication à destination des patients/aidants et professionnels de santé .....	70
Figure 25 Chronologie de l’élaboration des outils dédiés au bon usage des anticoagulants en Normandie.....	73
Figure 26 Conduite à tenir en cas de thrombocytopénie et AOD extrait du « <i>Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K</i> », EHRA 2021 .....	88
Figure 27 Prise en charge de la MTEV en cas de cancer, extrait des référentiels en soins oncologiques de support, version 2021 .....	92

## INTRODUCTION

Les progrès de la médecine concourent à augmenter l'espérance de vie et donc à augmenter la propension au vieillissement de la population. Différents enjeux sont alors à prendre en compte, aussi bien démographique, financier que la qualité et la pertinence des soins.

En 2015, 9.1 % de la population avait plus de 75 ans alors que ce pourcentage est estimé à 14,6 % en 2040 (1). Si la France peut se vanter d'offrir à sa population une des espérances de vie les plus avancées d'Europe, ce n'est pas le cas pour l'espérance de vie en bonne santé. Un des enjeux majeurs de notre société est donc **d'éviter que cette population vieillissante ne soit en perte d'autonomie**. En effet, plus la population vieillie, plus la probabilité de polypathologie augmente et donc de polymédication également. Le nombre moyen de médicaments consommés quotidiennement par les sujets âgés de 70 à 80 ans est de 8 médicaments (2). *De facto*, le risque de iatrogénie médicamenteuse est majoré alors qu'elle représente déjà un fardeau de santé publique. Les erreurs médicamenteuses ou les effets indésirables médicamenteux sont à l'origine de plus de 10 000 décès par an et 130 000 hospitalisations (3). En effet, en France, l'incidence des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux est de 10,6% (4). De plus, le **risque de iatrogénie médicamenteuse est doublé dans la population âgée** et cause plus de 20% des hospitalisations des octogénaires contre 10% chez les personnes âgées de plus de 60 ans (5).

La volonté nationale est donc d'accompagner sa population vieillissante en lui permettant de vieillir en bonne santé. Promouvoir le bon usage des médicaments en participant à la démarche **d'optimisation des thérapeutiques chez la personne âgée** fait partie des étapes primordiales de ce processus. Cependant, notre système de soins doit également évoluer. La nouvelle loi « ma santé 2002 » vise à décloisonner les organisations pour favoriser les nouvelles façons d'appréhender la santé, par le développement de **nouveaux parcours de soins** en encourageant le travail en **interprofessionnalité**. Le **suivi pharmaceutique** par exemple, dont la résolution est désormais adoptée, implique un processus de coopération entre le pharmacien, le patient et l'ensemble des professionnels de santé pour concevoir, mettre en œuvre et assurer le suivi d'un plan thérapeutique (6).

Par ailleurs, la deuxième cause d'événements indésirables graves associés aux soins (EIGS) est liée aux produits de santé dont les médicaments représentent la plus grande proportion (7). **La**

**fragilité du patient étant le premier facteur contributif à la survenue d'un événement indésirable grave (EIG)**, les patients âgés sont de fait largement impactés par ces incidents.

**Parmi les EIGS liés à un médicament, 57,1 % sont évitables** et les **anticoagulants** sont responsables de la majorité de ces EIG évitables (8).

Les anticoagulants ne relèvent d'aucune spécialité médicale en particulier. Tous les prescripteurs peuvent être amenés à en assurer l'introduction, la gestion, etc. Il est difficile alors d'identifier un spécialiste plus à même qu'un autre pour en assurer le bon suivi.

Bien qu'il s'agisse de molécules faisant partie des médicaments à risque, il persiste de nombreuses erreurs dans leur gestion et leur bon usage au quotidien qui concourent à augmenter le risque iatrogène. Cependant, aucun guide national ou régional offrant un accès rapide et synthétique aux données essentielles concernant les anticoagulants, toutes classes confondues, avec les spécificités de la population gériatrique, n'est disponible. Or en France, 73,2% des patients traités par anticoagulants ont plus de 60 ans (9).

Dans ce travail, **le processus d'optimisation de la pharmacothérapie chez le sujet âgé** sera abordé au travers des différents outils existants et servant d'appui à cette démarche, qu'il s'agisse d'outils explicites ou implicites. La méthodologie régionale innovante répondant au suivi pharmaceutique et basée sur une collaboration interprofessionnelle sera détaillée ainsi que les nouveaux parcours de soins nationaux faisant suite à l'article 51.

**Les projets menés en Normandie s'inscrivant dans cette démarche d'optimisation des thérapeutiques du sujet âgé** seront ensuite abordés. Pour s'engager dans cette démarche, la nécessité de formation des professionnels de santé a conduit les OMÉDIT (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) Normandie et Bretagne à élaborer un nouveau programme de formation composé de 14 thématiques basé sur la méthodologie régionale établie.

Enfin, **la démarche régionale spécifique aux anticoagulants** sera présentée. Notamment par la conception de différents outils et supports à destination des professionnels de santé dont l'élaboration d'un **guide abordant la gestion et le bon usage des anticoagulants avec les spécificités de la population âgée**.

# **PARTIE I PROCESSUS D'OPTIMISATION DE LA PHARMACOTHERAPIE CHEZ LE SUJET AGE**

Il existe deux grands types de prescriptions médicamenteuses, celles dites appropriées, où le médicament est prescrit à la bonne posologie, selon la bonne indication et avec une galénique adaptée au patient et les prescriptions potentiellement inappropriées (PPI). Ces dernières, responsables d'une augmentation de la morbidité, sont sources de problèmes pharmacothérapeutiques dont les plus courants sont les suivants (10) :

- Une indication non traitée : le patient ne reçoit pas un médicament dont il a besoin,
- Un médicament non indiqué :
  - o Le patient reçoit un médicament autre de celui qu'il faut,
  - o Le patient reçoit un médicament sans indication médicale,
- Un sous-dosage / surdosage : le patient reçoit le médicament correct avec à une mauvaise posologie (trop faible / trop forte),
- Un effet indésirable observé : le patient présente une réaction médicamenteuse indésirable,
- La présence d'interactions : le patient souffre d'interaction médicament-médicament ou médicament-aliment,
- Un problème d'observance : le patient ne prend pas le médicament prescrit.

Les PPI sont caractérisées par la présence de **médicaments potentiellement inappropriés (MPI)** ainsi que par l'absence de médicaments potentiellement nécessaires, appelés **médicaments potentiellement omis (MPO)**, définis notamment par les listes STOPP/STARTv2 (11).

Les MPI se répartissent en deux sous-groupes selon une classification commune :

- **Overuse** (sur-utilisation) : sur-prescription d'un médicament n'ayant pas d'efficacité démontrée ou présence d'un médicament non indiqué. Exemple de la co-prescription d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec un anticoagulant oral direct (AOD)
- **Misuse** (mauvaise utilisation) : dose inadaptée, galénique inappropriée, contre-indication présente, non recommandé selon les recommandations de bonnes pratiques, balance bénéfice/risque défavorable avec alternative plus adaptée, etc. Exemple de la prescription d'un antivitamine K (AVK) non adapté à l'INR (*international normalized ratio*).

Les MPO quant à eux, sont définis selon la même classification commune :

- **Underuse** (sous-utilisation) : sous-utilisation ou omission de prescription d'un médicament, pour une pathologie donnée, ayant une efficacité démontrée dans ladite situation. Exemple de l'absence de prescription d'anticoagulant en cas d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) (NNT (*number needed to treat*) = 27 soit 27 personnes à traiter pour éviter l'apparition d'un événement indésirable (12).

## **I.1 Outils existants de réévaluation de la pharmacothérapie du sujet âgé**

Afin d'optimiser les ordonnances médicamenteuses et pour repérer les PPI, deux approches sont possibles (tableau 1).

D'une part, l'approche explicite qui consiste en l'application de listes standardisées de MPI, constituées de critères rigides applicables à tous les patients. Et d'autre part, celle dite implicite, permettant l'analyse de chaque patient dans sa globalité, traitement par traitement, en prenant compte de l'environnement. Il s'agit d'une approche individualisée, dans laquelle le clinicien considère l'ensemble des facteurs gravitant autour du patient (antécédents, comorbidités, situation socio-culturelle, autonomie, ...). La collaboration pluridisciplinaire intervient pour améliorer et compléter la prise en charge du patient.

Tableau 1 Méthode d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée.  
*PIM : potentially inappropriate medications, IPET : improved prescribing in the elderly tool, ACOVE : Assessing care of vulnerable elders, PMSA : prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, DICTIAS-OBCv Diagnostic indication contre-indication, tolérance interaction ajustement de dose sécurité ostéoporose bronchopneumopathie chronique obstructive cardio-vasculaire, ICEBERG : inappropriés cascades effets bénéfices enjeux risques gestion, MAI : medication appropriateness index*

Méthode d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée	
APPROCHE « EXPLICITE »	APPROCHE « IMPLICITE »
<p><b>Listes standardisées de MPI</b></p> <p><u>Exemples :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liste STOPP/START v2</li> <li>Critères de Beers</li> <li>Critères STOP-Frail</li> <li>Liste EU-PIM</li> <li>Liste EURO-FORTA</li> <li>Liste de Laroche</li> <li>Liste de McLeod</li> <li>IPET</li> <li>Liste de Zhan</li> <li>Démarche ACOVE</li> </ul>	<p><b>Analyse des prescriptions intégrant un jugement clinique</b></p> <p><u>Exemples :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse pharmaceutique niveau 3</li> <li>PMSA</li> <li>DICTIAS-OBCv5</li> <li>Outils d'analyse de la SFPC</li> <li>ICEBERG</li> <li>Hill</li> <li>PRB</li> <li>MAI</li> <li>NO TEARS Tool Drug</li> </ul>
<p>⇒ Reproductible</p> <p>⇒ Critères rigides</p>	<p>⇒ Prise en compte de la dimension globale, des comorbidités, de l'environnement, des données clinico-biologiques</p>
<div>  <p><b>Élaboration du PMP</b> <b>Plan de Médication Partagé</b></p> </div>	
<p>Importance d'évaluer le dossier d'un patient en considérant à la fois les critères explicites et les critères implicites</p>	

### I.1.1 Exemples d'approches explicites

#### ○ Liste STOPP/START

La liste STOPP/START (*screening tool of older persons' prescriptions/screening tool to alert to right treatment*) aide à la révision des traitements médicamenteux de sujet âgé d'au moins 65 ans grâce à un outil simple, validé, basé sur des preuves ou expériences cliniques. La première version de cet outil date de 2008 et une mise à jour en 2015, validée par la méthode Delphi, a permis de recenser 115 critères dont 43 nouveaux et d'adapter la liste STOPP/START.v2. en français (13). Pour utiliser cet outil, il faut renseigner les différents

traitements pris par le patient ainsi que sélectionner ses pathologies parmi une liste pré-établie. Les critères STOPP permettent de détecter les principales interactions médicamenteuses, les événements indésirables liés à la prescription de certains médicaments tout en prenant en compte les comorbidités des patients. Ils mettent en lumière le plus souvent des « *overuse* » (*surutilisation*) ou « *misuse* » (*mauvaise utilisation*) de certains médicaments. Les critères START quant à eux, indiquent des situations où la prescription de certains médicaments serait jugée appropriée.

Voici l'exemple d'un patient souffrant d'une ACFA pour lequel aucun anticoagulant n'est prescrit, le critère START A1 : « Antivitamine K ou inhibiteurs directs de la thrombine ou inhibiteurs du facteur Xa dans la fibrillation atriale (FA) (paroxystique, persistante ou permanente). En cas de fibrillation atriale induite par une cardiopathie valvulaire mitrale ou par un syndrome coronarien aigu ou récent, seul l'antivitamine K est recommandé – (risque cardio-embolique élevé) (ACFA) » apparaît lorsque l'on renseigne la notion d'ACFA dans les pathologies de l'outil STOPP/STARTv2 permettant de mettre en lumière ce MPO.

#### ○ Critères de Beers

Les critères de Beers 2015 de l'*American Geriatrics Society* classent en 3 groupes les MPI chez les sujets âgés de plus de 65 ans : **inapproprié** (à toujours éviter), **potentiellement inapproprié** (à éviter selon certaines comorbidités) et **à utiliser avec prudence** (selon la balance bénéfique/risque) (14). En 2019, une réévaluation permet d'inclure des listes de médicaments **à éviter ou dont les doses doivent être ajustées à la fonction rénale** et enfin **des interactions médicamenteuses associées à des effets indésirables chez la personne âgée** (15).

Le dabigatran par exemple, anticoagulant oral direct, est classé selon cette liste actualisée de 2019 dans deux catégories :

- Potentiellement inapproprié (tableau 2) car il augmente le risque de saignement gastrointestinal en comparaison à la warfarine et les autres anticoagulants oraux directs lorsqu'il est utilisé au long cours pour traiter les thromboses veineuses profondes ou la fibrillation atriale chez les sujets de plus de 75 ans. Cette liste recommande de l'utiliser avec prudence dans le traitement de ces deux pathologies évoquées selon un niveau de preuve modéré mais dont la force de recommandation est forte.

Tableau 2 Exemple du dabigatran potentiellement inapproprié selon les critères de Beers de 2019 (15)

Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer	Risk of major bleeding from aspirin increases markedly in older age. Several studies suggest lack of net benefit when used for primary prevention in older adult with cardiovascular risk factors, but evidence is not conclusive. Aspirin is generally indicated for secondary prevention in older adults with established cardiovascular disease.	Use with caution in adults $\geq 70$ years	Moderate	Strong
Dabigatran Rivaroxaban	Increased risk of gastrointestinal bleeding compared with warfarin and reported rates with other direct oral anticoagulants when used for long-term treatment of VTE or atrial fibrillation in adults $\geq 75$ years.	Use with caution for treatment of VTE or atrial fibrillation in adults $\geq 75$ years	Moderate	Strong

- A éviter ou dont le dosage doit être diminué selon la gravité de l'insuffisance rénale du sujet âgé (tableau 3). En effet pour une fonction rénale dont la clairance de la créatinine (Clcr) est estimée à moins de 30 ml/min, les critères de Beers concluent que l'efficacité et l'innocuité du dabigatran n'ont pas été prouvées. Ils recommandent ainsi d'éviter la prise de dabigatran en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et d'ajuster la posologie de cet AOD lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min en présence d'interactions médicamenteuses, selon un niveau de preuve modéré mais dont la force de recommandation est forte.

Tableau 3 Exemple des recommandations d'usage du dabigatran en cas d'insuffisance rénale selon les critères de Beers de 2019 (15)

Medication Class and Medication	Creatinine Clearance at Which Action Required, mL/min	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
<b>Anti-infective</b>					
Ciprofloxacin	<30	Increased risk of CNS effects (eg, seizures, confusion) and tendon rupture	Doses used to treat common infections typically require reduction when CrCl <30 mL/min	Moderate	Strong
Trimethoprim-sulfamethoxazole	<30	Increased risk of worsening of renal function and hyperkalemia	Reduce dose if CrCl 15-29 mL/min Avoid if CrCl <15 mL/min	Moderate	Strong
<b>Cardiovascular or hemostasis</b>					
Amiloride	<30	Increased potassium and decreased sodium	Avoid	Moderate	Strong
Apixaban	<25	Lack of evidence for efficacy and safety in patients with a CrCl <25 mL/min	Avoid	Moderate	Strong
Dabigatran	<30	Lack of evidence for efficacy and safety in individuals with a CrCl <30 mL/min. Label dose for patients with a CrCl 15-30 mL/min based on pharmacokinetic data.	Avoid; dose adjustment advised when CrCl >30 mL/min in the presence of drug-drug interactions	Moderate	Strong
Dofetilide	<60	QTc prolongation and torsade	Reduce dose if CrCl	Moderate	Strong

L'utilisation des critères de Beers, bien qu'exhaustifs et faciles d'emploi, est cependant limitée en Europe et donc en France car les pharmacopées sont différentes et qu'aucune adaptation officielle en français n'existe à ce jour.



#### ○ Critères STOPP-Frail

La notion de fragilité intervient dans cette liste établie par un consensus d'experts européens selon la méthode Delphi en trois phases (16). Elle est une aide à l'arrêt d'un médicament uniquement pour les patients répondant à l'ensemble des 4 critères cités ci-après :

- Pathologie irréversible en phase terminale
- Pronostic faible avec espérance de vie autour d'une année
- Perte importante d'autonomie fonctionnelle ou trouble neurocognitif majeur
- Priorité accordée au soulagement des symptômes plutôt qu'à la prévention de la progression de la maladie

Cette liste répertorie 27 MPI chez tous les sujets âgés fragiles ayant une espérance de vie limitée. Lors de la conception de cette liste, deux critères ont été rejetés au premier tour, dont celui de l'utilisation des anticoagulants en prévention du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Le groupe a considéré que la balance bénéfice risque était en faveur de l'arrêt des anticoagulants pour cette catégorie de sujets âgés fragiles au vu du risque hémorragique encouru lors d'un tel traitement. Cependant, l'existence d'une minorité de ces sujets fragiles dont la prescription d'anticoagulant ne serait pas inappropriée a conduit le groupe de travail à rejeter ce critère, la survenue d'un AVC étant jugé « défavorable ». Ainsi, seul le jugement clinique permettra de déterminer l'intérêt ou non d'anticoaguler dans cette population de personnes âgées.

#### ○ Liste EU-PIM

La liste européenne, EU-PIM (*European Union – Potentially Inappropriate Medications*), développée en 2015 par des experts de 7 pays européens selon la méthode de Delphi, permet de comparer les habitudes de prescription pour le sujet âgé au sein de l'union européenne. Elle est basée sur des listes de MPI allemande, canadienne, française et des États-Unis et recense 289 MPI (17). Concernant les anticoagulants, cette liste ne fait ressortir que l'acénocoumarol comme potentiellement inapproprié du fait du risque de saignements, particulièrement si l'obtention de l'INR dans les cibles est difficile sans proposer d'adaptation de doses spécifiquement (tableau 4).

Tableau 4 Exemple des antithrombotiques de la liste EU(7)-PIM de 2015

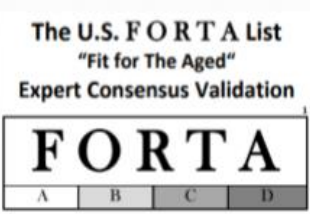
Table 1 PIM according to the EU(7)-PIM list<sup>a</sup>

PIM	Main reason
Antithrombotic agents	
Acenocoumarol	Risk of bleeding, especially in people with difficult control of INR value
Dipyridamole	Less efficient than aspirin; risk of vasodilatation and orthostatic hypotension. Proven beneficial only for patients with artificial heart valves

○ Listes FORTA

Il existe plusieurs listes FORTA (*Fit for The Aged*) dont la liste EURO-FORTA développée selon la méthode de Delphi, et réévaluée en 2018 et la liste US-FORTA réactualisée en 2019 (18) (19). Elles définissent les patients gériatriques comme ceux âgés de 65 ans ou plus présentant des comorbidités significatives ainsi que tous les patients d'au moins 80 ans. Ces listes permettent d'améliorer la qualité des prescriptions chez le sujet âgé de façon harmonieuse au niveau international, en classant les médicaments selon 4 catégories : « *Absolutely* », autrement dit indispensables, « *Beneficial* » soit dont l'efficacité est démontrée, « *Careful* » signifiant à utiliser avec précaution et enfin « *Don't* » soit déconseillés (tableau 5). Dans la FA chez le sujet âgé, l'apixaban est classé dans la catégorie « *absolutely* » et les autres AOD ainsi que la warfarine dans la catégorie « *beneficial* ».

Tableau 5 Critères US-FORTA

	A-bsolutely	Indispensable, avantage évident chez aîné du rapport efficacité/innocuité
	B-eneficial	Efficacité chez aîné, mais effets limités ou préoccupations concernant l'innocuité
	C-areful	Efficacité ou innocuité mise en doute, doit être évité avec plusieurs autres Rx, manque de bienfaits ou présente effets indésirables Évaluer et choisir une alternative
	D-on't	À éviter Éliminer en premier Évaluer et choisir une alternative

○ Laroche (2007) / Liste REMEDI[e]S (2021)

En France, un consensus de 15 experts (pharmaciens, gériatres, pharmacologues, etc) a établi une liste de MPI chez le sujet âgé d'au moins 75 ans afin que celle-ci soit plus applicable aux recommandations françaises que les listes nord-américaines déjà existantes (20). En effet, il existe des particularités propres à chaque pays, notamment les référentiels de prise en charge

des pathologies ou encore la disponibilité des médicaments. Il s'agit de la liste de Laroche, créée en 2007 selon deux étapes en suivant la méthode de Delphi. Dans la première, les experts se prononçaient, dans un questionnaire, sur le caractère inapproprié ou non de certains médicaments ou situations cliniques extraits d'une revue de la littérature en se basant sur une échelle de 5 niveaux et dans laquelle ils proposaient d'éventuelles alternatives thérapeutiques. Dans la deuxième étape, les experts validaient ou non leurs réponses à la première étape. Ainsi, 34 classes pharmacologiques sont étudiées dans la liste de Laroche, 25 sont jugées inappropriées par leur balance bénéfice/risque défavorable, une classe de médicament ressort comme ayant une efficacité discutable et enfin les 8 dernières sont considérées comme ayant un rapport bénéfice/risque défavorable et dont l'efficacité est discutable. La liste de Laroche, désormais appelée **liste REMEDI[e]S** pour REvue des prescriptions MEDicamenteuses potentiellement inapproprié[e]s chez les Seniors, est actualisée depuis 2021 selon la même méthode de Delphi (21). Dans cette nouvelle version, en plus des critères **explicites**, des critères **implicites** ont été ajoutés. Cette liste REMEDI[e]S actualisée recommande d'instaurer un anticoagulant en cas de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), à condition que le score de risque HAS BLED (score évaluant le risque hémorragique) soit inférieur à 2 et que le risque embolique calculé par le score de CHADSVASC (score évaluant le risque d'une personne ayant une FA sans pathologie valvulaire associée, d'être victime d'un AVC ischémique), soit supérieur à 2 pour les hommes ou supérieur à 3 pour les femmes. Dans ce cas, un AVK, avec pour objectif un INR compris entre 2 et 3, ou un AOD peut être initié. En revanche, en cas de FA valvulaire, une anticoagulation par AVK est systématiquement recommandée avec un INR cible dépendant du type de valve. Il est spécifié que les AOD sont contre-indiqués en cas de clairance inférieure à 30 ml/min pour le dabigatran ou inférieure à 15 ml/min pour les deux anti-Xa apixaban et rivaroxaban.

Certains outils utilisent des critères explicites permettant de déterminer rapidement les MPI. Des données probantes montrent que ces outils améliorent la qualité de la prescription (22). Lorsqu'ils sont appliqués dans les 72 heures suivant l'admission à l'hôpital, les critères STOPP/START réduisent le nombre d'effets indésirables et la durée d'hospitalisation (23). Cependant, aucun outil n'est complet (sur-prescription, sous-prescription, mauvaise utilisation, non-adhésion, autres possibilités de traitement, coût-efficacité). De plus, certains outils sont parfois difficiles à utiliser, ils doivent être adaptés à la pratique médicale de chaque pays et peuvent manquer de spécificité.

Ainsi, l'utilisation de ces listes ne doit pas s'affranchir du jugement clinique, elle doit venir compléter une approche implicite.

### I.1.2 Exemples d'approches implicites

#### ○ Analyse pharmaceutique de niveau 3

Il existe trois niveaux d'analyse pharmaceutique (tableau 6) :

- Niveau 1 : revue de prescription,
- Niveau 2 : revue des thérapeutiques,
- Niveau 3 : suivi pharmaceutique.

L'analyse pharmaceutique de niveau 3 est à réaliser lors de l'admission d'un patient ou en cas d'évolution d'une situation concernant un patient connu. La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) recommande de vérifier les choix des médicaments, les posologies, les interactions médicamenteuses, les contre-indications en prenant en compte toutes les données sur le patient telles que son âge, son poids ou encore ses comorbidités (24).

Lors de cette étape, le respect des **objectifs** thérapeutiques, le **monitorage** thérapeutique et **l'observance** des traitements sont particulièrement observés. Pour réaliser l'analyse de niveau 3, en plus des résultats biologiques et des données sur le patient, il est nécessaire de connaître son historique médicamenteux ainsi que les objectifs thérapeutiques définis préalablement.

Les problèmes relatifs à la **sécurité** et à **l'efficacité** de la pharmacothérapie du patient sont identifiés afin de les corriger et d'en prévenir la réapparition ou celle de nouveaux problèmes de santé.

Tableau 6 Niveaux d'analyse de la SFPC

Type	Contexte	Contenu	Éléments requis
Analyse niveau 1: <b>Revue de prescription</b>	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales.	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau 2: <b>Revue des thérapeutiques</b>	Patient connu, situation en évolution	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. <b>Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs.</b>	Ensemble des prescriptions, renseignements patient, <b>données biologiques.</b>
Analyse niveau 3: <b>Suivi pharmaceutique</b>	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs. <b>Respect des objectifs thérapeutiques, monitorage thérapeutique, observance.</b> Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique.	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, <b>historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques.</b>

Par ailleurs, une attention particulière est accordée à la **gestion des effets indésirables** attribuables aux médicaments, en vérifiant par exemple lorsqu'il y a un résultat biologique anormal s'ils pourraient être expliqués par la prise d'un médicament en particulier. De plus, les **modalités d'utilisation** des médicaments sont à vérifier lors de l'analyse pharmaceutique afin de s'assurer que les modalités pratiques d'administration (voie d'administration, nombre de prises et répartition dans la journée, écrasement/ouverture des comprimés ou gélules, ...) sont adaptées au patient afin d'en assurer la bonne observance.

Après l'analyse de la pharmacothérapie et vérification de l'aspect réglementaire, le pharmacien peut émettre des **avis pharmaceutiques** en lien avec une non-conformité ou une proposition d'optimisation thérapeutique. Enfin, à la suite de ces différents points à observer lors de l'analyse de niveau 3, la SFPC recommande de vérifier qu'un **programme de suivi** de la thérapeutique et de l'évolution clinique et biologique du patient est prévu.

- PMSA

Parmi les programmes d'amélioration de la qualité de la prise en charge du sujet âgé de la Haute Autorité de Santé (HAS) en France, le programme pilote prescription médicamenteuse du sujet âgé (PMSA) élaboré en 2006 puis réévalué en 2013, vise à améliorer la prescription dans toutes ses dimensions ainsi qu'à repérer et maîtriser le risque iatrogénique. En effet, la plupart des événements indésirables liés aux médicaments relèvent de défauts de surveillance clinique, d'un manque d'information aux patients et aidants mais surtout d'une faille dans la coordination entre les professionnels de santé, entre les prescripteurs particulièrement. Ce programme pilote a été centré sur la prescription chez le sujet polypathologique de plus de 65 ans ou âgé de plus de 75 ans.

La synthèse émise par la HAS en 2014 sur ses programmes d'amélioration de la qualité de la prise en charge du sujet âgé, insiste notamment sur l'importance de confronter les médicaments pris avec la liste hiérarchisée des problèmes de santé du patient (figure 1) (25).

## Les deux modes de révision du traitement

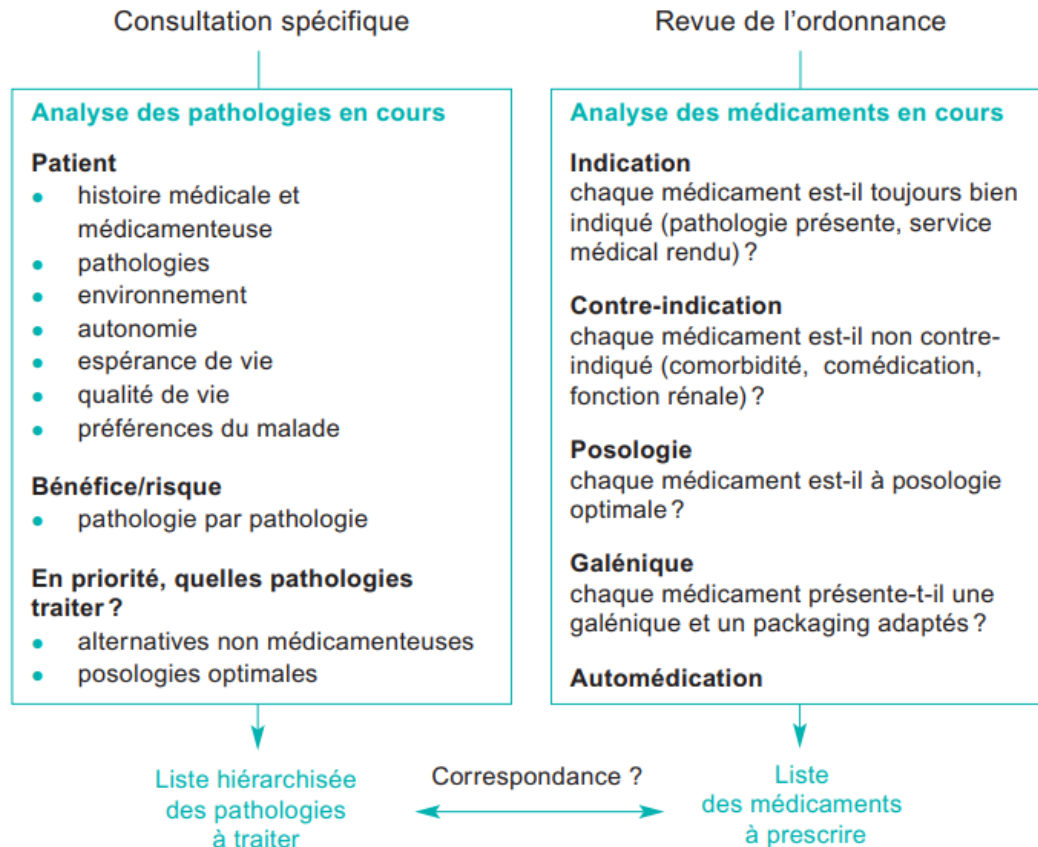


Figure 1 Les modes de révision du traitement du programme PMSA de la HAS

La HAS rappelle également qu'il est primordial de **tenir compte du point de vue du patient** lors de l'optimisation de ses traitements ainsi que de ses potentielles difficultés d'observance afin de sécuriser la gestion des traitements et maladies en faisant bénéficier au patient d'éducation thérapeutique ou de conseils pharmaceutiques. Enfin, il est important de renforcer la surveillance clinique et biologique des médicaments. Dans son programme, la HAS donne quelques messages clés en vue de mieux prescrire, tels que la nécessité de prescrire des médicaments dont l'efficacité est démontrée et de moins prescrire ceux qui n'auraient pas d'indication ou qui auraient un service médical rendu insuffisant.

Il est mis à disposition des professionnels de santé des outils axés sur les bonnes pratiques ainsi que des mémos rédigés sur différentes thématiques telles que le réflexe iatrogénique, le mode de révision du traitement ou encore les étapes de la prescription pour accompagner les prescripteurs dans leur exercice.

Enfin, le programme PMSA peut servir de base à l'élaboration de programmes d'évaluation des pratiques, adaptés aux différents professionnels impliqués. L'évaluation des pratiques peut se résumer à répondre à 7 questions bien définies :

1. La liste des pathologies est-elle établie ?
2. La liste des médicaments est-elle établie ?
3. La personne gérant le traitement au quotidien est-elle identifiée ?
4. La clairance datant de moins d'un an est-elle disponible ?
5. L'existence de chutes a-t-elle été recherchée depuis moins d'un an ?
6. Les critères d'efficacité sont-ils suivis pour tout nouveau médicament ?
7. Les critères de tolérance sont-ils suivis pour tout nouveau médicament ?

○ DICTIAS-OBC<sub>v5</sub>

La méthode de révision d'ordonnances élaborée par l'équipe de l'hôpital Charles Foix (Ivry – sur – Seine) est basée sur un outil appelé DICTIAS – OBC<sub>v5</sub>, présenté sous forme de 2 tableaux (DICTIAS et OBC<sub>v5</sub>) (26).

Dans le premier tableau, chaque ligne correspond à un des médicaments prescrits. La fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault y est notée. Ensuite et selon l'acronyme DICTIAS, sont analysés pour chacune des lignes de traitement les éléments suivants en y répondant par « OK », « STOP » ou « DOSE » (tableau 7) :

- **Diagnostic** : une pathologie justifiant de la présence de ce traitement est-elle identifiée ?
- **Indication** : le médicament prescrit a-t-il une indication pour cette pathologie diagnostiquée ?
- **Contre-indication** : y a-t-il une contre-indication à l'utilisation de ce traitement chez ce patient ?
- **Tolérance** : ce médicament donne-t-il des effets indésirables au patient ou est-il bien toléré ?
- **Interactions** : existe-il une interaction avec un autre médicament prescrit au patient ?
- **Ajustement de dose** : est-ce que la dose du traitement doit être ajustée ?
- **Sécurité** : une surveillance spécifique est-elle nécessaire pour ce médicament ?

Tableau 7 Modèle DICTIAS OBcv5, partie DICTIAS

Nom du médicament + dose	D I C T I A S							Commentaire	Conclusion  ok : continuer STOP : arrêter DOSE : modifier posologie AJOUT : ajouter
	Diagnostic	Indication	Contre – Indication	Tolérance	Interaction	Ajustement de dose	Sécurité		

Dans chaque case DICTIAS noter / si ok, X si problème

Après cette première partie d'analyse, il est donc proposé pour chaque médicament de continuer le traitement à la même dose, de l'ajuster ou encore de l'arrêter.

Ensuite, le tableau OBCv5, pour **ostéoporose**, **BPCO** (bronchopneumopathie chronique obstructive), **cardiovasculaire**, permet de s'assurer qu'en présence de l'une de ces pathologies, le traitement adapté est prescrit. Pour le critère cardiovasculaire Cv5, cinq pathologies sont citées dont la **fibrillation atriale** pour laquelle le traitement associé correspond aux **anticoagulants** (tableau 8). En absence de prescription des traitements appropriés pour les pathologies évoquées par le critère OBCv5, le premier tableau DICTIAS peut être complété par une ligne avec le dit médicament et le commentaire AJOUT.

Tableau 8 Modèle DICTIAS OBCv, partie OBCv

Check	Vérifier la présence de ces pathologies et du traitement associé	+
<b>O</b>	<input type="checkbox"/> ostéoporose, fracture avec faible trauma, chutes répétées	Médicaments de l'ostéoporose, Ca2+, Vit D <input type="checkbox"/>
<b>B</b>	<input type="checkbox"/> BPCO stade modéré ou sévère	Bêta2+ ou anticholinergique inhalés de longue durée d'action <input type="checkbox"/>
<b>cv</b>	<input type="checkbox"/> athérosclérose cliniquement parlante (1)	Bêta bloquant (3, 4) <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Diabète + Facteur de risque (2)	IEC (1, 3, 4) <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque (3)	Statine (1, 2, 4) <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Coronaropathie, Post – Infarctus myocardique (4)	AAP (1, 2, 4) <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Fibrillation atriale (5)	Anticoagulant (5) <input type="checkbox"/>

○ ICEBERG :

L'acronyme de la méthode ICEBERG signifie **inappropriés**, **cascades médicamenteuses**, **effets secondaires**, **bénéfices des traitements actuels**, **enjeux liés à la pharmacocinétique**



et à la pharmacodynamie chez la personne âgée, risques associés aux interactions médicamenteuse et au QT long et gestion de la charge anticholinergique (tableau 9) (27).

Tableau 9 Méthode ICEBERG

ICEBERG	
I	Inappropriés (médicaments)
C	Cascades médicamenteuses
E	Effets secondaires
B	Bénéfices des médicaments prescrits actuels
E	Enjeux liés à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie chez la PA
R	Risques associés aux interactions des médicaments prescrits et au QT long
G	Gestion de la charge anticholinergique



Pour identifier les médicaments prescrits inappropriés, cette méthode s'appuie sur les critères de Beers ainsi que sur les critères STOPP/START. Pour mettre en lumière les cascades médicamenteuses, connaître la chronologie des changements du traitement médicamenteux est essentielle. Par ailleurs, il est rappelé que tout nouveau symptôme est à considérer comme un effet secondaire possible d'un médicament. Pour connaître les bénéfices des traitements prescrits actuels, l'évaluation se fait selon 3 critères permettant d'identifier ceux qui devraient être arrêtés : l'**indication** du traitement prescrit, le **délai d'apparition des bénéfices** et sa **valeur thérapeutique**. Enfin, les modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement sont sources d'accumulation, et donc de toxicité, des médicaments ainsi que d'une sensibilité augmentée à certains d'entre eux, à l'instar des anticholinergiques.

#### ○ Hill

Cette méthode de Hill, est basée sur l'évaluation et la rationalisation de la médication (28). Elle se scinde en quatre parties avec, d'abord, la création d'un **bilan comparatif** des médicaments, puis le **recueil des données biologiques** du patient, le **regroupement des médicaments par système** et enfin un **algorithme de révision de la médication** à suivre, décrivant les 8 étapes pour l'évaluation d'un dossier pharmacologique.

- La méthode BRP

La méthode BRP, bienfaits risques, priorités, conduit à se poser trois grandes questions.

En premier lieu, « **quels sont les bienfaits ?** », ce qui peut s'évaluer notamment par les valeurs de NNT définissant le nombre de patients nécessaire à traiter pour éviter l'apparition d'un événement non voulu, pendant une période définie, avec un traitement médicamenteux comparé à un autre traitement de référence.

En second lieu, « **quels sont les risques ?** », en se demandant si les symptômes du patient sont des effets indésirables et en évaluant les valeurs NNH (*Number Needed to Harm*), autrement dit, le nombre de patients traités par un traitement conduisant à l'apparition d'un effet indésirable sur une période donnée.

Enfin, « **quelles sont les priorités de traitements ?** », à établir en fonction du pronostic ou des préférences du patient.

- La méthode MAI

Il existe la méthode indice de pertinence MAI, *Medication Appropriateness Index* publiée en 1992 par le Pr. Hanlon (29). Cette méthode validée est basée sur la **formulation de 10 questions** (tableau 10), dont les réponses sont pondérées par une échelle allant de 1 à 3, 1 représentant le caractère approprié de la médication, 2 le caractère partiellement approprié et 3 reflétant le caractère inapproprié de la médication. Cette échelle permet ainsi d'évaluer le rapport bénéfice/risque de chaque médicament. Ces 10 questions vont de l'indication, à l'efficacité, à la présence d'interactions-maladies ou encore au rapport coût-efficacité de chaque médicament.

**Tableau 10 Les 10 critères de la méthode MAI d'après « *A method for assessing drug therapy appropriateness* » du Pr Hanlon**

Méthode MAI				
		Oui / Approprié	Partiellement	Non / Inapproprié
1.	Y a-t-il une indication au médicament?	1	2	3
2.	Le médicament est-il efficace au vu de la situation ?	1	2	3
3.	La posologie est-elle adaptée ?	1	2	3
4.	L'administration ou la répartition des doses sont-elles adaptées ?	1	2	3
5.	L'utilisation pratique du médicament est-elle adaptée au patient ? (galénique, horaires de prises pour le patient, dosage)	1	2	3
6.	Y a-t-il des interactions médicamenteuses significatives?	1	2	3
7.	Y a-t-il des interactions entre la pathologie et le médicament ou des contre-indications ?	1	2	3
8.	Y a-t-il des redondances de classes médicamenteuses non nécessaires ?	1	2	3
9.	La durée de la prescription est-elle adaptée ?	1	2	3
10.	Ce médicament est-il le moins cher parmi les médicaments d'usage équivalents ?	1	2	3

### **I.1.3 Recommandations et guides de bonnes pratiques gériatriques**

#### ○ Guide PAPA

Le guide PAPA (prescriptions médicamenteuses adaptées à la personne âgée) a été publié par la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) en association avec le Conseil National Professionnel de Gériatrie (CNPG). Il regroupe 42 fiches de bonne pratique médicamenteuse adaptées aux personnes âgées de 75 ans ou plus, balayant 42 pathologies regroupées en 11 items. Le même plan se retrouve dans chacune de ces fiches (figure 2) : **but du traitement, moyens thérapeutiques, indications** (ce qui doit être ordonné, proscrit ou discuté au cas par cas), **précautions d'emploi** ainsi que **critères de surveillance** (30). Ce guide est adapté à la pratique française puisqu'il émane de sociétés savantes nationales. Parmi les 42 fiches élaborées dans la version de 2017, la gestion des anticoagulants est abordée dans les fiches « **fibrillation atriale** », « **insuffisance coronaire** », « **maladie thrombo-embolique veineuse** » de l'item cardiologie ainsi que dans la fiche « **accident vasculaire cérébral ischémique** » de la catégorie neurologie. La fiche « fibrillation atriale » rappelle notamment le schéma d'instauration de la warfarine, les adaptations de posologie en cas d'insuffisance rénale

ou encore les modalités de surveillance biologique à mettre en place en cas d'instauration de traitement anticoagulant.

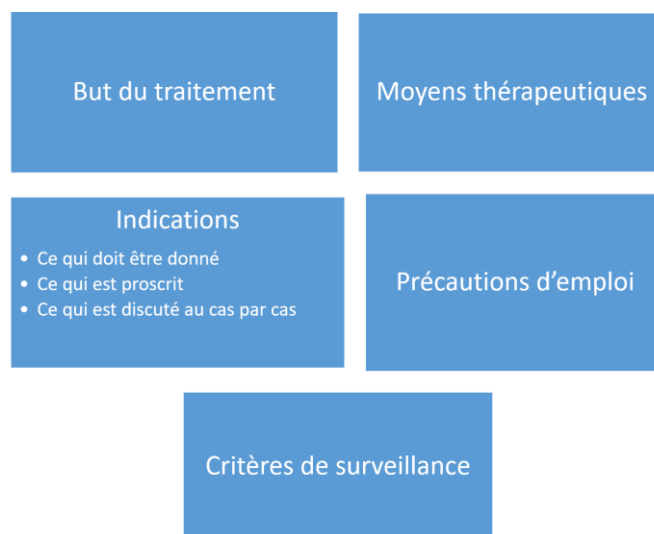


Figure 2 Plan des guides PAPA

Il existe aujourd'hui une série de guides PAPA par spécialité médicale. Ils sont plus spécifiques en fonction des pathologies à prendre en charge chez le sujet âgé. Ceux couvrant l'uro-gériatrie, la rhumato-gériatrie ou encore la **cardio-gériatrie** sont déjà parus. Dans ce dernier abordant la cardiologie chez la personne âgée de façon plus détaillée, 17 pathologies et conduites à tenir sont traitées, notamment la **fibrillation atriale**, l'**embolie pulmonaire** ou encore la **thrombose veineuse** (31).

#### ○ Guide de gestion médicamenteuse en UCDG

Le guide canadien de gestion médicamenteuse en UCDG (unité de courte durée gériatrique), élaboré pour sa première version en 2015 par le RUSHGQ (regroupement des unités de courte durée gériatrique et des services hospitaliers de gériatrie du Québec), puis mis à jour en 2017 et 2021 est constitué de deux parties. La première aborde les principes généraux de la pharmacothérapie du sujet âgé et la méthode d'élaboration de fiches thématiques. La seconde partie regroupe les 12 fiches thématiques créées. Elles abordent par exemple la gestion des antidépresseurs, du diabète, de l'ostéoporose ou encore la gestion des anticoagulants oraux directs en UCDG par des rappels concernant les modalités d'utilisation de ces molécules illustrés ensuite par des cas cliniques (32).

- Les recommandations internationales

Différentes recommandations internationales émettent des avis concernant la gestion médicamenteuse dans la population gériatrique. Le guide pratique de l'utilisation des anticoagulants oraux émis par la société européenne *European Heart Rhythm Association* (EHRA) en 2021 consacre un chapitre à l'usage des AOD chez le sujet âgé (33). Ces recommandations font l'état des lieux des différentes études consacrées à la population âgée souffrant de FA et traitée, ou non, par anticoagulant. Elles abordent la gestion de ces traitements dans la population fragile également.

#### **I.1.4 Les autres outils d'optimisation de la pharmacothérapie en gériatrie**

- Outils numériques

Des outils d'analyse tels que Pimcheck StoppStartFree ou encore MedSécure permettent d'analyser numériquement la présence de MPI au sein d'une ordonnance et peuvent représenter une aide à la décision.

- L'assistant d'analyse élaboré par la SFPC

La SFPC a élaboré un outil numérique afin de desceller les PPI, basé sur différentes sources telles que Thériaque ou la liste STOPPSTARTv2 (34). Après avoir renseigné les données objectives du patient (sexe, poids, taille, etc) ainsi que ses pathologies et ses traitements, l'assistant d'analyse propose des options thérapeutiques adaptées à celui-ci. Il identifie alors les MPI ainsi que les médicaments potentiellement omis. La liste de médicaments est analysée en fonction de la charge cholinergique, du risque d'allongement du QT ou encore des interactions médicamenteuses.

- Pimcheck

Pimcheck est un outil interactif de détections de MPI chez l'adulte hospitalisé en médecine interne validé selon une méthode Delphi. Il regroupe 160 items basés sur les recommandations des principales sociétés savantes européennes et nord-américaines : 74 relatifs à des sous-prescriptions, 36 à des sur-prescriptions, 16 à des interactions médicamenteuses et 34 à des réévaluations de traitement ou bon usage du médicament. Ils sont regroupés par spécialités médicales et pathologies (35) (36).

- StoppStartFree

L'application stoppstartfree permet d'accéder à la version informatisée de la liste STOPP-STARTv2. Il s'agit de renseigner les médicaments et les pathologies du patient, l'application vérifie ensuite si ces médicaments sont appropriés ou non chez le sujet âgé et si toutes les pathologies du patient sont traitées. Le cas échéant, des médicaments de la liste START sont proposés (37).

- MedSécure

Cet outil est un appui aux médecins et pharmaciens dans le processus de déprescription afin d'en sécuriser la démarche. Une fois les médicaments, pathologies et niveau de fragilité du patient rentrés, le logiciel propose des options de déprescription adaptées au dit patient (38).

- Medstopper

Il existe également des outils en ligne de déprescription tels que le canadien Medstopper qui facilitent la réévaluation de traitements chez le sujet âgé. Cet outil trie la liste des médicaments en deux catégories « plus susceptibles d'être arrêtés » et « moins susceptibles d'être arrêtés » en fonction des trois critères suivants :

- L'efficacité du traitement pour améliorer les symptômes de la maladie,
- Les propriétés préventives du traitement pour réduire le risque de pathologies,
- Le risque d'effets indésirables causés par le traitement (39).

- Listes préférentielles

Bien que le recours à l'écrasement de comprimé ou à l'ouverture de gélule représente un risque iatrogène important, cette pratique est courante lors de l'administration des traitements des patients présentant des troubles de la déglutition. Les listes préférentielles de médicaments adaptés au sujet âgé, notamment celle de l'OMéDIT Normandie applicable en EHPAD (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) (figure 3) et mise à jour en avril 2021, permettent de favoriser le recours à des formes galéniques adaptées chez la personne âgée (40).



Figure 3 Liste préférentielle des médicaments adaptés au sujet âgé en EHPAD de l'OMÉDIT Normandie

La liste préférentielle normande, basée essentiellement sur les résumés des caractéristiques des produits, préconise notamment ne pas ouvrir les gélules de dabigatran ou de ne pas utiliser cette molécule en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. Elle précise également les modalités d'administration adaptées au sujet en EHPAD telles que la prise possible de l'apixaban, à heure fixe, avec de l'eau, de la compote ou encore du jus d'orange (tableau 11)

Tableau 11 Liste préférentielle normande de médicaments adaptés au sujet âgé, rubrique AOD

INHIBITEURS SÉLECTIFS DU FACTEUR XA	Modalités de préparation (écrasement comprimé / ouverture gélule)	Amertume	Modalités d'administration	Alternative galénique	Remarques et posologie standard adaptée chez le sujet âgé	Adaptation à la fonction rénale	INHIBITEURS SÉLECTIFS DU FACTEUR XA
<b>APIXABAN</b> cp. 2,5 et 5 mg (ELIQUIS)	 RCP	Pas de données	 Non	Non	En cas d'intervention chirurgicale, reprendre à 2,5 mg/jour puis 2,5 mg 2 fois/jour pendant 10 à 14 jours en fonction de l'intervention.	Peu de recul, utilisation avec précaution	<b>APIXABAN</b> cp. 2,5 et 5 mg (ELIQUIS)
<b>RIVAROXABAN</b> cp. 10, 15 et 20 mg (XARELTO)	 RCP	Pas de données	 Non	Non	En cas d'intervention chirurgicale, reprendre à 10 mg/jour 6 à 10 h après l'intervention.	Précaution d'emploi, à utiliser avec prudence	<b>RIVAROXABAN</b> cp. 10, 15 et 20 mg (XARELTO)
<b>INHIBITEURS DIRECTS DE LA THROMBINE</b>							
<b>DABIGATRAN</b> gel. 75, 110 et 150 mg (PRADAXA)	 Pas de données	Pas de données	 Non	Non	Chez les patients âgés (plus de 75 ans), il existe peu de données cliniques. Ces patients doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour.	Contre-indication	<b>DABIGATRAN</b> gel. 75, 110 et 150 mg (PRADAXA)

Par ailleurs, des échelles d'évaluation du risque iatrogène peuvent contribuer à l'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée. A titre d'exemple, l'effet anticholinergique de

beaucoup de médicaments susceptibles d'être prescrits à un sujet âgé peut entraîner des confusions, des mydriases, des chutes, des rétentions urinaires ou encore un assèchement buccal. Ce risque est d'autant plus marqué par les modifications physiologiques de la personne âgée telles que le déséquilibre défavorable de l'activité cholinergique. Ainsi, les échelles d'évaluation de la charge anticholinergique ***anticholinergic risk scale* ARS** (échelle du risque anticholinergique élaborée par Caranhan et collaborateurs en 2006) et ***anticholinergic drugs scale* ADS** (échelle des médicaments anticholinergiques développée par Rudolph et collaborateurs en 2008) attribuent un score de potentiel anticholinergique aux molécules étudiées pour ensuite **déterminer le fardeau anticholinergique** d'un patient (somme des différents scores obtenus aux molécules présentes sur l'ordonnance) en vue de prévenir la survenue d'effets indésirables d'autant plus marqués chez le sujet âgé. La troisième échelle la plus couramment utilisée est l'échelle ***anticholinergic cognitive burden* ACB** (élaborée par Boustani et collaborateurs en 2008), spécifique de la cognition. L'échelle ***drug burden index* DBI** (indice du fardeau des médicaments élaboré par Sarah N Hilmer et collaborateurs) permet de démontrer la relation entre l'exposition à certains médicaments anticholinergiques ou sédatifs et l'affaiblissement des fonctions cognitives et physiques du sujet âgé. Elle permet d'identifier l'exposition et le risque d'une exposition cumulée à des médicaments ayant des effets anticholinergiques et sédatifs et peut constituer une aide à la décision (41)(42). Cependant, ces échelles n'étant pas exhaustives et ne mentionnant pas tous les médicaments potentiellement prescriptibles à un sujet âgé, elles sont en effet une aide à la prescription mais ne substituent pas le jugement clinique d'autant qu'elles ne prennent pas en compte le risque d'interaction médicamenteuse et de potentialisation des effets anticholinergiques entre molécules (43–45).

L'OMÉDIT Pays de la Loire a élaboré une fiche au sujet des bons réflexes de prescription concernant les médicaments anticholinergiques en comparant deux échelles. Elle propose un calculateur de charge anticholinergique à partir de ces échelles : l'échelle **ACB** qui s'intéresse essentiellement aux effets cholinergiques **centraux** des médicaments et le **coefficient d'imprégnation anticholinergique CIA** qui lui regarde les effets cholinergiques **périphériques** des traitements (figure 4) (46). En effet, la plupart des échelles évaluant la charge anticholinergique des molécules évaluent les effets centraux chez le sujet âgé. L'échelle CIA a été mise au point à partir de revue de la littérature afin d'être plus adaptée aux prescriptions médicamenteuses du sujet relevant de la psychiatrie plutôt que du sujet âgé à proprement parlé et de tenter de palier aux nombreuses disparités entre les échelles existantes évaluant la charge anticholinergique (47–49).



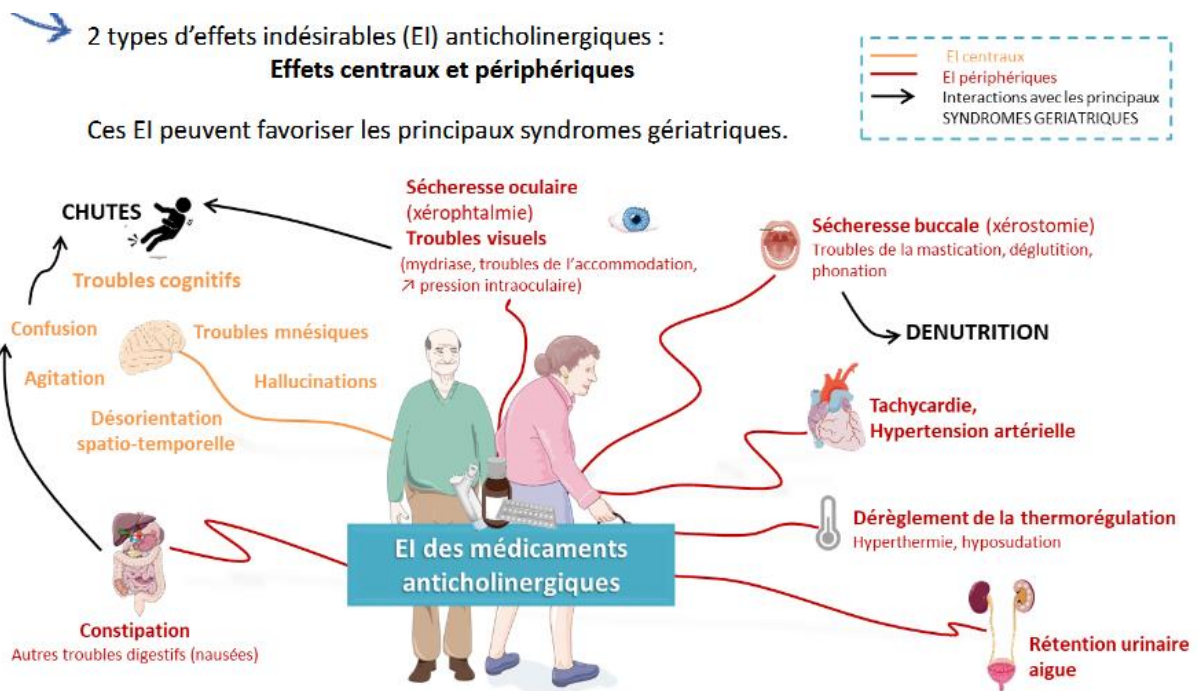


Figure 4 Les effets anticholinergiques, fiche médicaments anticholinergiques chez le sujet âgé : les bons réflexes de prescription, V1 septembre 2021, OMéDIT Pays de la Loire

De très nombreux outils existent pour aider à la réévaluation médicamenteuse et à l'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé. La mise en œuvre opérationnelle du suivi pharmaceutique nécessite cependant de **définir pour chaque patient, des objectifs thérapeutiques et un plan de médication**, de les **partager**, les **suivre** et les **mettre à jour de manière cordonnée**, en **pluriprofessionnalité** et en **partenariat avec le patient**. Le plan de médication partagé permet de répondre à ces prérogatives (50).

## I.2 Le plan de médication partagé, méthodologie d'élaboration interprofessionnelle

### I.2.1 Le plan de médication partagé : les étapes

L'approche pluridisciplinaire permet la collaboration des professionnels ayant des compétences et connaissances variées et des expertises spécifiques dans l'intérêt du patient. Le but étant d'atteindre des objectifs thérapeutiques précis et de maîtriser le risque iatrogénique médicamenteux au quotidien. Chacun des professionnels, peut dans son champ d'exercice spécifique, contribuer au travail d'un autre professionnel de santé et ainsi permettre l'évaluation de la pharmacothérapie.

Le **plan de médication partagé** (PMP), issu d'une réflexion interrégionale, implique la réalisation de 4 étapes successives, précédées d'une pré-étape (figure 5) (50). Il s'agit d'une approche **globale systématique et structurée** :

- **Pré-étape** : collecte des informations générales sur le patient et mise en contexte,
- **Étape 1** : recensement et priorisation des problèmes de santé du patient,
- **Étape 2** : analyse et détection des éventuels problèmes pharmacothérapeutiques pour chaque problème de santé après recensement des données objectives et subjectives pour chacun,
- **Étape 3** : interventions pharmacothérapeutiques et priorisation pour chaque problème de santé,
- **Étape 4** : suivi de la pharmacothérapie en partenariat avec le patient et les professionnels de santé et documentation du plan de médication partagé.

Il peut être mis à jour par **tous les professionnels** de santé gravitant autour du patient, tout au long des 4 étapes, en collaboration avec les aidants et le patient lui-même. Ils doivent régulièrement vérifier **l'impact de la pharmacothérapie** sur l'état de santé du patient en vérifiant 3 critères :

- **L'efficacité** traduite par la réponse aux objectifs thérapeutiques ciblés,
- **La tolérance**, évaluable par l'absence d'effets indésirables ou d'interactions,
- **L'adhésion** du patient à son traitement médicamenteux.

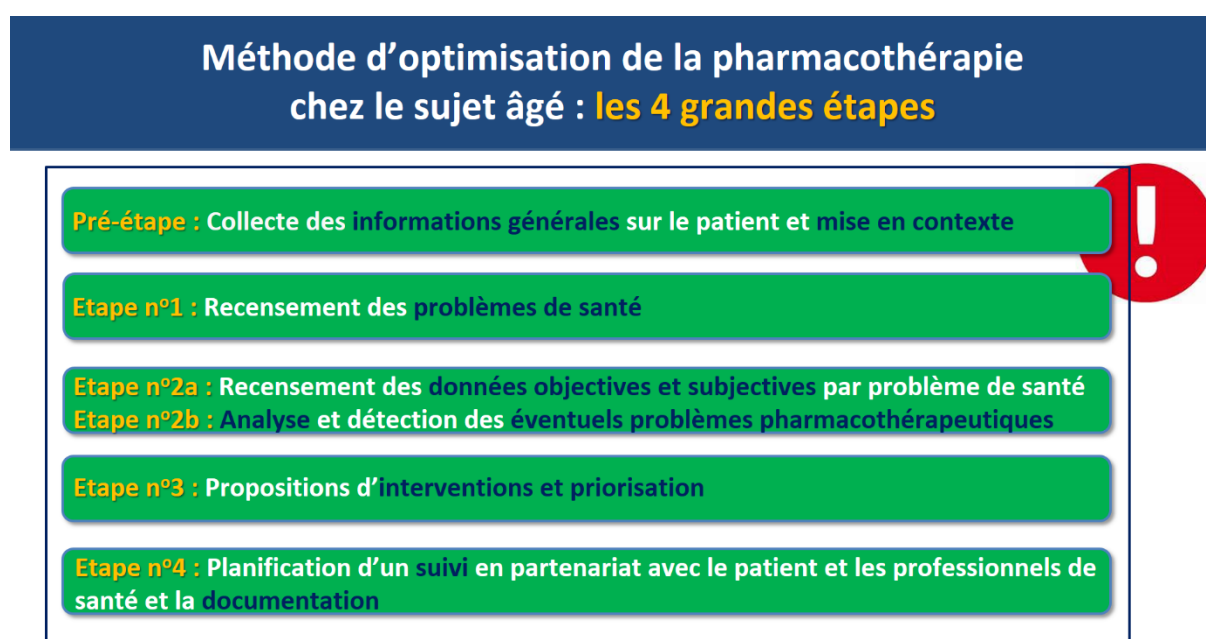


Figure 5 Les 4 grandes étapes de l'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé

○ Pré-étape : collecte des informations générales sur le patient et mise en contexte

Au préalable de ces 4 étapes, il faut réaliser une « pré-étape » de collecte des informations générales sur le patient et de mise en contexte afin de donner une **dimension psychosociale, médicale et fonctionnelle à l'évaluation pharmacologique du dossier**. Différentes façons de récolter ces informations sont envisageables, en demandant directement au patient ou à son aidant lors d'entretiens, en se renseignant auprès d'autres professionnels de santé ou encore en consultant le dossier médical du patient. Il est nécessaire d'effectuer un recensement rigoureux des informations objectives et subjectives avec un point sur la situation clinique du patient.

Ainsi, sont à chercher les éléments suivants (figure 6) : le contexte de révision de la pharmacothérapie (qu'il s'agisse d'une admission à l'hôpital, d'un épisode aigu ou encore d'une simple visite en officine), les données démographiques du patient (telles que son âge, son sexe, son poids, ses allergies), le mode de vie et les habitudes de consommations (alcool, tabac, drogue), le statut du patient (robuste, fragile ou dépendant) et bien d'autres renseignements pertinents (le score de *Girerd*, le mode de gestion de prise des médicaments, la présence ou non d'aidant, l'assurance, etc). A cela s'ajoutent la réalisation du **bilan médicamenteux**, par le recensement de l'anamnèse médicamenteuse avec la liste exhaustive des médicaments pris par le patient, incluant ceux ne nécessitant pas d'ordonnance (médicaments *over the counter*) et les produits de phytothérapie. De plus, les constantes du patient sont à relever à l'admission avec notamment la prise de pression artérielle en position allongée et debout, et les examens de laboratoires en rapport avec les pathologies évoquées ou avec la prise de certains médicaments sont à récolter. Enfin, lors de cette pré-étape, il est essentiel de prendre note du **verbatim du patient ou de son aidant** relatif à ses problèmes de santé, ses traitements médicamenteux, ou encore envers les divers acteurs impliqués dans sa prise en charge.

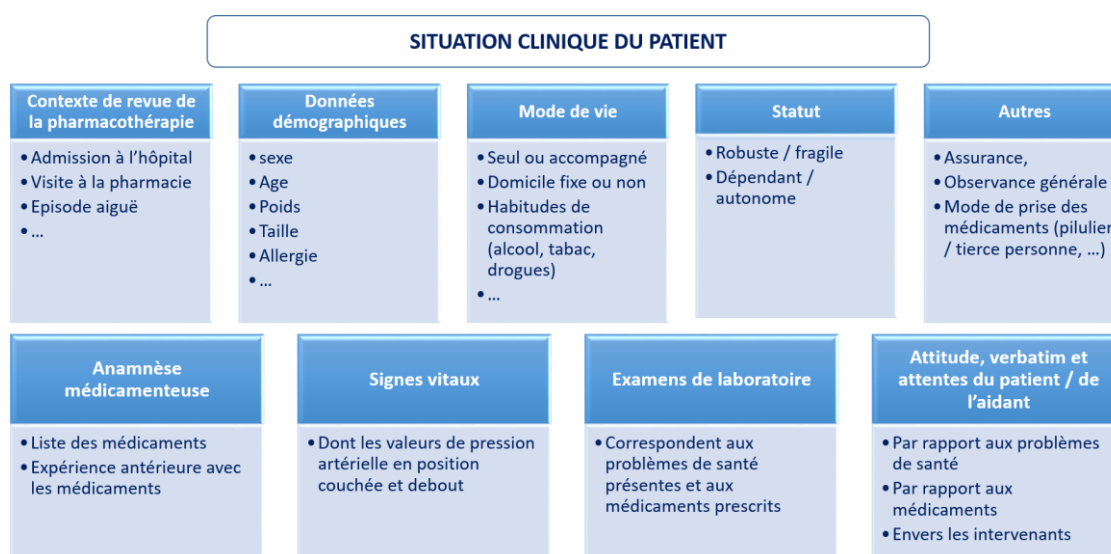


Figure 6 Éléments à rechercher lors de la collecte d'informations

- Étape 1 : recensement et priorisation des problèmes de santé du patient

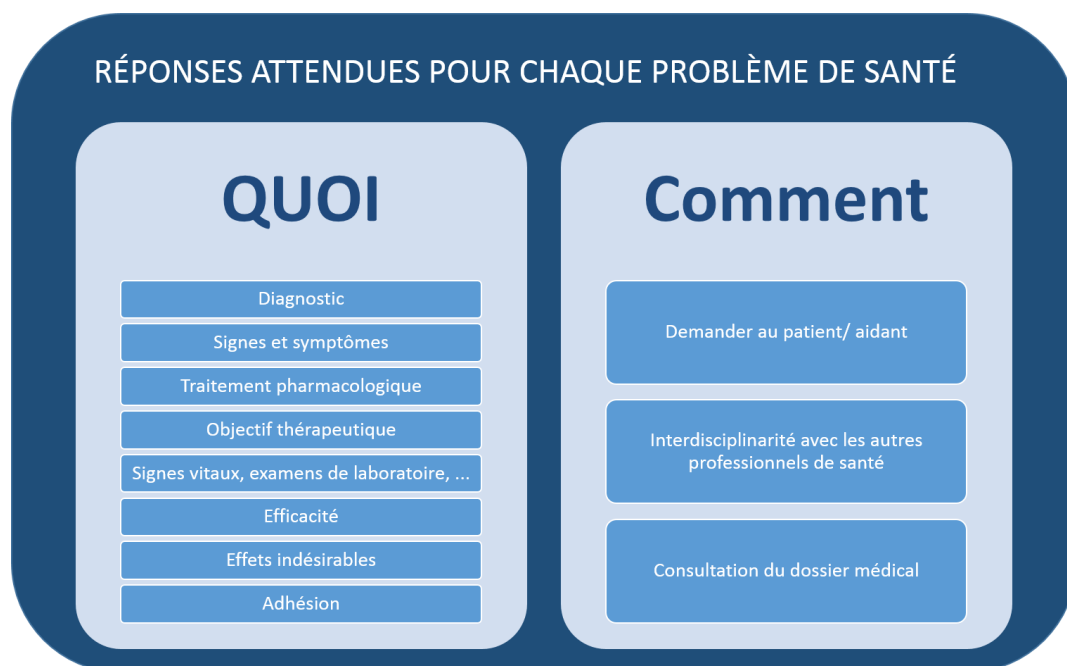
Lors de la première étape du PMP, le but est de recenser les problèmes de santé du patient pour **connaître son état de santé global**. Les problèmes de santé sont alors listés selon la médication active et les besoins du patient, à savoir une prophylaxie, des vaccins ou autres. Ensuite, ces problèmes de santé sont à prioriser.

Le propre de cette méthode est de mettre en lumière les problèmes de santé du patient, puis de les hiérarchiser, plutôt que de se baser sur les médicaments comme le font d'autres approches telles que la réalisation de bilan de médication selon DICTIAS. En effet, cela permet de mieux inclure les différents professionnels de santé impliqués dans la démarche et de détecter des *underuse*.

- Étape 2 : analyse et détection des éventuels problèmes pharmacothérapeutiques pour chaque problème de santé

Au cours de la deuxième étape, **les objectifs thérapeutiques avec les cibles et les délais attendus sont définis pour chaque problème de santé, ainsi que l'efficacité de la prise en charge actuelle et la présence éventuelle d'effets indésirables**. Pour évaluer l'impact de la pharmacothérapie sur l'état de santé du patient, les 3 dimensions citées précédemment sont à prendre en compte : **l'efficacité, la tolérance** et enfin **l'adhésion**. Ces critères sont évaluables lors d'entretiens avec le patient notamment grâce à son verbatim, en communiquant avec d'autres professionnels de santé ou encore en recherchant dans le dossier médical (figure 7).

L'analyse de la pharmacothérapie, selon les objectifs définis, est ensuite possible. Elle repose sur la prise en compte des différentes approches citées précédemment, explicites telle que la liste REMEDI[e]S par exemple, comme implicites telle que la méthode ICEBERG. **Les solutions thérapeutiques acceptables et non acceptables sont identifiées et les problèmes pharmacothérapeutiques potentiels sont détectés.**



**Figure 7 Informations recherchées pour chaque problème de santé**

○ Étape 3 : interventions pharmacothérapeutiques et priorisation par problème de santé

La troisième étape consiste à proposer des interventions en les priorisant. Il peut aussi bien s'agir d'ajuster une dose, une forme galénique ou encore la posologie d'un médicament que de l'arrêter (tableau 12). L'introduction d'un médicament jugé nécessaire et approprié peut être proposée ou la substitution d'un médicament déjà présent. Des mesures non pharmacologiques sont parfois intéressantes à évoquer également. Ainsi, l'intervention peut se manifester par la prescription d'un examen biologique, par l'orientation vers un autre professionnel de santé ou encore par la planification d'un suivi. Enfin, une rencontre avec le patient et/ou ses aidants s'avère parfois nécessaire.

**Tableau 12 Exemples d'interventions pharmaceutiques selon la SFPC (49)**

INTERVENTIONS PHARMACOTHERAPEUTIQUES	
1	Ajout (prescription nouvelle)
2	Arrêt
3	Substitution /échange
4	Choix de la voie d'administration
5	Suivi thérapeutique
6	Optimisation des modalités d'administration
7	Adaptation posologique

- Étape 4 : suivi de la pharmacothérapie en partenariat avec le patient et les professionnels de santé et documentation du plan de médication partagé

Lors de la quatrième étape, la démarche globale est documentée ainsi que la **planification du suivi personnalisé**, comprenant l'information à prodiguer au patient. C'est en partenariat avec ce dernier et les autres professionnels de santé que ce suivi doit être élaboré. Chacune de ces 4 étapes, et pour chaque problème de santé, est donc à tracer dans un document de suivi. La rédaction du PMP peut alors se faire.

Les trois critères essentiels lors de la rédaction du suivi personnalisé des traitements médicamenteux du patient sont l'**adhésion**, l'**efficacité** et la **tolérance** (tableau 13).

**Tableau 13 Évaluation de l'impact de la pharmacothérapie sur l'état de santé du patient, extrait du module 1-2 du programme de formation interrégional (51) (52)**

Quoi ?	Comment?	Quand ?	Qui ?
<b>1. EFFICACITE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Suivi clinique</b> (signes, symptômes, signes vitaux, etc.)</li> <li>• <b>Suivi paraclinique</b> (dosages pharmacologiques, INR, etc.)</li> </ul>	<i>La fréquence et le délai sont définis pour chaque professionnel de santé impliqué en fonction de la situation clinique du patient</i>	Patient Aidant Médecin Infirmière
<b>2. TOLÉRANCE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Suivi clinique</b> (signes vitaux, effets indésirables des médicaments, etc.)</li> <li>• <b>Suivi paraclinique</b> (biologie, ECG, etc.)</li> </ul>	<p>Au cabinet médical, au domicile, à l'officine, à l'hôpital, etc.</p> <p>Lors de l'administration et de l'aide à la prise par l'infirmière / aide-soignante / patient / aidant, aux renouvellements à la pharmacie, lors des entretiens pharmaceutiques, lors des consultations médicales</p>	
<b>3. ADHESION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score Girerd</li> <li>• Prises et non prises</li> <li>• Renouvellements à la pharmacie</li> </ul>		

Plusieurs modèles de rédaction du plan de médication partagé équivalents existent. Il suffit de s'en approprier un pour réaliser chacune des étapes de planification de suivi.

- Le pharmacien peut documenter son PMP par un plan pharmaceutique personnalisé (PPP) (53). C'est un projet formalisé de suivi thérapeutique individualisé que seul le pharmacien peut proposer à l'issue des étapes de bilan de médication (BM) et de revue de médication, dans le cadre d'une concertation pluriprofessionnelle en collaboration avec le patient. Cette activité d'élaboration d'un PPP est définie dans le décret n° 2019-48921 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur, qui définit les actions de pharmacie clinique (art R. 5126-10). Le PPP est l'étape ultime du processus de

pharmacie clinique comme le désigne le schéma de la Société Française de Pharmacie Clinique (figure 8).

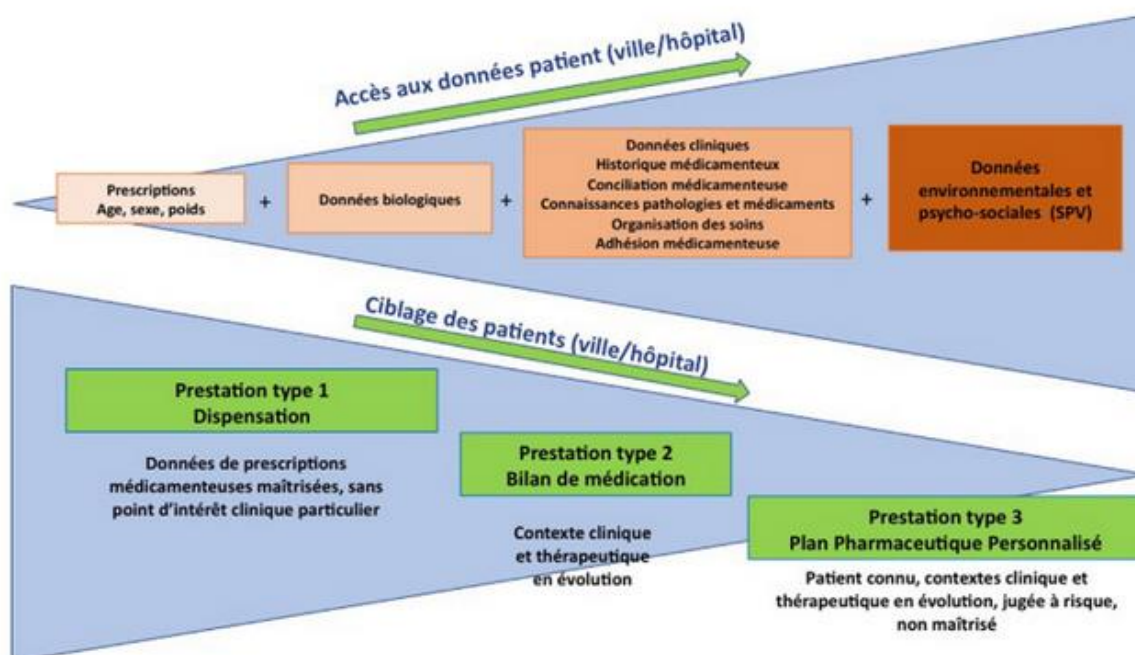


Figure 8 Le modèle de pharmacie clinique de la SFPC – 2018 (54)

- Le modèle québécois de **plan de prise en charge en pharmacie** (PPCP), est présenté sous forme de tableau (tableau 14) contenant les différentes étapes à suivre pour chacun des problèmes de santé : collecte d'informations liées aux problèmes de santé – évaluation – problèmes détectés – interventions effectuées – suivis à faire, ainsi que la possibilité de laisser des commentaires, noter les références utilisées et préciser si le patient a reçu de la documentation concernant ses pathologies. Le suivi du patient se fait dans sa globalité, par problèmes de santé (55).



Tableau 14 Modèle PPCP de documentation de suivi

Nom du pharmacien			
Identification du patient			
Informations sur le patient Mise en contexte			
Problèmes de santé	1	2	3
Collecte de données spécifiques en fonction des problèmes identifiés			
Evaluation			
Problèmes détectés			
Interventions effectuées			
Suivis à faire			
Commentaires			

- Le modèle Note SOAP (*subjective, objective, assessment and plan*) représente une autre possibilité de rédaction du PMP (tableau 15) (56). Les différents problèmes de santé sont recueillis auprès du patient lors d'un entretien avec ce dernier, qu'il s'agisse de symptômes ressentis, de diagnostics précédemment établis, de l'historique médical ou encore des allergies connues. Cette partie subjective est le reflet de l'état actuel du patient. La partie objective quant à elle, contient les informations sur le patient (sexe, âge, poids, ...), les résultats d'examens (biologiques, radiographies, ...) et les médicaments pris. Elle permet d'objectiver des symptômes ressentis par le patient par exemple. Vient ensuite la partie d'analyse, réalisée en appui des deux précédentes. Cette étape permet de prioriser les problèmes de santé et d'identifier les cibles thérapeutiques. Enfin, intervient la rédaction détaillée du plan d'intervention avec les suivis à réaliser.



Tableau 15 Modèle SOAP

Plan de Médication Partagé _____		
	Présentation du patient	
PS	Problème(s) de santé	
S	Données subjectives	
O	Données objectives	
A	Résultat(s) thérapeutique(s) recherché(s) (cible, délai)	
	Analyse et recommandations	
P	Plan d'intervention(s) et suivis réalisés (efficacité, innocuité, adhésion)	

La conception du plan de médication partagé n'est possible que si elle s'inscrit dans une démarche pluridisciplinaire afin d'offrir au patient, dans le respect de son libre choix, une organisation basée sur l'intelligence collective interdisciplinaire et coordonnée. L'efficacité de sa prise en charge médicamenteuse ne peut qu'en être améliorée.

### I.2.2 Le PMP : un outil fédérateur nécessitant implication de tous les acteurs

Tout au long des différentes étapes, plusieurs acteurs peuvent intervenir (figure 9).



Figure 9 Rôles des acteurs impliqués dans l'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé (50)

Au cours des 4 grandes étapes citées précédemment, tous les acteurs contribuent à la rédaction du PMP. Voici quelques exemples de missions pour chacun d'entre eux :



#### Le médecin

Il pose un diagnostic, détermine les objectifs thérapeutiques et rédige les prescriptions médicamenteuses entre autres.



#### Le pharmacien

Il a pour rôle de coordonner la réalisation du PMP. Le pharmacien fait le suivi des traitements médicamenteux selon les objectifs thérapeutiques fixés par la surveillance d'apparition d'effets indésirables potentiels, de l'efficacité et de l'adhésion du patient. Il valide les conciliations médicamenteuses et peut animer des entretiens pharmaceutiques avec le patient.



#### L'infirmier

Il participe également à la surveillance et au suivi des traitements. De plus, il permet la collecte d'informations objectives et subjectives auprès du patient, telles que la survenue d'effets indésirables ou l'adhésion du patient à son traitement.



#### Le préparateur

Il réalise les conciliations médicamenteuses pour permettre la collecte des informations du patient.



#### Le patient ou son aidant

Son verbatim est à placer au centre de cette démarche. Cet acteur peut donner certaines informations, subjectives notamment, sur son ressenti par rapport à ses problèmes de santé, ses habitudes de vie, ses besoins... Il peut s'exprimer sur son adhésion à la thérapeutique dont il bénéficie, les effets indésirables qu'il ressentirait.

#### Autres professionnels de santé

Bien d'autres professionnels de santé peuvent intervenir dans l'élaboration du PMP. Les kinésithérapeutes par exemple, par la détection de troubles de l'équilibre en lien avec une iatrogénie médicamenteuse, sont des acteurs à part entière de cette démarche.

### I.2.3 Le PMP : un outil applicable au patient âgé

#### ○ Pour quels patients ?

Bien qu'il soit souhaitable que toute personne âgée sous traitement médicamenteux puisse bénéficier d'une réévaluation, cela n'est pas envisageable actuellement, pour divers raisons (budgétaires, logistiques, ...). La nécessité de prioriser les patients s'impose, en identifiant les situations à risque élevé de survenue de iatrogénie médicamenteuse. Pour ce faire, plusieurs facteurs sont à prendre en compte, notamment le type de médicaments pris par le patient, sa condition médicale, les problèmes relevés lors de la constitution de l'histoire de la pharmacothérapie et le problème médical ou les symptômes induits par la pharmacothérapie. L'ordre des pharmaciens du Québec a établi une liste de critères permettant d'évaluer la vulnérabilité d'un patient (57) (tableau 16).

**Tableau 16 Critères de vulnérabilité à la pharmacothérapie selon l'Association des pharmaciens en établissements de santé (Apes) du Québec (54)**

Critères reliés au patient	Critères reliés au dossier pharmacologique
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Allergies médicamenteuses multiples ou peu documentées</li> <li>❖ Conditions influençant l'élimination des médicaments : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Insuffisance hépatique sévère (ex. : score de Child-Pugh C)</li> <li>○ <b>Insuffisance rénale*</b> (ex. : ClCr &lt; 30 mL/min)</li> </ul> </li> <li>❖ Extrêmes de poids (ex. : &lt; 45 kg, IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>❖ Problème de gestion ou d'adhésion à la pharmacothérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <b>Médicaments à haut risque*</b> (ex. : index thérapeutique étroit, nécessitant un ajustement de posologie, des analyses de laboratoire ou des dosages) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anticoagulants et antithrombotiques (ex. : AOD, HFPM, warfarine)</li> <li>○ Anticonvulsivants (ex. : lamotrigine, phénytoïne)</li> <li>○ Anti-infectieux (ex. : aminosides, certains antifongiques, certains antirétroviraux et antiviraux, vancomycine)</li> <li>○ Antinéoplasiques ou thérapie ciblée</li> <li>○ Antipsychotiques (ex. : clozapine, lithium)</li> <li>○ Immunosuppresseurs (ex. : cyclosporine, méthotrexate, tacrolimus)</li> <li>○ Insuline et hypoglycémiants oraux</li> <li>○ Opiacés (ex. : doses élevées, patient âgé, ajustement nécessaire, soulagement non optimal, association à d'autres médicaments ayant des effets sur le SNC, traitements de substitutions)</li> </ul> </li> <li>❖ <b>Polypharmacie*</b> (ex. : ≥ 8 principes actifs PO régulier ou ≥ 12 prises PO par jour)</li> <li>❖ Interactions médicamenteuses significatives (combinaison contre-indiquée, nécessitant un ajustement de la posologie ou un suivi étroit)</li> </ul>
Critères reliés aux problèmes de santé	Critères reliés aux particularités d'une clientèle ou d'un établissement
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ ≥ 4 comorbidités</li> <li>❖ Effet indésirable ou intolérance importante à un médicament</li> <li>❖ Événement thromboembolique récent ou reprise d'un traitement anticoagulant</li> <li>❖ Instabilité du patient (ex. : salle de stabilisation à l'urgence, soins intensifs) ou maladie chronique instable (ex. : diabète, insuffisance cardiaque ou rénale, MPOC)</li> <li>❖ Problèmes cognitifs ou troubles mentaux</li> <li>❖ Soins de fin de vie</li> <li>❖ Soulagement de la douleur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Patients âgés (ex. : critères établis par Cossette et coll. dans l'étude conduite au CIUSSS de l'Estrie – CHUS3)</li> <li>❖ Patients ciblés par le programme d'antibiogouvernance</li> </ul>
Critères reliés à la trajectoire de soins du patient	
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Points de transition : admission, transfert de l'unité, pré ou postopératoire, sortie de l'hôpital ou transition vers un autre établissement</li> <li>❖ &lt; 4 semaines d'un congé d'hôpital</li> <li>❖ ≥ 3 hospitalisations dans l'année</li> <li>❖ Suivi en clinique externe spécialisée (ajustement de médicament, surveillance des effets des médicaments pour efficacité et tolérance)</li> </ul>	

\*Critères de vulnérabilité prioritaires

Le délai et la fréquence des suivis doivent être déterminés selon le jugement du professionnel de santé, en fonction du patient, de ses problèmes de santé et de l'urgence de la situation (58). Suivant le contexte et les problèmes de santé identifiés chez le sujet âgé, la réévaluation de la pharmacothérapie médicamenteuse peut intervenir à différents moments (tableau 17). En effet, pour un problème de santé chronique, une planification annuelle d'un suivi peut être envisagée lors d'un entretien avec le médecin ou encore avant l'ajout d'un médicament par exemple (59).

Lorsqu'il s'agit de problèmes de santé aigus, dédier un temps au pharmacien pour qu'il soit présent dans le service de soins dans la journée peut permettre la réévaluation des traitements médicamenteux.

**Tableau 17 Types de suivis et suggestions de moments pour les réaliser selon l'ordre des pharmaciens du Québec**

TYPES DE SUIVIS ET SUGGESTIONS DE MOMENTS POUR LES RÉALISER	
Pour les problèmes de santé chroniques, par exemple :	<ul style="list-style-type: none"> <li>Planification d'un moment annuel pour faire le suivi des patients pour une thématique prédéterminée (par exemple : hypertension, diabète, dyslipidémie, hypothyroïdie, migraine, anticoagulothérapie, etc.)</li> <li>Planification annuelle d'une rencontre avec le patient pour faire la révision de la thérapie médicamenteuse</li> <li>Révision de la thérapie médicamenteuse effectuée, au moins, annuellement pour les patients servis en pilulier</li> <li>Révision de la thérapie médicamenteuse en prévision de la rencontre interdisciplinaire ou du rendez-vous annuel du patient avec son médecin</li> <li>Révision de la thérapie médicamenteuse avant d'ajouter un nouveau médicament</li> <li>Planification d'un suivi à l'initiation de toute nouvelle thérapie pour un problème de santé chronique</li> </ul>
Pour les suivis des problèmes aigus, par exemple :	<ul style="list-style-type: none"> <li>Planification de la présence d'un pharmacien relais sur les unités de soins</li> <li>Planification d'un moment dans la journée pour permettre au pharmacien à la validation des ordonnances d'aller sur les unités de soins</li> <li>Planification d'un moment dans la journée pour contacter les patients afin de réaliser le suivi</li> <li>Assignment quotidienne d'un pharmacien au suivi</li> </ul>
Pour les suivis non planifiés d'un problème de santé, par exemple :	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lors de la réception de résultats d'examens médicaux, d'analyses de laboratoire et de mesures cliniques</li> <li>Après un fait rapporté par un membre de l'équipe traitante, le patient ou son aidant</li> <li>Lors de l'application d'une activité réservée au pharmacien (visée par la <i>Loi 41</i>)</li> <li>Lors de la publication de nouvelles lignes directrices ou d'un avis de Santé Canada</li> <li>Lors de la modification de la monographie</li> <li>À la demande du patient, de son aidant ou d'un professionnel de la santé</li> <li>Lors d'une hospitalisation (en fonction des conditions affectant le patient) ou au retour d'une hospitalisation</li> </ul>

#### **I.2.4 Les outils numériques comme levier de déploiement du PMP**

La disponibilité d'une information uniforme pour tous les professionnels impliqués contribue à un meilleur suivi des patients. S'agissant d'une démarche pluriprofessionnelle et pluridisciplinaire, il est essentiel de consigner l'ensemble des informations et interventions dans le dossier du patient.

##### ○ Les documents de communication classiques

##### ▪ Conciliation d'entrée et de sortie

La conciliation des traitements médicamenteux permet de recenser tous les traitements pris par le patient avant un moment de transition au cours de son parcours de soins. Qu'il s'agisse d'une hospitalisation, d'un transfert de service ou encore d'une sortie d'hospitalisation, ce processus formalisé et réalisé en interdisciplinarité permet de réaliser un bilan de médication lorsqu'il est couplé à une analyse pharmaceutique.

- Comptes rendus d'hospitalisation

Les comptes rendus d'hospitalisation permettent de tracer les différentes informations médicales du patient lors de son séjour. Cela concerne aussi bien les traitements médicamenteux et leurs modifications que l'évolution clinique du patient.

- Lettre de liaison

Ce document permet de partager les différentes informations, entre la ville et l'hôpital, relatives au patient afin d'assurer la sécurité et la continuité de sa prise en charge. Il s'agit d'un document rendu obligatoire depuis janvier 2017 par décret n°2016-955 de 20 juillet 2016 contenant soit les motifs d'hospitalisation de la part du professionnel ambulatoire soit un petit compte rendu de l'hospitalisation remis au professionnel ambulatoire. Ce document remplace le compte rendu d'hospitalisation et la lettre de sortie (60).

- Outils numériques de partage :

Les outils numériques de partage sont de bon relais d'informations. Ils permettent de transmettre un certain nombre de documents tels que la lettre de liaison de sortie, les observations médicales, la conciliation médicamenteuse ou encore le PMP.

- Le dossier Pharmaceutique

Le dossier pharmaceutique (DP) est un outil dématérialisé permettant aux professionnels de santé d'avoir accès à la liste des médicaments délivrés au patient (sur prescription ou en vente libre) au cours des 4 derniers mois (61). Il a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation des professions de santé. Il permet notamment de détecter les risques d'interactions médicamenteuses et de mieux coordonner le lien ville-hôpital, sécuriser la dispensation dans le but de sécuriser les dispensations de médicaments. En effet, le déploiement du DP depuis 2012, le rend aujourd'hui accessible, tant par les pharmaciens exerçants en officines de ville ou au sein des pharmacies à usages intérieurs qu'aux médecins exerçants en établissements de santé (figure 10).



Figure 10 Objectifs du dossier pharmaceutique (62)

### ■ Mon espace santé

Le dossier médical partagé (DMP), désormais intégré à « Mon espace santé » lancé en 2022, donnant également l'accès à une messagerie sécurisée, à un agenda de santé et à un catalogue de services. « Mon espace santé » permet de rendre l'utilisateur acteur central de son propre parcours de soin (figure 11).

Le DMP est un carnet numérique compilant les différentes informations relatives aux données de santé telles que les traitements médicamenteux, la présence d'allergies, les résultats d'examens biologiques, ou les autres informations du patient (63). Il s'agit donc d'un outil en ligne, facile d'emploi, sécurisant les données et regroupant l'ensemble de l'historique de santé du patient. Il permet aux professionnels de santé autorisés et aux patients de partager facilement ces informations. Il peut être utilisé par les professionnels de santé travaillant en ambulatoire comme en établissements de santé.



Figure 11 Informations contenues dans le DMP

- Messagerie sécurisée

Le système messagerie sécurisée santé MSSanté offre la possibilité d'échanger rapidement et simplement des informations entre les différents professionnels de santé tout en en garantissant l'obligation légale de sécurité. En effet, la carte CPS (carte professionnel de santé) est nécessaire pour permettre l'identification des professionnels à ces messageries. Ainsi, un annuaire à disposition des professionnels recense l'ensemble des adresses certifiées MSSanté. Il existe différentes messageries sécurisées, dont Apicrypt est la plus connue, mais elles doivent être intégrées à l'espace de confiance MMSanté mis en place par les pouvoirs publics avec l'ensemble des Ordres professionnels pour pouvoir être utilisées comme telles.

- Plateformes collaboratives :

**Hospiville** (créée par la société bretonne MaPui Labs en 2016), **Synapse Medicine** (créée par les Dr Clément Goehrs, Dr Louis Létinier et Bruno Thiao-Layel en 2017) et **Bimedoc** (créée en 2018 par Thomas Dauvet, Thomas Emery, Ron Danenberg et Pierre Renaudin) sont les 3 principales plateformes collaborative (64–66). Elles fonctionnent globalement toutes de la même façon avec quelques particularités propres. Elles visent à sécuriser les échanges d'informations de santé entre la ville et l'hôpital notamment. En effet, par la création d'une plateforme unique interfacée avec le DMP, accessible à tous les professionnels de santé gravitant autour du patient, ces plateformes web ont pour but de contribuer à la coordination entre les différents acteurs autour de la prise en charge médicamenteuse du patient.

### **I.3 « Article 51 » : projets nationaux d'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé et coordination interprofessionnelle**

Dans le cadre de l'article 51 et pour promouvoir l'innovation en santé, six expérimentations nationales innovantes ont vu le jour. En effet, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018 a permis l'expérimentation de nouvelles organisations en santé afin d'évaluer des modes de financement dérogatoires. Ces expérimentations visent aussi bien à améliorer l'efficience du système de santé, l'accès aux soins que la pertinence des prescriptions de produits de santé (67). Ces différentes expérimentations s'inscrivent dans la continuité des expérimentations du parcours de santé des personnes âgées en risque de perte d'autonomie (PAERPA) (68) .

- OCTAVE

Le projet breton OCTAVE initié par les Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS) Pharmaciens de Bretagne et des Pays de la Loire, dont l'acronyme signifie organisation coordination traitements âgé ville établissements de santé, vise à étudier une organisation coordonnée, adaptée au territoire, qui repose sur **l'anticipation** et l'organisation de la prise en charge médicamenteuse du patient âgé à la fois en **amont** et en **aval** de sa chirurgie programmée (69).

L'incidence de la survenue des EIG est supérieure dans les services de chirurgie. De plus, les enquêtes nationales sur les événements indésirables associés aux soins (ENEIS) montrent que près de la moitié des événements indésirables médicamenteux (EIM) sont évitables. C'est dans ce contexte que le projet OCTAVE a vu le jour.

L'objectif premier de cette expérimentation est de diminuer les erreurs médicamenteuses fréquemment initiées aux points de transitions du parcours du patient et donc de diminuer les coûts qu'elles pourraient engendrer, tels que les frais d'une ré-hospitalisation ou encore de cumul de prescriptions similaires. OCTAVE s'appuie sur les outils numériques tels que le DMP et l'exploitation des données issues des bilans de médicaments réalisés par les pharmaciens d'officine notamment.

Il contribue également au déploiement des communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) par l'attractivité qu'il génère pour les professionnels de santé et vise à créer une synergie entre les professionnels hospitaliers, libéraux et le patient lui-même.

Le parcours OCTAVE est constitué de 10 étapes à suivre allant de la réalisation du bilan médicamenteux par les pharmaciens officinaux, aux consultations pré-anesthésiques, à l'hospitalisation, au bilan médicamenteux post-hospitalisation réalisé par le pharmacien d'officine ou encore à l'évaluation du patient (tableau 18).



**Tableau 18 Les 10 étapes du projet OCTAVE**

<b>1</b>	Adressage du patient à l'établissement de santé par le médecin généraliste +/- avis spécialisé
<b>2</b>	Consultation du patient par un chirurgien de l'établissement de santé et constitution du dossier OCTAVE
<b>3</b>	Réalisation d'un bilan médicamenteux avant hospitalisation par le pharmacien d'officine et évaluation de la prise en charge médicamenteuse à domicile par l'infirmier diplômé d'Etat libéral (IDEL)
<b>4</b>	Consultation pré-anesthésie
<b>5</b>	Mise à jour éventuelle du traitement par le médecin généraliste ou le pharmacien d'officine
<b>6</b>	Hospitalisation (H-0) : prise en charge médicamenteuse optimisée (PECM) selon les attendus du projet OCTAVE
<b>7</b>	Bilan médicamenteux post-hospitalisation et planification des étapes suivantes par le pharmacien d'officine (H + 1)
<b>8</b>	Accompagnement de PECM à domicile par l'IDEL et bilan diagnostic kiné
<b>9</b>	Bilan Partagé de Médication par le pharmacien d'officine (H + 30)
<b>10</b>	Évaluation du patient

A la suite de la réalisation de ces dix étapes et après validation par le patient, le parcours est envoyé à l'assurance maladie pour rémunération des différents acteurs impliqués dans la prise en charge.

Le dispositif OCTAVE utilise la plateforme numérique éditée par MaPUI Labs® Hospiville. Cette dernière, dont l'hébergement est certifié par l'agence du numérique en santé, anciennement l'ASIP Santé (agence des systèmes d'information de santé partagé), assure la conformité aux directives de « MA sante 2022 » centrées sur le e-parcours des parcours complexes. Elle s'inscrit dans le respect de la réglementation concernant la protection des données et de l'obligation d'utilisation des outils numériques tels que la messagerie sécurisée du réseau MSSanté, le DMP, la e-prescription ainsi que des outils de télémedecine constituant un socle de base.

Le modèle de financement mixte dérogatoire du projet OCTAVE ne crée pas d'actes supplémentaires. Il est constitué de deux parties :

- Un nouveau forfait dérogatoire de coordination, soutenant l'organisation de la prise en charge médicamenteuse et alloué au titre de l'article 51. Il contient 3 composantes, une hospitalière, une de ville et enfin une dédiée au système d'information et de coordination,
- Une part variable calculée selon les résultats annuels de performance constatés. Elle est attribuée à tous les professionnels de santé ayant participé au parcours OCTAVE.

Cette expérimentation d'une durée de trois ans vise à réduire la iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé d'au moins 65 ans inséré dans un parcours ville-hôpital-ville. Les impacts attendus concernent :

- L'évaluation du service rendu au patient : sa connaissance de son parcours clinique dans son intégralité minimise le stress possiblement engendré par son hospitalisation programmée.
- Les pratiques professionnelles : les activités de pharmacie clinique sont valorisées si bien en ville qu'à l'hôpital. De plus, ce programme promeut la prévention et la qualité par une incitation financière à une prise en charge partagée sous la forme d'un forfait de coordination ville-hôpital (incluant les activités de pharmacie clinique).
- L'efficacité des dépenses de santé par l'absence de création d'actes et la diminution des coûts directs et indirects liés à la iatrogénie médicamenteuse.

#### ○ IATROPREV

Cette expérimentation de quatre ans, émanant des CHU de Lille et d'Amiens, a pour objectif principal de mettre en place un renfort hospitalier d'expertise gériatrique et de pharmacie clinique auprès des médecins généralistes et pharmaciens d'officines (70). De plus, IATROPREV vise à améliorer la prise en charge des fragilités et à permettre l'apprentissage de pratiques professionnelles communes.

Ce projet d'optimisation des prescriptions médicamenteuses dans le parcours de soins de la personne âgée, vise à réduire le risque iatrogène chez les sujets âgés de 75 ans ou plus, résidants à leurs domiciles ou en hospitalisation. Une campagne de communication à destination des professionnelles du système de santé ambulatoire permet de promouvoir ce dispositif innovant. La création du dispositif d'appui hospitalier (DAH) constitué d'un gériatre et d'un pharmacien clinicien permet la réalisation de consultations multidisciplinaires dans lesquelles un bilan des fragilités et la revue de l'ordonnance sont effectués. Le but est ensuite la mise en place d'une collaboration ville-hôpital par la création de réunions de concertation pluridisciplinaire entre le DAH, le médecin généraliste et le pharmacien officinal.

Les patients éligibles pour entrer dans ce dispositif, sont identifiés par les professionnels de ville en prenant, comme premier critère de sélection, les patients ayant une ordonnance avec au moins 10 médicaments ou bien en se basant sur le bilan partagé de médication (BPM). Pour les

patients hospitalisés, le risque iatrogénique est évalué et permet d'orienter les personnes cibles vers ce dispositif.

Cette expérimentation repose sur la réalisation de PPP et de plan pharmaceutique de coordination de santé (PPCS), élaborés par les pharmaciens d'officine, selon les recommandations émises par le DAH (figure 12). Les patients de ville bénéficient de consultations externes de gériatrie spécialisées à l'hôpital. Les patients hospitalisés, quant à eux, sont la cible d'une conciliation médicamenteuse d'entrée, réalisée en lien avec le pharmacien d'officine, en appui du BPM réalisé par ce dernier, ainsi que d'une conciliation des pathologies actives en lien avec l'équipe médicale ambulatoire et enfin d'une conciliation médicamenteuse de sortie.



Figure 12 Déroulement du parcours IATROPREV (71)

Le mode de financement dérogatoire innovant de IATROPREV repose sur un forfait global de 350 euros, d'optimisation médicamenteuse, composé de trois parties :

- Une part « hospitalière » de 200 euros « optimisation médicamenteuse » pour le travail fourni par le binôme pharmacien-géronte ainsi que la réalisation d'une réunion de concertation pluridisciplinaire avec les acteurs de la ville,

- Une part « ville » de 100 euros « PPP - PPCS » pour son élaboration, sa mise en place et son suivi ainsi que la participation des acteurs ambulatoires à la réunion de concertation pluridisciplinaire,
- Une part de « coordination » de 50 euros pour la gestion du lien ville-hôpital notamment.

Les frais engendrés par les consultations chez le médecin de ville ou encore par le BPM réalisé par le pharmacien d'officine sont pris en charge par l'assurance maladie alors que des frais d'ingénierie (création de supports de communication, organisations des réunions, ...) sont à prendre également dans le financement dérogatoire.

Dans le tableau 19, les différents critères d'évaluation de cette expérimentation sont listés avec des indicateurs d'efficacité et de satisfaction, des indicateurs de processus et enfin de moyens.

Tableau 19 Critères d'évaluation de l'expérimentation IATROPREV

Porte d'entrée : personne âgée de 75 ans et plus, résidant en ville		Porte d'entrée : personne âgée de 75 ans et plus, en hospitalisation	
Indicateurs d'efficacité (ceux correspondant aux impacts attendus par l'expérimentation)			
<ul style="list-style-type: none"><li>- Type et nombre de recommandations formulées sur l'optimisation médicamenteuse (modification, arrêt, introduction de nouvelles classes thérapeutiques, ...)</li><li>- Nombre de recommandations formulées lors de la mise en œuvre du Plan « PPP/PPCS » suivies par le prescripteur</li><li>- Taux de personnes âgées de plus de 75 ans bénéficiant de consultations de gériatrie spécialisée associant une évaluation standardisée de bilan des fragilités et une consultation de pharmacie clinique</li><li>- Nombre des hospitalisations liées ou favorisées par la iatrogénie. Et nombre d'hospitalisations évitées dans le dispositif</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>- Nombre de revues territoriales interdisciplinaires et pluriprofessionnelles de bilans partagés de médication</li><li>- Type et nombre de recommandations formulées</li><li>- Taux de suivi des recommandations par le médecin traitant</li><li>- Mesure du taux de prescriptions inappropriées via les données SNDS</li><li>- Nombre de réhospitalisations via le SNDS (Système national des données de santé)</li></ul>	
Indicateurs de satisfaction et « expérience » des patients (et/ou de leurs aidants)			
<ul style="list-style-type: none"><li>- Questionnaire de satisfaction</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>- Suivi d'indicateurs de satisfaction par le coordinateur de soins (appel téléphonique)</li><li>- Évaluation qualitative dans le cadre de thèses d'Exercice</li></ul>	
Indicateurs de processus (afin de suivre le déploiement du projet d'expérimentation)			
<ul style="list-style-type: none"><li>- Nombre de patients inclus dans le dispositif</li><li>- Nombre de refus de patients</li><li>- Nombre (et taux par rapport à l'effectif du territoire de professionnels) de médecins, pharmaciens, IDE participant au dispositif</li><li>- Nombre de plans personnalisés Coordination de Santé réalisés</li><li>- Nombre de Plans « PPP/PPCS » mis en place</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>- Nombre de professionnels de santé libéraux (PSL) du territoire participant (par profession)/nombre de refus de PSL</li><li>- Nombre de forfaits réalisés / facturés ; nombre de patients inclus</li><li>- Nombre de conciliations médicamenteuses / nombre d'hospitalisations pour chaque service</li><li>- Nombre d'appels aux professionnels de soins de premier recours par le coordinateur de soins</li><li>- Nombre d'échanges interprofessionnels entre les acteurs du soin de premier recours (pharmaciens d'officine et médecin traitant, IDEL voire kinésithérapeutes) réalisés dans le cadre du forfait</li></ul>	
Indicateurs de moyens (financiers, humains...).			
<ul style="list-style-type: none"><li>- Nombre de réunions organisées d'information des professionnels du territoire et taux de participation</li><li>- Nombre de réunions de retour d'expérience organisées et taux de participation des professionnels</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>- Activité de conciliation médicamenteuse en regard de l'effectif pharmacie</li><li>- Nombre de Plans « PPP/PPCS », nombre de bilans partagés de médication</li><li>- Nombre de réunions de formations et taux de participation des PSL</li><li>- Nombre d'outils de communication et type</li></ul>	

○ MEDISIS

L'expérimentation nationale MEDISIS portée par le centre hospitalier (CH) de Lunéville pour une durée de deux ans et demi, assure la continuité du parcours de soin du patient, particulièrement aux points de transition ville-hôpital, en le rendant lui-même acteur dans cette démarche (72). Ce programme débute à l'admission du patient et est poursuivi 30 jours après

le retour à domicile. MEDISIS s'appuie sur le service de télémédecine Odys® pour transmettre les différents documents de manière sécurisée.

Ce programme vise à dispenser au patient un livret contenant un programme personnalisé d'accompagnement tout au long de son parcours de soin. Pour alimenter ce livret, différentes étapes adaptables sont réalisées tout au long du parcours de soins du patient :

- **Lors de l'entrée d'hospitalisation** du patient une **conciliation d'entrée** est réalisée. La fragilité de ce dernier est évaluée lors de cette première étape afin de construire un programme adapté aux besoins du patient. Son consentement est requis à la présentation de son **programme personnalisé**. Lorsque ces premiers éléments sont remplis, les acteurs de ville de premier recours, médecins et pharmaciens, sont avertis de l'inclusion du patient et de la création de son programme personnalisé d'accompagnement. La **réévaluation des thérapeutiques** est alors réalisée en collaboration entre médecins, pharmaciens et le patient. Les nouveaux médicaments sont expliqués au patient pour permettre son adhésion au cours de deux séances d'éducation.
- **Lors de la sortie d'hospitalisation**, les différents documents élaborés au cours de son séjour (livret thérapeutique personnalisé, lettre de liaison, etc) sont transmis de façon sécurisée aux professionnels de santé d'aval tels que médecin traitant, pharmacien ou encore infirmier.
- **Au retour à domicile du patient**, celui-ci bénéficie jusqu'à quatre séances d'éducation thérapeutique avec son pharmacien d'officine. Cela lui permet de mieux appréhender son nouveau traitement et de répondre à un questionnaire mettant en lumière les éventuelles difficultés rencontrées. Enfin, une consultation gériatrique permet de conclure le parcours de soins MEDISIS du patient permettant de réaliser un bilan, adressé ensuite au médecin traitant.

Le mode de financement de cette expérimentation innovante est basé sur la qualité et non sur l'acte. Chaque établissement de l'expérimentation trace les niveaux de preuves des 14 éléments à réaliser durant le parcours de soins allant de la conciliation des traitements médicamenteux, à la fiche de revue de la pertinence des médications ou encore aux comptes rendus des séances d'aide à la thérapeutique faites avec le pharmacien d'officine. Le financement est basé sur une rémunération forfaitaire pluriprofessionnelle partagée entre les établissements assurant le parcours de soins MEDISIS du patient.

○ OPTIMED

Cette expérimentation d'une durée de trois ans en Ile de France a pour but d'optimiser le parcours de soins du patient en EHPAD (73). Elle propose une activité de pharmacie clinique via la présence d'un pharmacien d'officine pour améliorer la pluridisciplinarité, l'efficacité et sécuriser d'avantage la prise en charge médicamenteuse des résidents. En effet, un des objectifs de cette expérimentation est d'améliorer la qualité de cette prise en charge médicamenteuse grâce à la coopération pluridisciplinaire pour diminuer le risque de iatrogénie médicamenteuse, diminuer le nombre d'hospitalisations ou encore promouvoir le bon usage du médicament.

Le parcours de soins OPTIMED est composé de 8 grandes étapes :

- 1- A J-2 de l'entrée en EHPAD, obtention des ordonnances du patient,
- 2- Les résidents d'hébergement permanent sont inclus à condition de choisir le pharmacien de l'expérimentation comme pharmacien référent de ville pour la dispensation des médicaments en ville,
- 3- Réalisation du bilan médical d'entrée par le médecin coordonnateur avec la recherche des antécédents du patient,
- 4- Réalisation du bilan de médication partagé par le pharmacien, adapté à l'expérimentation OPTIMED en EHPAD, transmis ensuite aux médecins traitants et coordonnateurs (tableau 20).

**Tableau 20 Comparaison du bilan de médication partagé dérogatoire adapté à l'EHPAD dans le cadre d'OPTIMED par rapport au modèle conventionnel**

<b>Bilan de médication partagé (modèle conventionnel)</b>	<b>Bilan de médication partagé adapté – BMPA (modèle adapté à l'EHPAD dans le cadre d'OPTIMED)</b>
<p><b>Quoi ?</b> Voir schéma ci-dessous</p> <p><b>Pour qui ?</b> Patient polymédiqué ayant une ou plusieurs pathologies chroniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age : <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 65 ans et plus</li> </ul> </li> <li>• Sous traitement au moment de l'adhésion : <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Au moins cinq molécules ou principes actifs remboursés ou non (y compris les médicaments sous Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU))</li> </ul> </li> <li>• Durée de traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Supérieure ou égale à 6 mois</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Quoi ?</b> Voir schéma ci-dessous</p> <p><b>Pour qui ?</b> Patients ciblés (multiples prescripteurs, poly médication, retours d'hospitalisation)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur demande du médecin traitant,</li> <li>- Sur demande du médecin coordonnateur,</li> <li>- Sur proposition du pharmacien avec justification argumentée, en lien avec le médecin traitant ou le médecin coordonnateur</li> <li>- Sur la base des critères suivants (non obligatoirement cumulatifs) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Polymédication (&gt; 10 lignes de prescription)</li> <li>○ Multiples prescripteurs</li> <li>○ Retour d'hospitalisation avec modification de traitement (&lt;3 jours)</li> <li>○ Présence de médicaments risque ou de Médicaments inappropriés en gériatrie</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Quand ?</b> dans les 3 mois suivants l'arrivée du résident et renouvellement si besoin au cours du séjour (lors d'une modification du traitement ou selon l'état du patient).</p>
<b>Financement : 60 € pour les 6 premiers mois – 30 € pour le renouvellement d'un bilan</b>	<b>Financement : Idem que le modèle conventionnel</b>

- 5- Présence du pharmacien d'officine une demi-journée hebdomadaire afin de réaliser des entretiens pharmaceutiques avec les résidents et les aidants, former les équipes soignantes au bon usage médicamenteux et participer aux réunions de commission de coordination gériatrique,
- 6- Réalisation de nouveaux bilans partagés de médication en cas de modifications de l'état clinique du patient, à la demande du médecin traitant ou encore en cas de retour d'hospitalisation du résident,
- 7- Réévaluation pluridisciplinaire des thérapeutiques en cas d'évolution clinique du patient, notamment en cas de nécessité de soins palliatifs,
- 8- A la sortie du patient, élimination des médicaments non utilisés.

A chacune des étapes, les différents rôles des acteurs de la prise en charge du patient dans l'expérimentation sont définis.

Le mode de financement forfaitaire de cette expérimentation vise à renforcer la coordination interprofessionnelle notamment par l'incitatif financier collectif dépendant des objectifs atteints définis en amont du projet. Le financement se décompose en trois grandes parties :

- La part fixe du temps pharmacien
- Le financement à l'acte des bilans partagés de médication adaptés
- La part variable pour le collectif dépendant de la « performance ». Celle-ci est évaluée en fonction d'indicateurs de process (prévention, collaboration entre professionnels, qualité) et de résultats (efficience des pratiques).

Par la diminution des hospitalisations liées au risque iatrogénique de la polymédication, et donc la diminution des coûts qui leur seraient attribués, cette expérimentation innovante cherche à prouver son efficience.



# **PARTIE II DECLINAISON GENERALE DE LA**

## **DEMARCHE D'OPTIMISATION DE LA**

### **PHARMACOTHERAPIE CHEZ LE SUJET AGE EN**

#### **NORMANDIE**

## **II.1 Contexte**

### **II.1.1 Étude « médicaments potentiellement inappropriés » en Normandie**

En 2018, afin d'améliorer les pratiques de prise en charge médicamenteuse, une étude régionale normande a été réalisée sur les données de santé SNDS (système national de dépenses de santé) évaluant l'impact de la iatrogénie médicamenteuse sur le taux d'hospitalisations liées à la prescription de médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé.

La première étape a consisté en un recueil rétrospectif en 2019 sur l'année 2018 des patients ayant une utilisation de médicaments potentiellement inappropriés définis selon les critères STOPP/STARTv2, chez le sujet de plus de 75 ans à partir de 12 requêtes faites par le SNDS. Dans un deuxième temps, une évaluation du taux de recours à une hospitalisation en lien avec un effet indésirable de MPI chez le sujet âgé a été réalisée après la sélection des codes CIM 10 (classification internationale des maladies) en lien avec un effet indésirable médicamenteux. Le même constat qu'au niveau national est ressorti de l'étude : diminution progressive du recours aux médicaments potentiellement inappropriés mais lente et variable en fonction des classes thérapeutiques. A titre d'exemple, 15% des patients ont eu une dispensation de benzodiazépine et 4,4% ont été hospitalisés pour un effet indésirable iatrogène, 10,8% des patients ont eu une délivrance de molécule anticholinergique et 4,2% ont été hospitalisés pour un EI lié à un médicament. Alors que ces molécules sont connues pour conduire à des complications chez la personne âgée, elles sont encore fréquemment prescrites. Suite à cette requête, il a été créé un **groupe de travail dédié à l'optimisation des thérapeutiques chez le sujet âgé en Normandie** en vue d'initier une démarche régionale d'optimisation de la pharmacothérapie incluant des projets financés et l'élaboration d'outils à destination des professionnels de santé, des patients et aidants afin de réduire le recours aux MPI.

## **II.1.2 Appels à candidatures régionaux**

### **○ Appel à projet bilan iatrogénie**

Dans la continuité des projets déjà mis en place par l'Agence Régionale de Santé (ARS) et l'OMéDIT Normandie visant à améliorer la sécurisation du circuit du médicament en EHPAD pour diminuer la iatrogénie, un appel à projet a été lancé en 2019 auprès de l'ensemble des EHPAD de la région sur la réalisation de bilans de iatrogénie à destination des résidents (74). Celui vise à poursuivre l'accompagnement des établissements dans la prévention de la iatrogénie en optimisant les suivis des traitements des résidents pour tenter d'éviter de nombreux évènements indésirables.

Cette expérimentation d'une durée de deux ans a pour objectifs de :

- Sécuriser la prise en charge médicamenteuse ;
- Améliorer la pertinence et l'efficacité de l'acte de prescription et des stratégies thérapeutiques ;
- Maîtriser les dépenses de santé et diminuer les hospitalisations évitables dues à une iatrogénie ;
- Renforcer la coordination entre le pharmacien, l'infirmier, le médecin coordonnateur et le médecin traitant autour des traitements médicamenteux, en s'appuyant sur des outils de partage (notamment via le DMP, la messagerie sécurisée MSSAnté ou Apicrypt) ;
- Optimiser la pharmacothérapie : à partir d'un bilan des traitements médicamenteux, réalisation d'un état des lieux de la pertinence des prises en charge au regard des bilans biologiques et cliniques et des pathologies.

L'aide financière apportée par ce projet permet de dédier du temps pour les professionnels de santé pour se consacrer à la réalisation de bilans de iatrogénie, à raison de 60 euros par résident par an, soit 30 euros pour l'infirmier d'EHPAD et 30 euros pour le pharmacien référent.

Les rôles des deux acteurs principaux, en plus du patient au centre du projet, sont les suivants :

- **L'infirmier d'EHPAD** : recueille les informations concernant l'ensemble des traitements (prescrits ou non), l'observance, la tolérance ainsi que l'efficacité après avoir veillé à obtenir le consentement du patient ou de son représentant légal. Il transmet les différentes informations ainsi recueillies au pharmacien référent ;
- **Le pharmacien référent** : procède à l'analyse pharmaceutique tous les 6 mois des traitements recensés au regard des données cliniques et biologiques mises à disposition.

Il émet alors une proposition d'optimisation pharmaceutique qu'il transmet au médecin coordonnateur de l'EHPAD ainsi qu'au médecin traitant.

Des indicateurs de qualité et de quantité sont relevés au fur et mesure de l'expérimentation notamment le nombre de résidents avec au moins une divergence non documentée ou non intentionnelle (DNDNI) corrigée, le nombre d'erreur médicamenteuse (EM) sans impact (= mineur ou significatif) ainsi que le nombre d'EM avec impact majeur ou plus (= majeur, critique et catastrophique).

L'état d'avancement sous forme de bilans à 6 et 12 mois ainsi qu'un bilan final sont communiqués par le promoteur.

○ Appel à candidature régional sur l'optimisation thérapeutique du sujet âgé

En 2019, le **groupe de travail pluriprofessionnel normand spécifique dédié à l'optimisation thérapeutique chez le sujet âgé**, a été mis en place.

L'appel à candidatures (AAC) régional « Optimisation des prescriptions dans le parcours de soins de la personne âgée », appelé ensuite **OPTIMEDOC**, a alors vu le jour afin de promouvoir les approches consistant en la mise en place d'un dispositif de **prise en charge interdisciplinaire et pluriprofessionnelle** de la personne âgée autour d'une **collaboration ville-hôpital** s'inscrivant dans le parcours patient. Le projet repose sur un dispositif d'appui hospitalier, composé d'un médecin avec une compétence gériatrique et d'un pharmacien dédié à l'optimisation médicamenteuse (figure 13) (75).

Cet appel à candidatures a pour objectif principal **l'optimisation médicamenteuse chez la personne âgée de 75 ans et plus** et, comme objectifs secondaires **l'amélioration de la prise en charge de la fragilité** ainsi que **l'apprentissage de pratiques professionnelles communes**. OPTIMEDOC s'appuie sur le modèle de l'expérimentation innovante des Hauts-de-France, IATROPREV.

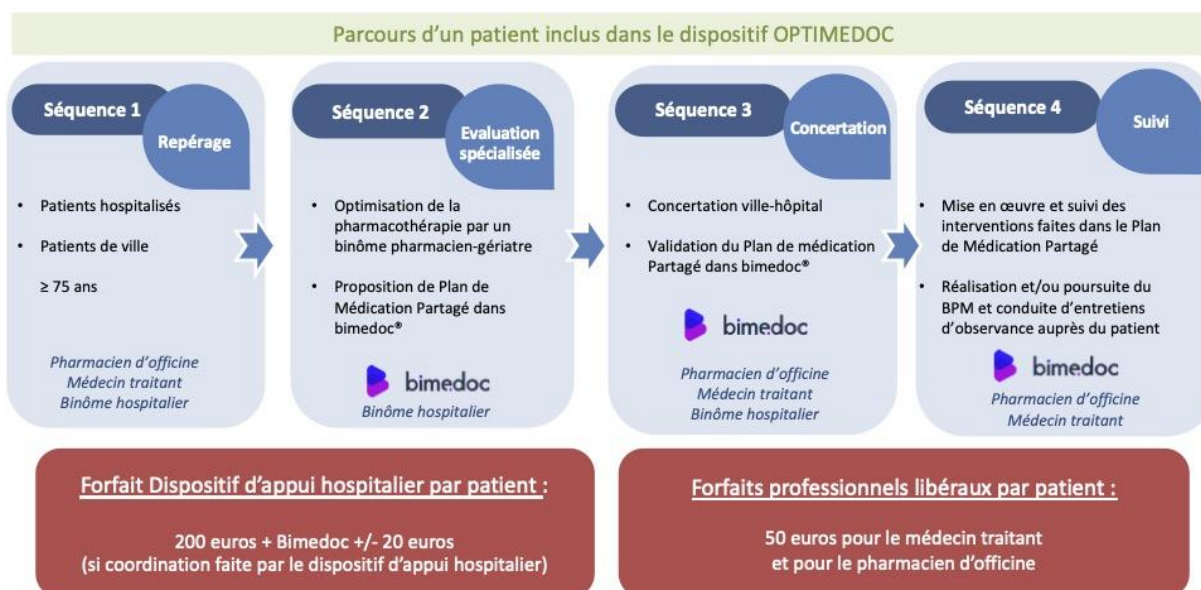


Figure 13 Parcours normand d'optimisation des thérapeutiques du sujet âgé OPTIMEDOC

OPTIMEDOC a été lancé en novembre 2020, après sa validation par le comité régional OMÉDIT en septembre de la même année. Tout au long de l'année 2021, 13 dossiers de candidatures ont été réceptionnés en région Normandie. Chaque établissement de santé détaille les populations ciblées dans leur projet, allant des patients poly-pathologiques de plus de 75 ans repérés en service d'urgences avec hospitalisation en médecine et sortie vers les soins de suite et de réadaptation (SSR) ou consultation de suivi de gériatrie spécialisée pour le CHU de Rouen par exemple ou encore des populations néphro-gériatriques pour le CH d'Avranches-Granville.

Pour participer à cet AAC, certains aspects organisationnels sont obligatoires, notamment la **mise en place d'actions visant à diminuer les hospitalisations causées par la iatrogénie médicamenteuse ou le recours aux MPI**. Pour ce faire, l'amélioration de la qualité et la sécurité des prises en charge médicamenteuses pour des patients à fort risque iatrogène (patients âgés polymédiqués avec des MPI) est requise afin de baisser la consommation des soins et des biens médicaux liés aux complications et au manque de suivi du traitement de ces patients.

Les établissements de santé répondant à OPTIMEDOC s'engagent à respecter certains indicateurs (tableau 21) afin de respecter la cohérence du projet.

**Tableau 21 Les indicateurs de l'appel à candidature normand OPTIMEDOC**

<b>Porte d'entrée : personne âgée de 75 ans et plus, résidant en ville</b>	<b>Porte d'entrée : personne âgée de 75 ans et plus, en hospitalisation</b>
<b>Indicateurs de processus (afin de suivre le déploiement du projet d'expérimentation)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Nombre de patients inclus</b> dans le dispositif : nombre de personnes âgées de plus de 75 ans bénéficiant de consultations de gériatrie spécialisée associant une évaluation standardisée de bilan des fragilités et une consultation de pharmacie clinique,</li> <li>- <b>Nombre de « PMP » avec recommandations établies,</b></li> <li>- <b>Taux de transmission de ces recommandations via messagerie sécurisée au médecin traitant et pharmacien d'officine</b> ou autre professionnel pouvant être impliqué dans le projet.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Nombre de patients inclus</b> dans le dispositif : nombre de conciliations médicamenteuses d'entrée,</li> <li>- <b>Nombre de conciliations des pathologies actives</b> (médecin avec une compétence gériatrique en lien avec médecin traitant +/- spécialistes),</li> <li>- <b>Nombre de conciliations médicamenteuses</b> de sortie standardisées (médecin avec une compétence gériatrique + pharmacien) avec optimisation médicamenteuse,</li> <li>- <b>Nombre de « PMP » avec recommandations établies,</b></li> <li>- <b>Taux de transmission de ces recommandations via messagerie sécurisée au médecin traitant et pharmacien d'officine</b> ou autre professionnel pouvant être impliqué dans le projet.</li> </ul>
<b>Indicateurs de satisfaction</b>	
Synthèse annuelle des questionnaires de satisfaction adressés aux patients (et/ou de leurs aidants) et aux professionnels libéraux et/ou médicosociaux	
<b>Indicateurs qualitatifs</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décrire les modalités de participation des médecins traitants (ayant sollicité l'établissement et/ou destinataires des recommandations – par ex : réunion de concertation pluridisciplinaire, plateforme e-sante)</li> <li>- Décrire les modalités d'information des professionnels libéraux (médecins et pharmaciens : messagerie sécurisée, etc.)</li> <li>- Fournir les exemples d'outils de communication</li> <li>- Décrire les modalités de transmission des bilans partagés de médication (lors de l'étape de repérage)</li> <li>- Décrire les modalités de suivi de PMP mis en œuvre par les professionnels de santé libéraux impliqués</li> </ul>	

Cet AAC se base sur la réalisation de **PMP** par un binôme hospitalier (médecin à compétence gériatrique et pharmacien clinicien) et la mise en place d'un suivi du patient en ambulatoire pour limiter le risque de ré hospitalisation inappropriée. La méthodologie pour l'élaboration des PMP est abordée lors des deux premiers thèmes du programme de formations à destination des professionnels de santé créé par les OMéDIT Normandie et Bretagne sur l'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé.

OPTIMEDOC propose de **financer les établissements de santé et professionnels de premier recours** (médecins traitants et pharmaciens d'officine) à hauteur d'un **forfait partagé de 300 euros** pour chaque patient bénéficiant d'une « optimisation médicamenteuse » (financement par le fonds d'intervention régional (FIR)) en vue de réduire des hospitalisations secondaires,

dont le coût journalier est bien supérieur (figure 14). L'établissement de santé reçoit 200 euros et la pharmacie d'officine ainsi que le médecin traitant perçoivent chacun 50 euros. La solution numérique BIMEDOC est également mise à disposition du projet permettant de faciliter ce lien ville-hôpital. Depuis janvier 2022, une proposition d'un forfait de coordination de 20 euros a été proposée ainsi que la prise en charge par l'ARS de la solution numérique BIMEDOC.

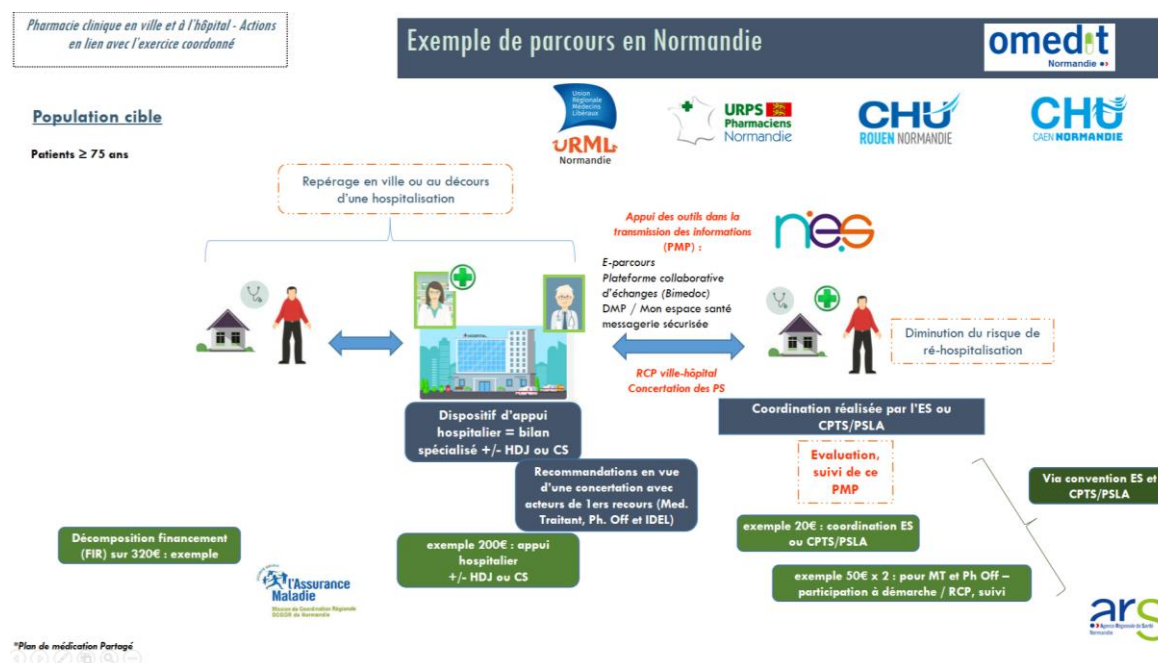


Figure 14 Modèle de rémunération des professionnels participant à OPTIMEDOC

En mars-avril 2022, 12 établissements normands ont été financés pour déployer ce parcours innovant ville-hôpital (figure 15) :

- N°1 Le CH d'Avranches-Granville
- N°2 Le CH Public du Cotentin
- N°3 Le CH de Saint Lô
- N°4 Le CH d'Aunay Bayeux
- N° 5-6 La fondation de la Miséricorde et le CHU de Caen
- N°7 Le CH de Falaise
- N°8 Le Groupe Hospitalier du Havre
- N°9 Le Centre Hospitalier de la Risle Pont-Audemer
- N°10 Le Centre Hospitalier d'Yvetot
- N°11 Le Centre Hospitalier Universitaire de Rouen
- N°12 Le CH Intercommunal d'Elbeuf-Louviers-Val de Reuil



Figure 15 Établissements normands financés pour déployer OPTIMEDOC

## II.2 Outils à destination des professionnels de santé

L'élaboration des outils d'aide à l'optimisation des thérapeutiques médicamenteuses, présentés ci-dessous, s'inscrit pleinement dans les nouvelles orientations nationales et régionales et vient en appui au déploiement des projets régionaux présentés précédemment.

La prise en charge de la pharmacothérapie du patient âgé fait partie intégrante de la prise en charge globale de ses soins. Elle nécessite de construire et de dispenser un suivi pharmaceutique s'appuyant sur un parcours de soins continu, décloisonné et coordonné et faisant intervenir des professionnels de santé formés.

La mise en œuvre et le suivi du plan de médication partagé nécessitent pour les professionnels impliqués dans le suivi pharmaceutique des patients, de disposer d'un langage commun acquis au travers de formations interprofessionnelles.

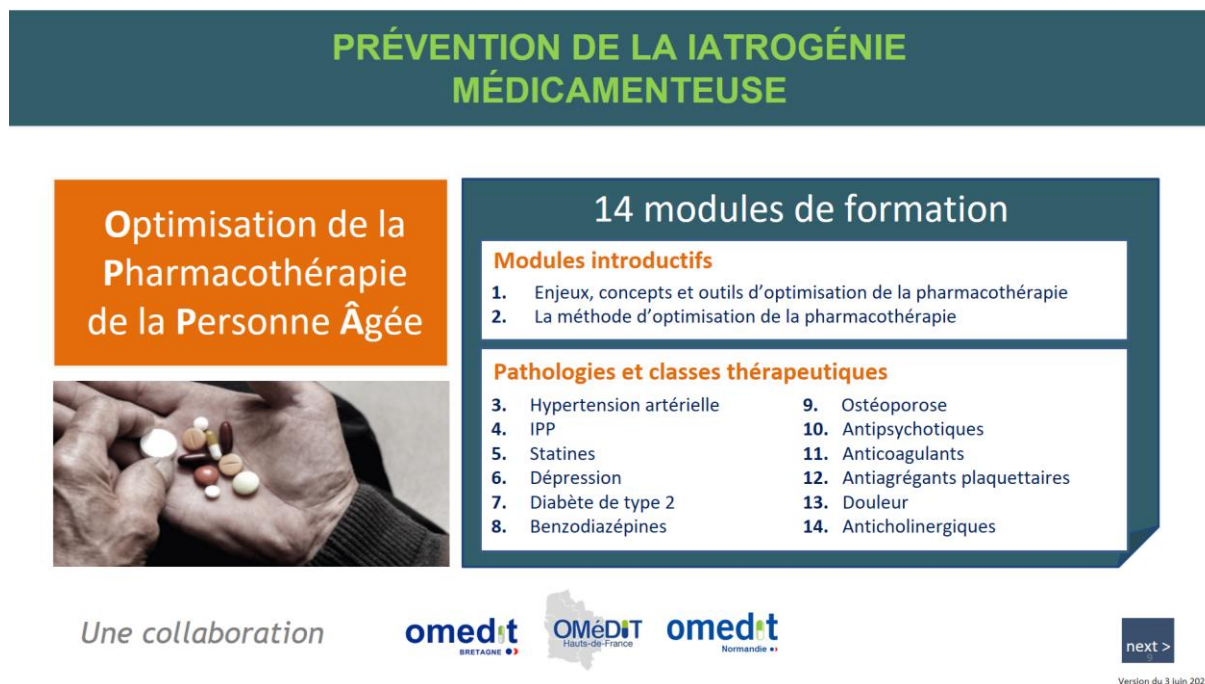
### II.2.1 Programme interrégional de formation à destination des professionnels de santé

En vue de créer des formations à destination des professionnels de santé sur l'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé, des ressources pédagogiques sont en cours d'élaboration, à partir des recommandations en vigueur de chacune des thématiques abordées lors du programme de formations pensé par les OMéDIT Bretagne, Normandie et Hauts-de-France.

C'est en partenariat que ces OMéDIT travaillent sur la **conception d'un programme interrégional de formations** à destination des médecins et pharmaciens, sur **l'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé** (50) (51) (52). Ces formations sont centrées sur l'apprentissage de la méthodologie élaborée par l'OMéDIT Normandie et l'OMéDIT Bretagne, le **plan de médication partagé**. Ce programme interrégional aborde quatorze thématiques, dont les deux premières concernent des généralités sur les enjeux et concepts en lien avec la pharmacothérapie des personnes âgées et la méthodologie d'optimisation de la pharmacothérapie des personnes âgées (figure 16). Les autres sujets traités lors des thématiques restantes, relatifs à l'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé, sont les suivants :

- L'hypertension artérielle (HTA),
- La dépression,
- Le diabète de type II,
- Les inhibiteurs de la pompe à protons,
- Les benzodiazépines et apparentés,
- Les statines,
- L'ostéoporose,

- Les antipsychotiques,
- Les anticoagulants,
- Les antiagrégants plaquettaires,
- La douleur,
- Les anticholinergiques.



**Figure 16** Programme de formation de l'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée élaboré par les OMÉDIT Bretagne, Normandie et Hauts-de-France

Au terme de ces formations, les apprenants connaissent les **recommandations de bonnes pratiques** et les **spécificités** de la prise en charge de la thématique étudiée, chez le sujet âgé. Ils savent par ailleurs établir un plan de médication partagé autour de la thématique chez le sujet âgé afin d'en optimiser les traitements médicamenteux. Enfin, les apprenants peuvent **dispenser des conseils** au patient, résident, ou aidant permettant de les impliquer dans leur propre prise en charge.



- Supports de formation élaborés par les OMéDIT Normandie, Bretagne et Hauts-de-France

Chaque module de formation est composé d'un support de formation et d'une plateforme de ressources pédagogiques (figure 17) :

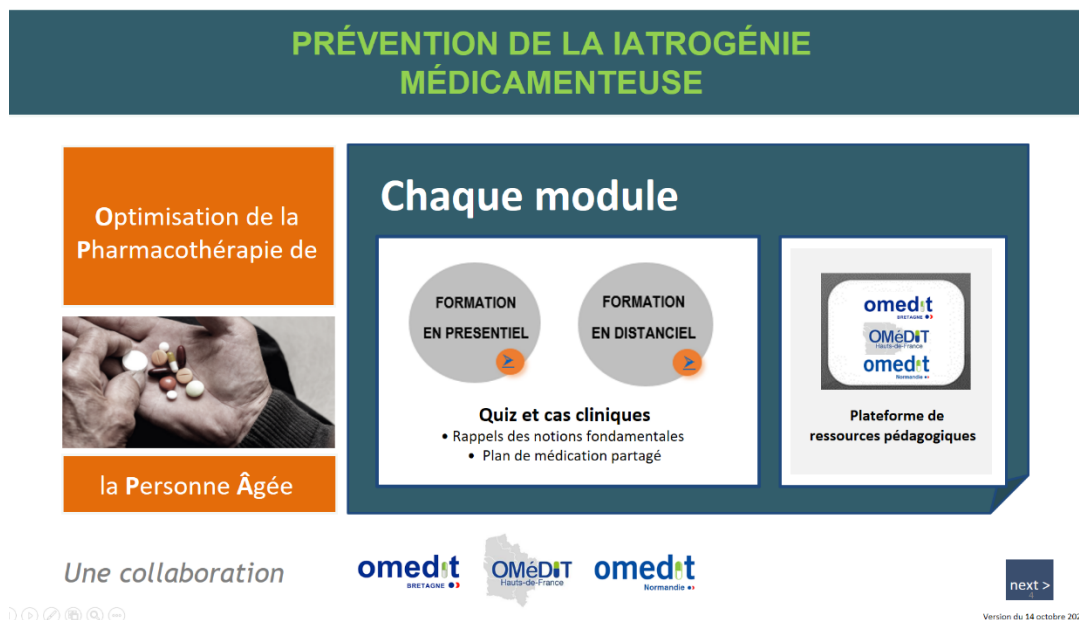


Figure 17 Composition des modules extrait du programme interrégional d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée

- **Le support de formation** scindé en deux parties avec une partie quiz et une autre basée sur un cas clinique centré sur la méthodologie commune d'optimisation de la pharmacothérapie, le PMP (figure 18) (50).

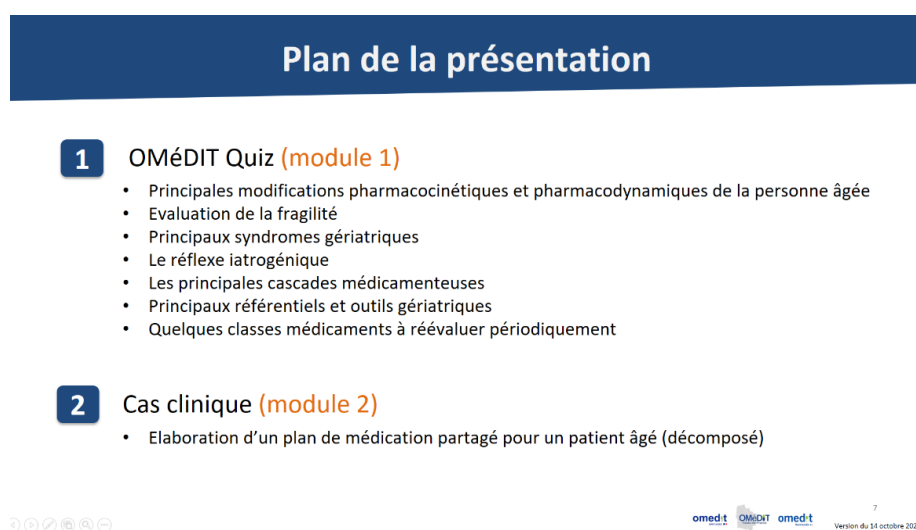
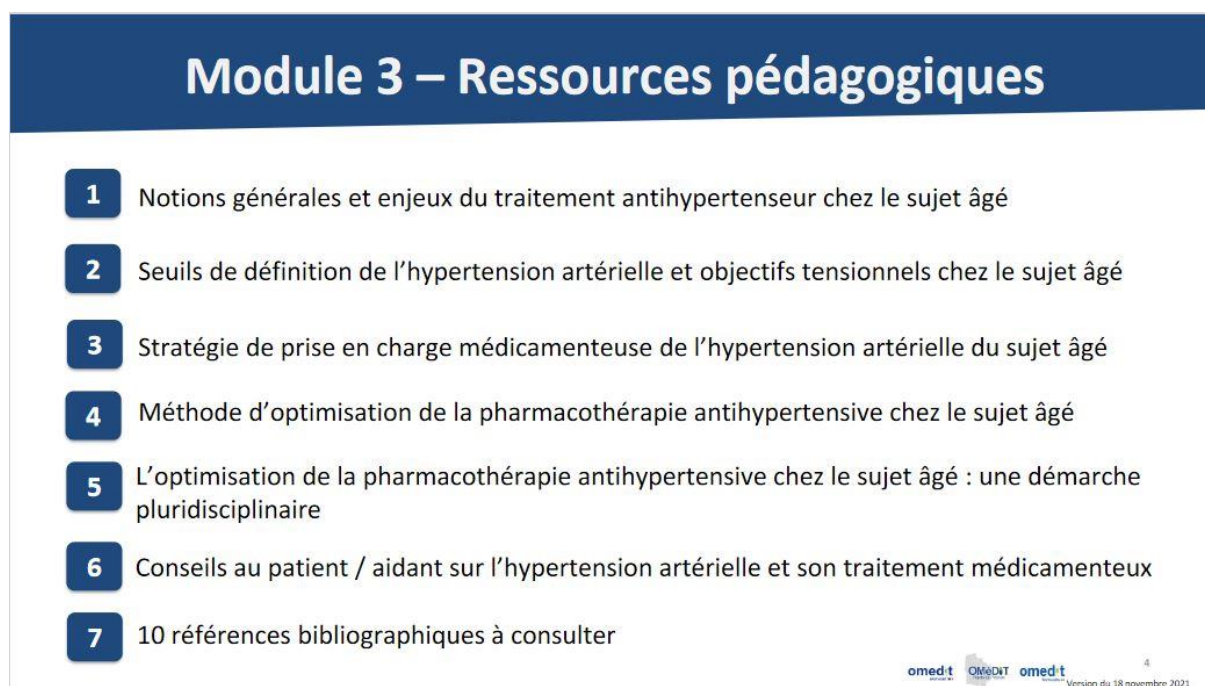


Figure 18 Exemple de plan du support des modules 1 et 2 extrait du programme interrégional d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée

- **Une plateforme de ressources pédagogiques** en ligne (plateforme eLEARNES sur le site internet de l'OMéDIT Normandie (76)) permettant d'approfondir les notions abordées au travers des quiz et cas cliniques. Ces différentes ressources pédagogiques suivent le même plan en 7 points, adapté à leur thématique :
  1. Notions générales et enjeux du traitement chez le sujet âgé ;
  2. Valeurs biologiques usuelles / Seuils de constantes chez le sujet âgé ;
  3. Stratégies de prise en charge médicamenteuse chez le sujet âgé ;
  4. Méthode d'optimisation de la pharmacothérapie chez le sujet âgé ;
  5. L'optimisation de la pharmacothérapie étudiée chez le sujet âgé : une démarche pluridisciplinaire ;
  6. Conseils au patient / aidant sur la pathologie étudiée et ses traitements médicamenteux ;
  7. 10 références bibliographiques à consulter.

Ce plan, à l'instar de la figure 19 concernant le plan du module HTA, est adapté en fonction des exigences de chacune des thématiques.



**Figure 19 Plan du module HTA extrait du programme interrégional d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée**

A ce jour, les supports des 5 premiers modules ont été élaborés et plusieurs modèles de formation sont testés en Normandie : formations en présentiel (validantes DPC (Développement

Professionnel Continu) ou non), appuis directs des équipes pluriprofessionnelles sur le terrain (sur demande) ou encore webinaires (51).

- Plusieurs modèles de formation déclinés en région

- Formations présentielles interprofessionnelles

En août 2022, seuls les modules 1 et 2 ont un programme commun de formation déposé et accepté. L'interprofessionnalité étant au cœur de la démarche abordée lors de ces formations, le public qu'elles ciblent concerne aussi bien les médecins hospitaliers et libéraux, les internes en médecine ou en pharmacie que les pharmaciens hospitaliers et officinaux. En effet, la formation proposée reprend les grands enjeux et principes généraux de l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse chez le sujet âgé, en interdisciplinarité. Elle constitue une sensibilisation des différents acteurs et favorise le lien ville hôpital autour d'une thématique commune.

A l'avenir et sur plusieurs années, les formations abordant les thématiques les plus complexes telles que l'HTA, le diabète, la dépression, l'ostéoporose ou encore les anticoagulants, seront déployées à Caen ainsi qu'à Rouen.

Chaque formation sera organisée selon le même modèle, avec :

- Une partie en e-learning

Cette première étape des formations ou étape de pré-formation, consiste en la **préparation d'un cas clinique** gravitant autour de la thématique concernée, en amont de la partie présentielle. Cette partie en e-learning, à distance, s'appuie sur les **ressources pédagogiques** nécessaires à la bonne compréhension de la thématique, réunies dans le support décrit précédemment, accessible aux apprenants sur la plateforme e-LEARNES (figure 20). Chaque participant peut préparer le cas clinique avec les informations cliniques et biologiques sur le cas dont il dispose et qui diffèrent suivant qu'il soit médecin ou pharmacien. En effet, cette disparité des données connues par les intervenants permet de se placer en situation de « vie réelle » lors de la partie présentielle de la formation et de favoriser les échanges interprofessionnels afin de résoudre le cas et d'optimiser les thérapeutiques du patient ensemble. De plus, lors de cette étape, les apprenants s'approprient la méthodologie d'élaboration d'un PMP en répondant aux questions de la trame de réponse du cas clinique.

## Module 3: Optimisation de la pharmacothérapie de l'hypertension artérielle

e-learnES / Mes activités / OMEDIT Normandie / Optimisation de la pharmacothérapie du Sujet âgé / OPPA module 3 HTA

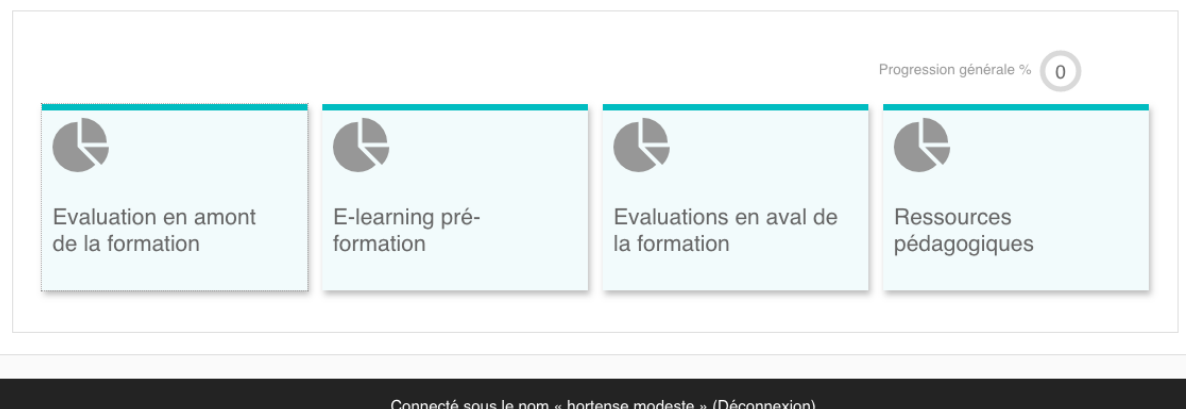


Figure 20 Contenu de la plateforme e-LEARNES pour le module 3 HTA des formations interprofessionnelles

### ○ Une partie en présentiel

La partie présentielle des formations est animée par un **trinôme gériatre expert de la thématique – pharmacien clinicien – pharmacien OMÉDIT**, et dure 4 heures. Elle se déroule en deux parties, la première basée sur des **quiz** par le biais d'une plateforme numérique et dynamique de réponses (Wooclap®) afin de favoriser l'implication des professionnels lors des formations tout en associant un aspect ludique et permettre ainsi de rappeler les **messages clés** de la thématique. La deuxième partie est centrée sur l'élaboration pas à pas d'un **plan de médication partagé** en **interdisciplinarité** et en **partenariat** avec le patient ou son aidant, autour du **cas clinique** préparé en amont lors de l'étape du e-learning.

Cette partie de la formation aborde donc plus spécifiquement la méthodologie d'optimisation de la pharmacothérapie chez la personne âgée par une approche globale structurée en 4 grandes étapes. L'ensemble de ces étapes permet la prise en compte du patient dans sa globalité, l'analyse de la pharmacothérapie par problème de santé, tout en tenant compte des considérations gériatriques. Cette séquence permet également d'initier une réflexion collective sur la mise en place d'une approche pluridisciplinaire, en intégrant la collaboration avec les professionnels intervenant dans la prise en charge médicamenteuse de la personne âgée, autour des questions suivantes : quels objectifs ? A quels moments ? Avec quels outils de communication ? Quels financements ? Pour quels patients ? Quels rôles pour chacun ? Quelles organisations ? Quelle mesure d'impact (suivi d'activité) ?

La première session de formation des modules 1 et 2 en octobre 2021, « Enjeux, concepts, outils et méthode d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée », ciblait les professionnels de santé des établissements répondant à l'AAC régional OPTIMEDOC pour les familiariser avec méthodologie régionale établie et centrée sur l'élaboration du PMP. Un questionnaire de satisfaction a été complété par les 9 apprenants inscrits à cette occasion. Leurs attentes concernaient principalement la volonté de « renforcer leurs connaissances », « s'ouvrir aux collègues de ville », « la nécessité d'optimiser la prise en charge des patients polypathologiques », « l'appropriation de la méthodologie » ou encore « le développement d'outils pour l'optimisation des prescriptions ». Sur l'ensemble des participants, 80% ont été totalement satisfaits des supports élaborés pour la formation présentielle et 20% en grande partie satisfaits. De plus, 20% ont considéré que la formation répondait totalement à leurs attentes et 80% en grande partie. Par ailleurs, 100% des apprenants ont jugé avoir acquis les connaissances suffisantes sur les enjeux, le concept et les outils de la pharmacothérapie de la personne âgée ainsi que sur la méthodologie d'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé. Enfin, les 9 participants recommandent la formation en attribuant une note comprise entre 7/10 et 10/10 et en précisant les axes d'améliorations souhaités (figure 21).

#### Points appréciés :

- **Formation en présentiel**
- **Binôme médecin pharmacien**
- **Interactions entre professionnels et avec les formateurs**

#### Points à améliorer / pistes d'amélioration :

- Lien vers les ressources à envoyer plus tôt
- Trop de quizz
- Questionnaire avant la formation qui prend du temps ; quid de le faire avant la formation en distanciel
- Préciser aux participants que les médecins et pharmaciens n'ont pas les mêmes données
- Envisager un 2<sup>ème</sup> cas clinique pour utiliser les outils présentés
- Mail :
  - Bien préciser binôme médecin/Pharmacien
  - Changer le titre pour être plus attractif et plus compréhensible en parlant de « plan de médication partagé »
- Horaires/durée :
  - Formation à la journée ?
  - Formation en soirée pour les MG : 19h-22h

**Figure 21 Bilan du questionnaire de satisfaction de formation DPC " Enjeux, concepts, outils et méthode d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée "**

La formation concernant la thématique 3, HTA, à destinations principalement des médecins et pharmaciens exerçants dans les centres hospitaliers périphériques, les SSR et les EHPAD devait avoir lieu en janvier 2022. La crise sanitaire liée à la COVID-19 a cependant empêché sa réalisation et l'a reportée ultérieurement.

- Formations par territoire et accompagnement des structures

Afin de proposer un appui direct des équipes pluriprofessionnelles dans la démarche d'optimisation des thérapeutiques du sujet âgé, l'OMéDIT Normandie a pour projet de se déplacer dans les structures telles que les établissements hospitaliers, les CPTS ou encore les EHPAD notamment afin de réunir les équipes, en interdisciplinarité, autour de différentes thématiques. Les modèles et supports de formation pourront être modulés en fonction du temps accordé entre autres et le nombre d'intervenants pourra varier également. Ce projet s'inspire du modèle breton OPPAD (Optimisation de la Pharmacothérapie de la Personne Âgée en EPHAD) dont le but est de formaliser la coopération des professionnels sur l'optimisation de la pharmacothérapie des patients âgés lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (77).

- Webinaires en région Normandie

Afin de faciliter l'accès aux formations, et dans un contexte de crise sanitaire, des sessions de webinaire ont été élaborées en Normandie. La première, abordant l'optimisation des inhibiteurs de la pompe à protons, a eu lieu le 9 février 2022. Une seconde session concernant l'optimisation des statines a vu le jour en mars 2022 et d'autres ont ainsi suivi. Ces séances sont à destination des professionnels de santé de la région Normandie. Elles suivent le même schéma d'organisation que les formations présentiels, sur un temps raccourci, avec une partie Quiz via la plateforme numérique interactive et une partie d'élaboration d'un PMP autour d'un cas clinique. Les ressources pédagogiques de la plateforme e-LEARNES étant accessibles aux apprenants.

## **II.3 Outils de sensibilisation pour les patients et leurs aidants**

Dans cette démarche d'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé et d'intégration de ce dernier dans son parcours de santé, l'OMéDIT Normandie en partenariat avec les OMéDIT Bretagne et Hauts-de-France, a créé des **fiches informatives à destination des patients et de leurs aidants**. Ces fiches abordent différentes classes médicamenteuses, leurs modalités d'instauration ou d'arrêt et visent à sensibiliser les patients au suivi médicamenteux pour les rendre acteurs de leur santé. Elles respectent chacune le même plan :

- Comment bien prendre mon traitement ?
- Pris au long cours, mon traitement peut entraîner les effets indésirables suivants ;
- Mes notes.

Certaines fiches ont d'autres catégories, notamment la fiche antihypertenseur à destination des patients contenant des informations concernant les conditions d'automesures et l'objectif tensionnel du patient.

En 2019, les fiches antihypertenseur (figures 22 et 23), antidiabétique et benzodiazépine ont été élaborées en reprenant le modèle inhibiteur de la pompe à proton de l'OMéDIT Centre Val de Loire. Actuellement, 6 fiches sont disponibles sur le site de l'OMéDIT Normandie dont la fiche statine qui vient d'être relue et validée en mai 2022 par le groupe de travail régional « optimisation des thérapeutiques du sujet âgé » (78).

### VOTRE MÉDECIN VOUS A PRESCRIT UN ANTIHYPERTENSEUR

COMMENT BIEN PRENDRE MON TRAITEMENT ?

<b>Lequel ?</b> *Liste non exhaustive <div style="border: 1px solid red; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; margin: 10px auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">?</div>	<div style="border: 1px solid #00a0e3; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">Mes médicaments:</div> <div style="display: flex; flex-wrap: wrap;"> <div style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II</div> <div style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> Bêtabloquants</div> <div style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> Diurétiques thiazidiques</div> <div style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</div> <div style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> Inhibiteurs calciques</div> <div style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> Autres</div> </div>
<b>Quand ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Je respecte la posologie prescrite et les modalités de prise!</li> <li>✓ En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée et cet oubli doit être noté dans mon carnet de suivi.</li> </ul>

**Je demande conseil à mon médecin ou mon pharmacien ou je consulte la notice de mon médicament.**

**Je me renseigne auprès de mon médecin pour intégrer un programme d'éducation thérapeutique.**

MESSAGE POUR LES AIDANTS ET/OU SOIGNANTS

- ✓ Surveillez les **signes d'hypotension orthostatique** afin d'éviter les risques de chutes.
- ✓ Redoublez de vigilance avec les **personnes âgées** notamment lors d'épisodes de diarrhées, de déshydratation, d'infection ou de forte chaleur.

**MON TRAITEMENT PEUT ENTRAÎNER LES EFFETS INDÉSIRABLES SUIVANTS :**

Toux, maux de lever, essoufflement, insomnie, maux de tête, rougeur (cou, face, poitrine), gonflement des membres inférieurs, confusion, etc.

HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE

✓ Conséquences ?

Chutes

Malaises

Vertiges

Maux de tête

Perte de connaissance

Fatigue

Ces signes peuvent se manifester lors du passage de la position allongée (ou assise) à la position debout.

✓ Comment la prévenir ?

- Éviter les levers trop rapides.
- Éviter des stations debout prolongées immobiles.
- Surélever de 15 cm la tête du lit
- Contention veineuse : chaussette ou bas
- Boire au moins un 1,5 L d'eau par jour.
- Marcher régulièrement sans forcer.
- Éviter la prise d'alcool.

En cas d'effets indésirables: ne pas arrêter ou changer de traitement de ma propre initiative sans en avoir informé le médecin ou le pharmacien.

Figure 22 Fiche instauration antihypertenseur de l'OMéDIT Normandie, recto

JE PARTICIPE ACTIVEMENT À MA PRISE EN CHARGE !

L'AUTOMESURE TENSIONNELLE

- Me former avant l'utilisation de l'appareil d'automesure tensionnelle est indispensable !
- Prendre les mesures en position assise, au repos avec l'avant bras posé sur la table.
- Effectuer 3 mesures le matin avant le petit-déjeuner et la prise de médicaments, 3 mesures avant le coucher, 3 jours de suite en espaçant les mesures de quelques minutes.
- Noter les valeurs observées dans mon carnet de suivi.

Mon objectif tensionnel:

MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

- ✓ **Pratiquer une activité physique au quotidien sans forcer:**
  - ✓ Régulière: au moins 30 minutes de marche rapide par jour, 3 fois par semaine.
  - ✓ Adaptée à mon profil.
- ✓ **Limiter la consommation d'alcool : maximum 2 verres par jour, pas tous les jours.**
- ✓ **Normalisation de l'apport sodé.**
- ✓ **Arrêt du tabac.**
- ✓ **Régime alimentaire :**
  - ✓ Aucun aliment n'est strictement interdit.
  - ✓ L'alimentation doit être variée, équilibrée et régulière.
  - ✓ Les menus doivent être composés avec des aliments de chaque groupe (eau, fruits et légumes, féculents...).

➤ Des conseils individualisés peuvent être apportés pour m'aider à modifier mes habitudes de vie !

MES NOTES

Version 1.0  
janvier 2020

Figure 23 Fiche instauration antihypertenseur de l'OMéDIT Normandie, verso

## II.4 Campagne régionale de communication

En vue de promouvoir cette démarche d'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé en région et de sensibiliser l'opinion publique à l'importance de la réévaluation médicamenteuse, l'OMéDIT Normandie a fait appel à une société de communication. Ensemble, ils ont décidé de lancer une campagne sur les réseaux sociaux à destination, d'une part, des professionnels de santé et d'autre part, des patients eux-mêmes et de leurs aidants. Par son versant grand public, l'objectif de cette campagne est de rendre le patient ou son aidant acteur majeur de sa santé. Ce projet, lancé en 2019, a pris du retard de conception en raison de la crise sanitaire liée à la COVID-19.

Trois différents supports sont élaborés en appui de cette campagne de communication :

- Affiches contenant les messages clés de la campagne « **Ma vie évolue, mon traitement aussi** », « **Pour ma santé, mon traitement est régulièrement réévalué** » ;
- « *Story board* » (scénarimage) à destination des professionnels de santé ;
- « *Story board* » à destination des patients et de leurs aidants.



- Résultats de la campagne de communication

- Affiches et visuels retenus

Plusieurs visuels ont été élaborés dont cinq ont été retenus. Ils peuvent aussi bien s'adresser au patient qu'aux aidants (figure 24) et sont également à destination des professionnels de santé.



Figure 24 Exemple d'affiches de la campagne de communication à destination des patients/aidants et professionnels de santé

- Storyboards à destination des professionnels de santé et à destination du grand public

Le premier tournage est réalisé en septembre 2021 avec une interview médecin/pharmacien sur les enjeux de la réévaluation médicamenteuse. Le groupe de travail normand n'a cependant pas validé ce premier support, jugeant qu'il ne suscitait pas suffisamment l'envie de procéder à la réévaluation médicamenteuse. Le projet a alors été modifié avec le tournage de trois scénarii faisant un focus sur une situation de réévaluation médicamenteuse et montrant ainsi la collaboration interprofessionnelle (annexe 1).

## **PARTIE III DEMARCHE SPECIFIQUE POUR LES** **ANTICOAGULANTS**

### **III.1 Contexte iatrogène des anticoagulants**

En France, 73,2% des patients traités par anticoagulants ont plus de 60 ans. Cette proportion se vérifie à l'échelle normande avec **74,0% des patients sous anticoagulants qui ont plus de 60 ans** (9). Pourtant cette population, et particulièrement les sujets âgés définis selon l'OMS comme ayant plus de 65 ans, présente un risque de fragilités majeur conduisant régulièrement à la polymédication et augmentant ainsi le **risque iatrogène**.

Parmi les sujets âgés de plus de 60 ans sous anticoagulants en France, chaque famille d'anticoagulants est consommée :

- 55,7% sont traités par anticoagulants oraux directs (53,5% en Normandie)
- 18,1% sont traités par antivitamine K (20,5% en Normandie)
- 26,2% sont traités par héparines (26,0% en Normandie).

Un des critères impératifs de la nouvelle certification est lié à la maîtrise des médicaments à risque (le critère **2.3-06 : les équipes maîtrisent l'utilisation des médicaments à risque**). Les critères "impératifs" sont spécifiquement évalués et imposent une exigence et une attente forte (79). Or, **les anticoagulants font partis des « médicaments à risque »**, ce qui implique des règles d'utilisation renforcées. Une exigence forte de maîtrise d'utilisation de ces médicaments est donc d'autant plus attendue dans le cadre de cette nouvelle certification.

Par ailleurs, les erreurs lors de la prise en charge des patients sous anticoagulants oraux font partie des « **never event** », événements qui ne devraient jamais arriver. Pourtant, aux Etats-Unis entre 2007 et 2009, deux tiers des hospitalisations dues à un effet iatrogène chez les personnes âgées de plus de 65 ans survenaient lors de surdosages en médicaments dont 33% était causé par la warfarine (80). De même qu'entre 2013 et 2014 les anticoagulants, dont la warfarine pour 85,7%, étaient les médicaments responsables de la majorité des hospitalisations dues à un effet iatrogène qui atteignaient les sujets âgés de plus de 65 ans en grande partie (81). En France, les **antithrombotiques sont la deuxième sous-classe pharmacologique la plus souvent impliquée (11,6%) dans un effet indésirable conduisant à une hospitalisation** selon l'étude IATROSTAT réalisée sur des données de 2018 (4). Parmi les antithrombotiques responsables d'effets indésirables conduisant à une hospitalisation, en plus des antiagrégants (43,6%), toutes les familles d'anticoagulants sont représentées :

- Les antivitamines K (29,6%),
- Les anticoagulants oraux directs (22,5%) répartis en inhibiteurs directs du facteur Xa et inhibiteurs directs de la thrombine,
- Les héparines (18,3%).

Dans son retour d'expérience national de 2021, la HAS précise que parmi les 37 déclarations d'EIGS au 31 décembre 2020 qui mettent en évidence des événements en lien avec les thromboses veineuses profondes (TVP) ou embolies pulmonaires (EP) post-opératoires, 54,0% résultent d'une **erreur de prescription d'anticoagulant**, qu'il s'agisse d'un défaut de prescription ou d'un retard. De plus, 30,6% des cas concernent une **population âgée de 60 à 80 ans** (82).

Par ailleurs, une étude observationnelle a montré que 47% des patients âgés hospitalisés souffraient de fibrillation atriale. Cette étude a mis en évidence l'appréhension qu'auraient certains prescripteurs à introduire des anticoagulants dans la population âgée car 37% de ces patients n'avaient pas d'anticoagulation alors qu'au moins la moitié de ces derniers ne présentait aucune contre-indication à une anticoagulothérapie. Les auteurs ont conclu que le risque ischémique ainsi que celui de saignements étaient pourtant supérieurs après un an dans cette partie de la population âgée souffrant de FA non traitée par anticoagulant (83). Une autre étude mettait en lumière les nombreuses PPI autour des anticoagulants, avec notamment des *misuse* traduites par l'absence de traitement prescrit en cas de fibrillation atriale alors que le NNT était de 27 (12).

C'est dans ce contexte que la nécessité d'**élaborer un guide sur le bon usage de l'ensemble des familles d'anticoagulants en Normandie est apparue tout en ciblant particulièrement la population âgée** compte tenu de l'augmentation du risque iatrogène (polypathologie, polymédiquée, fragilité, etc) chez cette dernière. Les données des résumés des caractéristiques (RCP) des produits ne prenant en compte les médicaments que de façon isolée, la question de la gestion de ces derniers dans des contextes de vie réelle chez le sujet âgé, souvent cachectique et polymédiqué, est un point clé de la prise en charge.

Le but de ce guide est de proposer un **outil synthétique** à destination des professionnels de santé intégrant les **notions essentielles d'utilisation des anticoagulants** ainsi qu'une **identification des situations à haut risque iatrogène ou situations pour lesquelles il n'existe**

**pas de conduite à tenir décrites** dans la littérature ou dans les recommandations des sociétés savantes.

C'est en **interprofessionnalité** que nous apportons des éléments de réponses à ces situations iatrogènes, qui ne substituent en rien à l'expertise du clinicien.

## III.2 Méthodologie

### III.2.1 Objectifs

La thématique 11 des formations interrégionales présentées dans la partie II sur l'optimisation des thérapeutiques du sujet âgé aborde les **anticoagulants**. C'est au décours des discussions sur l'élaboration de ces formations qu'en 2020, le **Dr Mounir Rhalimi** pharmacien clinicien à Gisors et Chaumont-en-Vexin, a relevé la nécessité d'un projet plus large encore concernant la thématique des anticoagulants, à savoir la **réalisation d'un guide régional** sur leur bon usage à destination des professionnels de santé. C'est alors avec l'OMÉDIT Normandie que les réflexions autour de ce travail ont été initiées. Plus spécifiquement, il a été décidé de créer un **guide identifiant les situations particulièrement iatrogènes**, autour des anticoagulants, **chez le sujet âgé** et de tenter en **interdisciplinarité** d'y apporter des éléments de réponses.

### III.2.2 Matériel et méthode

Plusieurs étapes ont permis d'aboutir à la création d'outils régionaux destinés au bon usage des anticoagulants, se focalisant particulièrement sur la population âgée (figure 25).



**Figure 25 Chronologie de l'élaboration des outils dédiés au bon usage des anticoagulants en Normandie.**

*GT : Groupe de travail*

Dans un premier temps, l'ensemble des **ressources pédagogiques** servant de base dans la conception du guide sur le bon usage des anticoagulants à destination des professionnels de santé a été élaboré. Il s'agit d'aborder les notions principales à maîtriser sur le bon usage des anticoagulants, aussi bien dans la population générale que dans la **population gériatrique**.

**L'appui des différents professionnels de santé normands** a ensuite été nécessaire pour bénéficier d'une expertise, propre à leurs différents domaines d'exercice, dans la gestion des anticoagulants. Un **groupe de travail (GT) anticoagulant régional** a alors été constitué.

Ces ressources pédagogiques ont pu ensuite être présentées au GT pluriprofessionnel normand. Des **relectures régulières des supports** ont été proposées aux membres du GT anticoagulant et **des réunions mensuelles interprofessionnelles** ont été mises en place afin de **définir le périmètre du guide** sur le bon usage des anticoagulants. Au grès des réunions du GT, les membres ont relu les différents items du guide selon leur domaine d'expertise et les modifications ont été apportées en **interdisciplinarité**.

De plus, **les situations particulièrement iatrogènes autour des anticoagulants chez la personne âgée** ont été identifiées lors des réunions avec le GT anticoagulant normand.

Une fois ces situations retenues, des **sous-groupes de travail** ont été mis en place. Ils permettent l'élaboration de **fiches** abordant plus spécifiquement chacune des situations iatrogènes identifiées tout en ciblant les domaines de compétences des différents professionnels du GT pour les adapter aux mieux aux dites situations.

En parallèle, des **posters synthétiques** sur chacune des classes d'anticoagulants sont **élaborés**. Ils sont à destination d'un affichage dans les salles de soins pour offrir ainsi un accès rapide aux informations essentielles concernant les anticoagulants pour les équipes soignantes. Leur validation est actée en interdisciplinarité avec le GT anticoagulant.

### **III.3 Outils à destination des professionnels de santé**

#### **III.3.1 Guide de bon usage des anticoagulants**

- **Prérequis : guide allégé sur le bon usage des anticoagulants**

Pour constituer le GT anticoagulant normand, une trentaine de professionnels de santé a été sollicitée en novembre 2021 : pharmaciens, médecins gériatres, médecins vasculaires, anesthésistes, hémostasiens, hématologues, centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), infirmiers, etc.

Des **réunions interprofessionnelles** mensuelles ont été mises en place en 2022. La première réunion en février a permis de **recueillir les attentes des membres du groupe de travail**. La nécessité d'aborder les situations particulièrement iatrogènes chez le sujet âgé a été confirmée.

Ces différentes réunions pluriprofessionnelles ont permis d'échanger sur l'avancement du projet et de **sélectionner** notamment les informations les plus pertinentes des ressources élaborées à privilégier dans le guide anticoagulant.

En effet, pour élaborer le guide anticoagulant, l'ensemble des informations issues des **RCP** des produits de santé ont été regroupées essentiellement sous forme de **tableaux synthétiques** ne contenant que l'essentiel des données « pratico-pratiques » sur les anticoagulants. Les notions ont été triées **par indications** et non par molécule afin de permettre la **comparaison entre les différentes classes** médicamenteuses. De plus, ce modèle organisationnel dans le tri des informations scientifiques permet d'être en adéquation avec l'utilisation du guide dans un **contexte clinique**. En parallèle, les données issues des différentes **sociétés savantes** (Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS), Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP), etc) ont été recueillies afin d'étayer le contenu du guide.

Cependant, le premier document élaboré contenait plus de 100 diapositives. Lors de la première réunion de février 2022 avec le GT anticoagulant nous avons convenu de l'importance de l'alléger pour en faciliter la lecture. Les items retenus ont permis de créer une première version du guide (annexe 2) sur le bon usage des anticoagulants, présentée lors de la seconde réunion en mars, contenant 7 grands chapitres :

### 1. **Gestion des anticoagulants selon les indications**

- a. Stratégie de prise en charge de la fibrillation atriale
- b. Stratégie de prise en charge de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire
- c. Stratégie de prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en contexte de cancer
- d. Prévention primaire des événements thromboemboliques lors d'une chirurgie programmée
- e. Autres indications

### 2. **Gestion des anticoagulants lors d'interventions programmées ou non**

- a. Conduites à tenir en cas de chirurgie programmée
- b. Conduites à tenir en cas de chirurgie non programmée

### 3. **Modalités de relais**

#### **4. Éléments à prendre en compte lors du choix de la molécule**

- a. Populations présentant des contre-indications aux AOD
- b. Populations particulières et adaptations posologiques : insuffisant rénal – sujet âgé
- c. Interactions médicamenteuses
- d. Modalités de prise et conduites à tenir en cas d'oubli

#### **5. Suivi biologique**

#### **6. Gestion clinique des saignements et risque hémorragique**

- a. Conduites à tenir en cas de surdosage en HBPM
- b. Conduites à tenir en cas de saignements sous AOD
- c. Conduites à tenir en cas de surdosage en AVK
- d. Conduites à tenir en cas d'hémorragie grave sous AVK

#### **7. Situations iatrogènes identifiées**

Il a, entre autres, été décidé de retirer du guide les items concernant :

- Le détail des différents mécanismes d'action impliqués dans les interactions médicamenteuses avec les anticoagulants,
- Les définitions notamment de la fibrillation atriale et des embolies pulmonaires,
- Les score hémorragiques HEMORRHAGES et HAS-BLED et le score thrombotique CHA2DS2-VASc,
- Les définitions du sujet âgé et de leurs fragilités,
- Les modalités d'adaptation des posologies chez le sujet en état d'obésité celles-ci n'étant pas achevées et moins représentatives de la population gériatrique,
- Les modalités d'adaptation des posologies chez le sujet cachectique en attendant de les aboutir,
- Le détail des différents outils d'adaptation chez le sujet âgé tels que les critères STOPP/STARv2, DICTIAS-Check OBCv5, etc.
- Les modalités de suivis impliquant les conseils à promouvoir auprès du patient afin d'assurer son adhésion au traitement ainsi que les fiches de bon usage qui leurs sont destinées sur les anticoagulants (84).

Cette première version du guide a été publiée en libre accès début septembre 2022 sur le site de l'OMÉDIT Normandie (85,86). Elle sera ajustée en fonction des retours des professionnels de terrain pour une prochaine version.

○ Les situations iatrogènes identifiées et spécificités du sujet âgé

Les données des 6 premiers items du guide sont essentiellement extraites des RCP des produits ou des recommandations en vigueur. Cependant, ces dernières ne sont pas toujours adaptées aux situations de vie réelle, d'autant plus chez le sujet âgé souvent polymédiqué, cachectique et fragile. C'est pourquoi la nécessité d'identifier des situations particulièrement iatrogènes chez la personne âgée est ressortie afin, dans un premier temps, **d'attirer l'attention des professionnels de santé** lorsqu'ils seront face à l'une d'entre elles et, dans un deuxième temps, d'y apporter des **éléments de réflexion et de réponses pour accompagner les professionnels dans la gestion de ces situations**. Il est toutefois important de préciser que ces discussions et décisions de prises en charges ne substituent ni aux recommandations en vigueur ni au jugement clinique de chaque praticien.

Pour identifier l'ensemble de ces situations iatrogènes, une première liste de situations à haut risque iatrogène rencontrées dans la pratique clinique quotidienne a été soumise puis l'ensemble du GT a été sollicité pour recueillir ses questionnements rencontrés également dans la pratique courante.

A l'aide notamment des situations rapportées aux CRPV (Caen et Rouen) et avec l'expertise des différents professionnels présents, plusieurs points de vigilance autour de la gestion des anticoagulants ont été identifiés et présentés lors d'une troisième réunion avec le GT anticoagulant en avril 2022.

Toutes ces situations à risques ont d'abord été listées puis regroupées par grands items (tableau 22) et se retrouvent à la fin du guide sur le bon usage des anticoagulants :

1. Quelle serait la conduite à tenir en présence d'anticoagulants et de médicaments à activités antithrombotiques cachées ?
2. Quelle serait la conduite à tenir en cas d'interactions médicamenteuses en présence d'anticoagulants ?
3. Hémorragie chez un sujet sous anticoagulants, que faire ?
4. Les modalités de suivis biologiques des anticoagulants.
5. Adaptation de l'anticoagulation à la fonction rénale.
6. Gestion des anticoagulants en orthogériatrie et relais péri-opératoires.
7. Adaptations des posologies d'anticoagulant aux poids extrêmes.
8. Cancer et anticoagulation.
9. Quelles sont les situations nécessitant une réévaluation des anticoagulants chez le sujet âgé ?



## 10. Anticoagulants et COVID-19.

## 11. Autres situations iatrogènes

**Tableau 22 Liste des situations iatrogènes chez le sujet âgé identifiées par le GT anticoagulant, issue du guide sur le bon usage des anticoagulants (85)**

<b>1</b>	<b>QUELLE SERAIT LA CONDUITE À TENIR EN PRÉSENCE D'ANTICOAGULANTS ET DE MÉDICAMENTS À ACTIVITÉS ANTITHROMBOTIQUES CACHÉES ?</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle conduite à tenir chez un patient âgé fragile traité par plusieurs antithrombotiques ?</li> <li>- Faut-il maintenir un antiagrégant plaquettaire (AAP) lors de l'instauration d'une héparine préventive du risque thromboembolique lors d'une hospitalisation ?</li> <li>- Une coprescription d'un AAP et d'un anticoagulant est-elle justifiée ?</li> <li>- Comment procéder chez un patient ayant un cumul de médicaments à activité antithrombotiques parfois cachées comme pour les thérapies ciblées ?</li> </ul>
<b>2</b>	<b>QUELLE SERAIT LA CONDUITE À TENIR EN CAS D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN PRÉSENCE D'ANTICOAGULANTS ?</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les statines associées à un AOD peuvent-elles augmenter le risque de saignement ?</li> <li>- Est-il nécessaire de minorer la posologie d'un AVK de manière anticipée lors d'une instauration d'une fluoroquinolone ?</li> <li>- Infectieux/compléments alimentaire et médicaments anticoagulants.</li> </ul>
<b>3</b>	<b>HEMORRAGIE CHEZ UN SUJET SOUS ANTICOAGULANTS, QUE FAIRE ?</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle conduite à tenir chez un patient âgé fragile sous anticoagulant lorsque son hémoglobine est inférieure à 10g/dl ?</li> <li>- Quelle conduite à tenir chez un patient ayant un choc hémorragique sous AOD ?</li> <li>- Hématome sous cutané post traumatique chez un patient âgé sous AVK sur valvulopathie mécanique avec nécessité de passage au bloc pour une mise à plat, comment procéder ?</li> <li>- Patient âgé sous AOD au long cours avec une anémie sur hémorragie digestive active, quelle conduite à tenir ?</li> <li>- Embolie pulmonaire aigue chez un sujet âgé avec hématurie active sur cancer de prostate.</li> </ul>
<b>4</b>	<b>MODALITÉS DE SUIVIS BIOLOGIQUES DES ANTICOAGULANTS, LES GRANDS PRINCIPES.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intérêt du suivi de l'activité anti-Xa qui pourrait représenter un surdosage biologique mais non clinique ?</li> <li>- Quelle est la conduite à tenir en cas de résultats de Temps de Céphaline Activée (TCA) et d'activité anti Xa divergents ?</li> <li>- Quel est le seuil des plaquettes pour qu'il y ait toujours un intérêt à l'anticoagulation ? Si &lt;60 000 ne pas anticoaguler ? &lt;50 000 ?</li> <li>- Faut-il adapter les posologies des héparines au suivi anti-Xa en cas de résultats inférieurs aux normes (0,5 - 1,5 UI/ml) ?</li> </ul>
<b>5</b>	<b>ADAPTATION DE L'ANTICOAGULATION À LA FONCTION RÉNALE.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faut-il adapter les posologies des AOD en cas d'insuffisance rénale aigüe ?</li> <li>- 15&lt;DFG &lt; 30 ml/min : préférer les AVK ou les AOD pour une instauration ?</li> <li>- Quelle est la place de la tinzaparine en cas d'IR Clcr &lt;30 ? La préférer à l'Héparine calcique en curatif ?</li> <li>- Quelle conduite à tenir pour un AOD/HBPM en présence d'un DFG borderline ?</li> <li>- IR et ACFA : posologie curative d'Héparine calcique ou enoxaparine une dose/ jour ou tinzaparine, quelle molécule privilégier ?</li> </ul>
<b>6</b>	<b>GESTION DES ANTICOAGULANTS EN ORTHOGÉRIATRIE ET RELAIS PÉRI-OPÉRATOIRES.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle conduite à tenir en post-opératoire chez un patient âgé initialement sous anticoagulants en curatif ?</li> <li>- Quel est l'objectif anti-XA en post PTH ? 0,5 ?</li> <li>- Relai préopératoire d'un patient sous AVK avec une valve mécanique pour opération avec PTH et dialysé : quelle dose d'Héparine calcique ?</li> </ul>
<b>7</b>	<b>ADAPTATIONS DES POSOLOGIES D'ANTICOAGULANT AUX POIDS EXTREMES</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle posologie en préventif ou curatif des TVP chez un patient cachectique ? (Enoxaparine 2000 UI plutôt que 4000 UI ?)</li> <li>- Quelles adaptations chez l'obèse ?</li> </ul>
<b>8</b>	<b>CANCER ET ANTICOAGULATION</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle place des AOD dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse survenant dans un contexte de cancer ?</li> </ul>
<b>9</b>	<b>QUELLES SONT LES SITUATIONS NECESSITANT UNE REEVALUATION DES ANTICOAGULANTS CHEZ LE SUJET AGE ?</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle conduite à tenir chez un patient âgé fragile traité par antithrombotique dans un contexte de fin de vie ?</li> <li>- Quand réévaluer un traitement anticoagulant chez un sujet âgé ?</li> <li>- Quand arrêter un AOD ? (Problématique des situations où l'on ne connaît pas la date d'instauration)</li> </ul>
<b>10</b>	<b>ANTICOAGULANTS ET COVID</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les nouvelles recommandations</li> </ul>
<b>11</b>	<b>AUTRES</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle est la conduite à tenir en cas de soins dentaires d'une personne âgée sous anticoagulants/AAP ?</li> <li>- CAT en cas d'anticoagulants chez un patient âgé fragile et chuteur ?</li> <li>- Troubles cognitifs et observance</li> <li>- Gestion des anticoagulants en cas d'angiopathie amyloïde cérébrale</li> <li>- Quelle conduite à tenir chez un patient âgé avec une HTA ?</li> <li>- Quelles sont les situations dans lesquelles on doit remplacer un AVK par un AOD (ex: labilité de l'INR) ?</li> <li>- STOPP/START, référentiels préconisent AAP en cas de contre-indication aux AOD et FA. Recommandations adaptées ?</li> </ul>

Pour chacune des situations, différentes problématiques étaient mises en lumière dont voici les principales :

1- Quelle serait la conduite à tenir en présence d'anticoagulants et de médicaments à activités antithrombotiques cachées ?

Il n'est pas rare d'observer sur une même ordonnance la présence de médicaments aux propriétés anticoagulantes ou antiagrégantes en plus des anticoagulants prescrits. Or tous ces médicaments ne sont pas toujours identifiés comme tel par les prescripteurs ce qui peut conduire à un risque hémorragique sur-rajouté qui ne bénéficierait pas de la vigilance spécifique bien que nécessaire. C'est le cas par exemple des **inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine** dont le mécanisme d'action induit une déplétion en sérotonine conduisant ainsi à une perturbation de l'hémostase par diminution de l'agrégation plaquettaire et augmente donc le risque d'hémorragie digestive. De même pour les **thérapies ciblées**, l'**ibrutinib** par exemple peut conduire à une augmentation du risque hémorragique par ses propriétés antiagrégantes. Ce risque est d'autant plus à craindre que lorsque ce médicament est co-prescrit avec un anticoagulant (87). Que doit-on faire si l'anticoagulation s'avérait indispensable ainsi que ce traitement par thérapie ciblée ?

De même que la prescription simultanée de deux antithrombotiques, un **antiagrégant plaquettaire** (AAP) et un anticoagulant interroge parfois quant aux indications ciblées. S'agit-il parfois d'une introduction d'anticoagulant devant une situation clinique nouvelle le justifiant, chez un patient déjà traité par antiagrégant sans réévaluation des indications de chacun des traitements ? Y a-t-il une réelle volonté de maintenir ces deux familles médicamenteuses chez le patient que l'on traite ? Cette association permettrait-elle de couvrir à la fois le réseau artériel grâce à l'AAP ainsi que le veineux par l'anticoagulant ? Certaines indications justifient en effet la présence de ces deux traitements sur une ordonnance mais elles ne représentent pas la majorité des situations cliniques rencontrées sur le terrain.

2- Quelle serait la conduite à tenir en cas d'interactions médicamenteuses en présence d'anticoagulants ?

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses entre les anticoagulants et bien d'autres molécules. Certes, les AOD présentent un risque d'interactions moindre comparé aux AVK mais il est impossible d'exclure ce risque pour autant pour cette classe d'anticoagulant lors de leur instauration ou lors d'instauration d'autres traitements chez un patient anticoagulé. Il est donc essentiel de maîtriser ce risque et d'avoir le réflexe de s'interroger sur les éventuelles

interactions médicamenteuses en présence d'anticoagulant. En effet, la crise sanitaire que nous vivons actuellement en témoigne avec l'apparition de nouvelles molécules et de nouveaux traitements tels que le Paxlovid® contenant du ritonavir et contre-indiquant ainsi la co-prescription d'AOD. S'agissant d'un traitement épisodique il suffirait de « switcher » pendant sa durée l'AOD par une héparine. Mais qu'en est-il lorsqu'un traitement instauré au long cours présente des interactions avec l'anticoagulant déjà en place et vice versa ?

Par ailleurs, les interactions médicamenteuses entre anticoagulants et anti-infectieux sont nombreuses. Comment doit-on les appréhender ? Est-il nécessaire de minorer la posologie d'un AVK de manière anticipée lors d'une instauration d'une fluoroquinolone ? Quelle devrait-être notre conduite à tenir en cas d'instauration de rifampicine chez un patient anticoagulé par AOD alors que cette molécule est « déconseillée » avec cette classe ?

En outre, une fois le risque d'interaction médicamenteuse identifié, peut-on en prédire l'impact clinique pour autant (88) ?

### 3- Hémorragie chez un sujet sous anticoagulants, que faire ?

La balance bénéfice/ risque n'est pas toujours évidente à départager devant certaines situations cliniques. Que doit-on faire lorsqu'un patient, traité de façon curative par anticoagulant présente dans son tableau biologique une **diminution franche de son hémoglobine** inférieure à 10 g/dl ? De même que lorsque l'on constate un saignement actif, digestif, chez un patient sous anticoagulant introduit pour traiter une embolie pulmonaire récente par exemple, quelle serait la conduite à tenir recommandée ?

Par ailleurs, c'est au décours des conversations avec les médecins hémostasiens de notre région que la nécessité d'aborder, aussi bien dans le guide anticoagulant que dans une fiche dédiée de situation à haut risque iatrogène, la **gestion des hémorragies sous AOD** notamment a été mise en exergue. Lorsqu'un patient, traité par AVK présente un choc hémorragique, il est recommandé de lui administrer des **concentrés de complexe prothrombinique** non activé CCP (Octaplex®, Kanokad®, Confidex®). Cependant, qu'en est-il pour un patient présentant un choc hémorragique sous AOD ? Les CCP n'ayant pas l'AMM dans cette indication, existe-il d'autres alternatives ? Des sociétés savantes recommandent l'utilisation du concentré de complexe prothrombinique activé FEIBA® (*factor eight inhibitor bypassing activity*) en cas d'hémorragie sous AOD (89). Cependant, il s'agit d'un agent contenant des fractions activées de la coagulation, représentant ainsi un haut potentiel prothrombotique. Son indication est-elle réellement adaptée chez des patients sous anticoagulants ? Le CCP serait-il le plus adapté pour

exercer une réversion en cas d'hémorragie sous AOD ? Qu'en est-il en cas de saignements cataclysmiques ?

#### 4- Les modalités de suivis biologiques des anticoagulants

Alors que les RCP définissent les modalités de surveillances biologiques des héparines, les confusions persistent en pratique. A quel moment doit-on prélever le patient pour mesurer l'activité anti-Xa de son plasma lorsqu'il est traité par une HBPM ? Après la deuxième injection ? Après la troisième injection ? Lorsqu'un patient est traité par une HNF, doit-on mesurer l'activité anti-Xa ou plutôt le temps de céphaline activée (TCA) ? Quelle interprétation doit-on avoir en cas de mesures simultanées de l'activité anti-Xa et du TCA et de résultats divergents ? Doit-on adapter la posologie d'une héparine en cas de résultat de l'activité anti-Xa inférieur aux normes établies ou s'agit-il seulement d'un test permettant de vérifier l'innocuité du traitement ? Existe-il un seuil minimal de plaquettes avant de pouvoir instaurer une anticoagulothérapie ?

#### 5- Adaptation de l'anticoagulation à la fonction rénale

Les patients gériatriques hospitalisés présentent régulièrement un tableau clinique aigu avec la présence d'une insuffisance rénale aiguë. S'agit-il d'une indication pour adapter les posologies d'une anticoagulation curative habituelle ?

Par ailleurs, chez le sujet âgé, y-a-t-il une héparine curative type HBPM à privilégier ? De même que dans cette population, est-il plus adapté d'instaurer une héparine non fractionnée (HNF) en cas d'indication à une anticoagulation curative et d'une insuffisance rénale ou la difficulté d'équilibrage d'une telle héparine justifie-t-elle de lui préférer une HBPM adaptée à la fonction rénale ?

En outre, il est de plus en plus rare d'instaurer un AVK en cas de découverte de fibrillation atriale non valvulaire plutôt qu'un AOD. Cependant, en cas de fonction rénale dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) de base est compris entre 15 et 30 ml/min, quelle classe d'anticoagulant est-il recommandé d'instaurer au long cours ?

#### 6- Gestion des anticoagulants en orthogériatrie et relai péri-opératoires.

Les recommandations actuelles, en 2022, concernant la reprise d'une anticoagulation curative post-opératoire en cas de chirurgie orthopédique programmée indiquent que les AOD sont à reprendre 24 à 72 heures après l'opération une fois que « l'hémostase adaptée » est obtenue (90). Or, en pratique cela n'est pas applicable devant la balance bénéfice/risque défavorable à

une reprise précoce d'une anticoagulation curative. En effet, ces chirurgies doivent régulièrement être reprises et empêchent de réintroduire une anticoagulation curative par AVK trop rapidement en post-chirurgie car celle-ci impliquerait de devoir attendre de trop longs délais pour qu'un INR adapté soit obtenu et permettre ainsi de réopérer le patient. De plus, une réintroduction d'anticoagulation curative, par anticoagulants oraux ou par héparines, pourrait entraîner des saignements qui conduiraient à un risque microbiologique trop important. La balance bénéfice/risque serait donc défavorable à la reprise de l'anticoagulation curative rapide pour ce genre de chirurgie. Différents schémas sont réalisés en pratique courante avec notamment le maintien d'une anticoagulation aux posologies préventives allant parfois jusqu'à trois semaines en post-opératoire avant de réintroduire l'anticoagulant habituel aux posologies curatives (91) (92) (93).

#### 7- Adaptations des posologies d'anticoagulants aux poids extrêmes.

Les posologies d'anticoagulation curative chez un patient présentant un poids extrême sont-elles à adapter ? En prévention du risque thrombo-embolique veineux, la posologie de 2000 UI (unités internationales) d'enoxaparine chez un patient cachectique est-elle adaptée ou représente-elle un effet placebo comme le suggèrent certaines études (94) ?

#### 8- Quelle est la place des AOD dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse survenant dans un contexte de cancer ?

A ce jour, seules certaines héparines sont indiquées, d'après leur autorisation de mise sur le marché (AMM), dans la prise en charge des TVP et EP en cas de cancer actif. De même dans la prévention du risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) en cas de chirurgie d'un patient atteint de cancer. Or, qu'est-il adapté de faire lorsque l'on découvre un contexte de cancer chez un patient déjà traité par anticoagulation orale curative pour traiter une fibrillation atriale ? Doit-on switcher son anticoagulant oral vers une héparine ayant l'AMM dans la prise en charge de la MTEV ou est-il préférable de maintenir son anticoagulant habituel et ne pas lui imposer des injections plus contraignantes (hormis l'hypothèse d'interactions médicamenteuses en cas d'instauration d'un traitement cytotoxique par exemple) ?

#### 9- Quelles sont les situations nécessitant une réévaluation des anticoagulants chez le sujet âgé ?

Comme tout traitement, une réévaluation des anticoagulants est nécessaire. Cependant, quand est-il recommandé de procéder à cette dernière ? Y a-t-il des éléments déclenchants qui

justifieraient de réévaluer un traitement anticoagulant tels que le constat de chutes à répétitions chez un patient anticoagulé ? Ou encore, est-il nécessaire de maintenir un traitement curatif d'anticoagulant dans un contexte de fin de vie ? De plus, comment fait-on pour réévaluer un traitement anticoagulant instauré dans un contexte vraisemblablement d'embolie pulmonaire si nous n'avons pas de date de début de traitement ?

#### 10- Anticoagulation et COVID-19.

Dans ce contexte de crise sanitaire, nous devons nous interroger sur la place de l'anticoagulation chez un patient atteint de COVID-19. Quelles sont les nouvelles recommandations ? A quoi doit-on être particulièrement vigilant ?

#### 11- Autres situations iatrogènes.

Bien d'autres questions existent concernant la bonne gestion des anticoagulants et particulièrement chez la personne âgée dont certaines ont été posées par les membres du GT régional anticoagulant :

- Soins dentaires d'une personne âgée sous anticoagulants, que faire ?
- Anticoagulation d'un patient âgé fragile et chuteur, que faire ?
- Quelle est la conduite à tenir en cas de troubles cognitifs et observance ?
- Quelle est la gestion des anticoagulants en cas d'angiopathie amyloïde cérébrale ?
- Quelle est la conduite à tenir concernant les anticoagulants chez un patient âgé présentant une HTA ?
- Quelles sont les situations dans lesquelles nous devons remplacer un AVK par un AOD ?
- STOPP/START, ce référentiel préconise de privilégier un antiagrégant plaquettaire en cas de contre-indication aux AOD en présence de fibrillation atriale. Cette recommandation est-elle adaptée ?

#### ○ Fiches sur les situations à haut risque iatrogène chez le sujet âgé

Il a été décidé de décliner ces situations à risque iatrogène sous forme de fiches, illustrées par exemple par un cas clinique, et d'y aborder une situation à haut risque iatrogène autour des anticoagulants.

Le premier sous-groupe du GT anticoagulant a été constitué pour la première fois le 20 juin 2022. Il est dédié à la rédaction d'une fiche abordant la **gestion du cumul de médicaments aux propriétés antithrombotiques cachées ou en cas d'interactions médicamenteuses avec**

**les anticoagulants.** Il est constitué de deux pharmaciens cliniciens, Mounir Rhalimi et Louise Mallet (pharmacienne au Centre universitaire de santé McGill et professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, désormais à la retraite), d'un pharmacien de l'OMÉDIT et d'une interne en pharmacie hospitalière. Lors de la première visioconférence, les recherches bibliographiques nécessaires ont été identifiées et attribuées entre les membres du sous-groupe, et la conception de la structure de la fiche à venir a été initiée. Une seconde réunion le 30 juin 2022 a permis d'échanger les résultats des différentes recherches et de continuer les réflexions autour de la conception de ce support, toujours en cours d'élaboration.

### **III.3.2 Posters « Anticoagulants : les incontournables » à destination des salles de soins**

En parallèle de l'élaboration de ces fiches sur les situations à haut risque iatrogène chez le sujet âgé, des supports à destination de l'affichage en salle de soin ont été créés, rappelant les notions pratiques et utiles à connaître, aussi bien pour la prescription que pour l'administration, de chaque classe d'anticoagulants. Ces posters peuvent donc servir de **supports de rappels pour les prescripteurs comme pour les infirmiers diplômés d'État (IDE)**.

Les mêmes grands items, triés par indication, sont contenus dans ces posters avec des adaptations suivant les différentes classes d'anticoagulants abordées : posologies et leurs adaptations, durée de traitement, modalités de prise, conduites à tenir en cas d'oubli, interactions majeures, surveillance biologique et gestion des hémorragies.

Le premier poster élaboré concerne les AVK (annexe 3), il contient également 2 items spécifiques : la gestion des surdosages en AVK et les schémas d'instauration de la warfarine suivant si les sujets sont âgés de plus ou moins de 70 ans (95) (96) (97).

**Le poster AVK** comporte donc les informations suivantes pour chacune des trois molécules de cette classe (fluindione, warfarine, acénocoumarol) :

- Les posologies et adaptations ainsi que les durées de traitement suivant les indications spécifiées dans l'AMM ;
- Les modalités de prise ;
- Les conduites à tenir en cas d'oubli ;
- Les interactions ;
- La surveillance biologique ;
- La gestion des hémorragies ;
- La gestion des surdosages ;
- Les modalités d'instauration de la warfarine Coumadine® chez le sujet âgé.

Ce poster AVK a été présenté puis validé par le GT anticoagulant normand en mai 2022. Il est désormais publié sur le site de l'OMÉDIT (85) (86) et pourra évoluer dans d'autres versions ultérieures.



## DISCUSSION ET PERSPECTIVES

### ○ Discussion

Pour concevoir ce guide sur le bon usage des anticoagulants avec les spécificités d'adaptations dans la population âgée, plusieurs étapes ont été menées.

L'ensemble des références bibliographiques nécessaires à sa conception ont été consultées pour établir dans un premier temps les ressources pédagogiques lui servant de support. Celles-ci étant structurées de manière synthétique pour offrir une lecture rapide et claire aux professionnels de santé, triées pour être adaptées au mieux à l'utilisation du guide dans un contexte clinique. En effet, les notions principales concernant les anticoagulants sont essentiellement organisées par pathologies traitées et réunies dans des tableaux permettant la comparaison des informations. Une fois les notions les plus pertinentes sélectionnées avec le groupe de travail anticoagulant normand, alors mis en place, la première version du guide a été conçue. Au fur et à mesure des réunions mensuelles pluridisciplinaires du GT anticoagulant, des ajustements ont été apportés aux informations contenues dans le guide.

La nécessité d'aborder spécifiquement les situations à haut risque iatrogène a été confirmée lors des réunions du GT et la volonté de réaliser des fiches synthétiques abordant les thèmes identifiés a été évoquée. Avant cela, en concertation avec les membres du GT, la liste de ces différentes situations a été établie en interprofessionnalité. Les raisons pour lesquelles ces situations étaient identifiées comme à haut risque de iatrogénie ont été détaillées pour mettre en lumière ensuite les points de vigilance au sein des fiches à concevoir.

Pour procéder à l'élaboration des fiches abordant les situations iatrogènes identifiées, des thématiques prioritaires ont été sélectionnées en collaboration :

- Conduites à tenir en présence d'anticoagulants et de médicaments à activités antithrombotiques cachées ou en cas d'interactions médicamenteuses regroupées dans une même fiche ;
- Gestion des anticoagulants en orthogériatrie et relai péri-opératoires ;
- Les adaptations de l'anticoagulation à la fonction rénale ;
- Les modalités de suivis biologiques des anticoagulants ;
- La gestion des hémorragies chez un sujet sous anticoagulants.

Au grès des discussions lors des réunions des sous-groupes déjà mis en place, notamment avec les hémostasiens de notre région, des éléments de réponses ont été apportés concernant les modalités de suivis biologiques des anticoagulants, la gestion des hémorragies ou encore les molécules à privilégier chez le sujet âgé insuffisant rénal.

- Suivi biologique des anticoagulants

En effet, pour le suivi biologique des anticoagulants et plus précisément des **HNF**, selon les experts du groupe de travail normand, beaucoup de centres hospitaliers ont encore dans leur protocole de surveillance la mesure du TCA pour cette classe médicamenteuse alors que la mesure de l'activité anti-Xa serait plus adaptée. En cas de divergence dans les résultats de ces deux tests, c'est la mesure de l'activité anti-Xa qui serait à prendre en compte. Par ailleurs, le RCP du dabigatran précise que la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile pour déceler une exposition excessive au dabigatran. Le temps de thrombine (TT) dilué supérieur à 67 ng/mL ou le TCA supérieur à 1,3 fois la limite supérieure de la normale peuvent être associés à un risque accru de saignement chez les patients adultes. Les hémostasiens de notre région précisent qu'en pratique il n'est pas possible de se baser sur ce genre de données appuyées sur la pharmacocinétique dans la mesure où il faudrait connaître l'heure exacte de la dernière prise de dabigatran ainsi que la posologie exacte pour pouvoir procéder à un calcul d'élimination selon les études de pharmacocinétique. Or ces informations ne sont quasiment jamais connues précisément. Pour évaluer si un patient est susceptible de présenter un sur-risque hémorragique, les hémostasiens suggérèrent de se baser sur la mesure du **TT dilué fait avec un étalon spécifique dabigatran**. Trois tranches de valeurs résiduelles de dabigatran sont alors interprétables. En présence d'une valeur de **TT dilué < 30 ng/mL** : absence de dabigatran, **TT dilué (30 – 400) ng/mL** : présence significative de dabigatran et enfin **TT dilué > 400 ng/mL** : surdosage en dabigatran. En effet, le dabigatran étant une molécule à **marge thérapeutique large**, aucun suivi biologique aussi fin qu'avec une HNF ou un AVK n'est possible. Pour l'apixaban ou le rivaroxaban, des tests quantitatifs calibrés sur une activité anti-Xa peuvent être utiles en cas de surdosage ou opération urgente. A noter que pour **les AOD modifient les résultats du bilan d'hémostase sans corrélation avec la concentration**, aucun bilan d'hémostase n'est donc recommandé en dehors d'un contexte de chirurgie urgente ou de saignements significatifs.

Toujours au sujet du suivi biologique, en ce qui concerne l'existence d'un **seuil minimal de plaquette pour poursuivre une anticoagulation**, le guide pratique de l'EHRA de 2021 sur l'utilisation des anticoagulants oraux non vitamine K chez les patients en fibrillation atriale

précise qu'en cas de **thrombocytopénie inférieure à 20 Giga/L**, il existe une **contre-indication absolue** à l'utilisation des AOD, en accord avec les guidelines pour le diagnostic et la gestion des FA de 2020 émises par l'ESC (*European Society of Cardiology*) (33)(98). Pour des taux plaquettaires entre **20 et 50 Giga/L** une **réduction de dose** est nécessaire, et enfin, **au-dessus de 50 Giga/L** l'utilisation **prudente** est possible (figure 26).

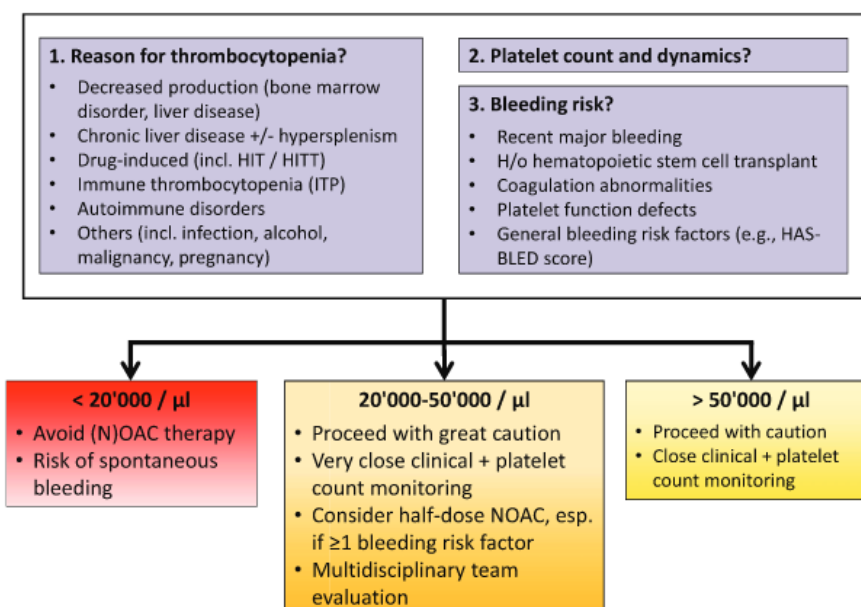


Figure 26 Conduite à tenir en cas de thrombocytopénie et AOD extrait du « *Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K* », EHRA 2021

Par ailleurs, il est fréquent d'observer dans la pratique quotidienne des adaptations posologiques des **HBPM** aux résultats d'activité anti-Xa alors que ces adaptations ne sont recommandées **que lorsqu'il y a un risque d'accumulation du produit**. En effet, si la posologie est adaptée au poids du patient et à l'indication ciblée il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie de manière empirique pour l'adapter et obtenir une activité anti-Xa au-dessus d'une norme inférieure. Il faudrait éventuellement repeser le patient pour vérifier que des œdèmes par exemple n'auraient pas modifié le poids du patient et adapter alors la posologie de l'HBPM mais pas sur le simple résultat isolé de l'activité anti-Xa. Ceci contrairement aux **HNF dont les posologies sont à adapter à l'activité anti-Xa**. L'élimination des **HNF au niveau du système réticulo-endothélial étant extrêmement fluctuante** suivant le patient et son évolution clinique, il est primordial d'effectuer **un suivi quotidien et d'adapter les doses d'HNF curatives en conséquence**.

- Gestion des hémorragies sous AOD

Par ailleurs, concernant la **gestion des hémorragies sous AOD**, le groupe de travail normand propose de **ne pas utiliser le FEIBA® en première intention** s'agissant d'un agent procoagulant concentré présentant ainsi trop de risques prothrombotiques chez le sujet traité par AOD, déjà à risque thrombotique de fait. D'autant que les premières réversions sous FEIBA® ont été compliquées d'évènements prothrombotiques (99) (100). L'utilisation du FEIBA® est donc recommandée **en dernier recours** après inefficacité manifeste du CCP et hémorragie réfractaire à ces derniers. La demi-vie de l'éptacog alfa (NovoSeven®), facteur activé de coagulation VIIa recombinant, étant courte, le groupe de travail propose de privilégier ce traitement en cas de saignements cataclysmiques sous AOD (101).

- Choix d'une héparine en cas de fonction rénale altérée chez le sujet âgé

D'autres parts, pour **choisir entre les différentes héparines en cas de fonction rénale altérée chez le sujet âgé**, des éléments de réponses ont été apportés par le sous-groupe de travail normand. Pour les HNF, leur élimination au niveau du système réticulo-endothélial, rend leur équilibre très difficile. La tinzaparine quant à elle ne présente pas d'accumulation rénale, pour des clairances de la créatinine supérieures à 20 ml/min, elle se comporte comme une « HNF like » sans élimination au niveau rénal (102). Il est donc intéressant d'**utiliser la tinzaparine en cas de Clcr > 20 ml/min** et d'effectuer une surveillance de l'activité anti-Xa pour vérifier l'absence d'accumulation du produit. Pour des fonctions rénales dont la **Clcr est comprise entre 15 et 30 ml/min, des posologies d'enoxaparine adaptées à la fonction rénale**, à savoir une demi-dose curative en une injection, sont possibles. En pratique, les injections d'enoxaparine étant douloureuses avec une sensation de brûlure ressentie par les patients, la tinzaparine est préférée dès que cela est envisageable en cas de traitement au long cours. En résumé, **en cas d'insuffisance rénale et d'indication curative à une anticoagulation, autant que possible, les HBPM adaptées à la clairance rénale (tinzaparine ou enoxaparine) sont à préférer aux HNF** qui, par ailleurs, sont plus à risque de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et compliquées à équilibrer. Ceci en dehors de contexte anesthésique où l'héparine sodique en intraveineux à la seringue électrique est souvent privilégiée pour permettre une réversion rapide en cas de besoin de chirurgie immédiate.

- Cumul de médicaments à activités antithrombotiques et interactions médicamenteuses

Il n'est pas recommandé de cumuler les médicaments à activité anticoagulantes et notamment la prescription d'AAP et d'anticoagulants. Cependant, dans le cas d'indications spécifiques comme la présence d'un syndrome coronarien aigu (SCA) ou la pose d'un stent, une association AAP et anticoagulant est justifiée pour une durée déterminée et maximale de 12 mois selon le consensus de la SFGG et de la Société française de Cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé de 2013 (103). Par ailleurs, concernant l'association AOD et traitement anti-tumoral, il existe peu d'effet attendu de l'AOD sur le traitement antitumoral selon l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS) (104). En revanche, toujours selon cette association, le risque d'interaction de l'anti-tumoral sur l'AOD est présent bien qu'il existe peu de données cliniques disponibles. L'AFSOS recommande de réaliser une **consultation pharmaceutique** avant d'instaurer une association AOD-anti-tumoral pour évaluer le risque d'interaction médicamenteuse avec la thérapeutique du patient. Elle propose une liste non exhaustive de molécules présentant des risques d'interactions avec les AOD (tableau 23). De plus, en cas de facteur de risque hémorragique rajouté et de modification de l'exposition à l'AOD tels que rencontrés dans des populations particulières (**la population âgée**, les poids extrêmes, l'altération de la fonction rénale, la polymédication, etc), l'AFSOS recommande une décision en **réunion de concertation pluridisciplinaire** pour valider ou non l'instauration d'un AOD plutôt qu'une HBPM. En cas de manque de données, il est alors préférable dans cette population de favoriser une alternative à l'AOD.

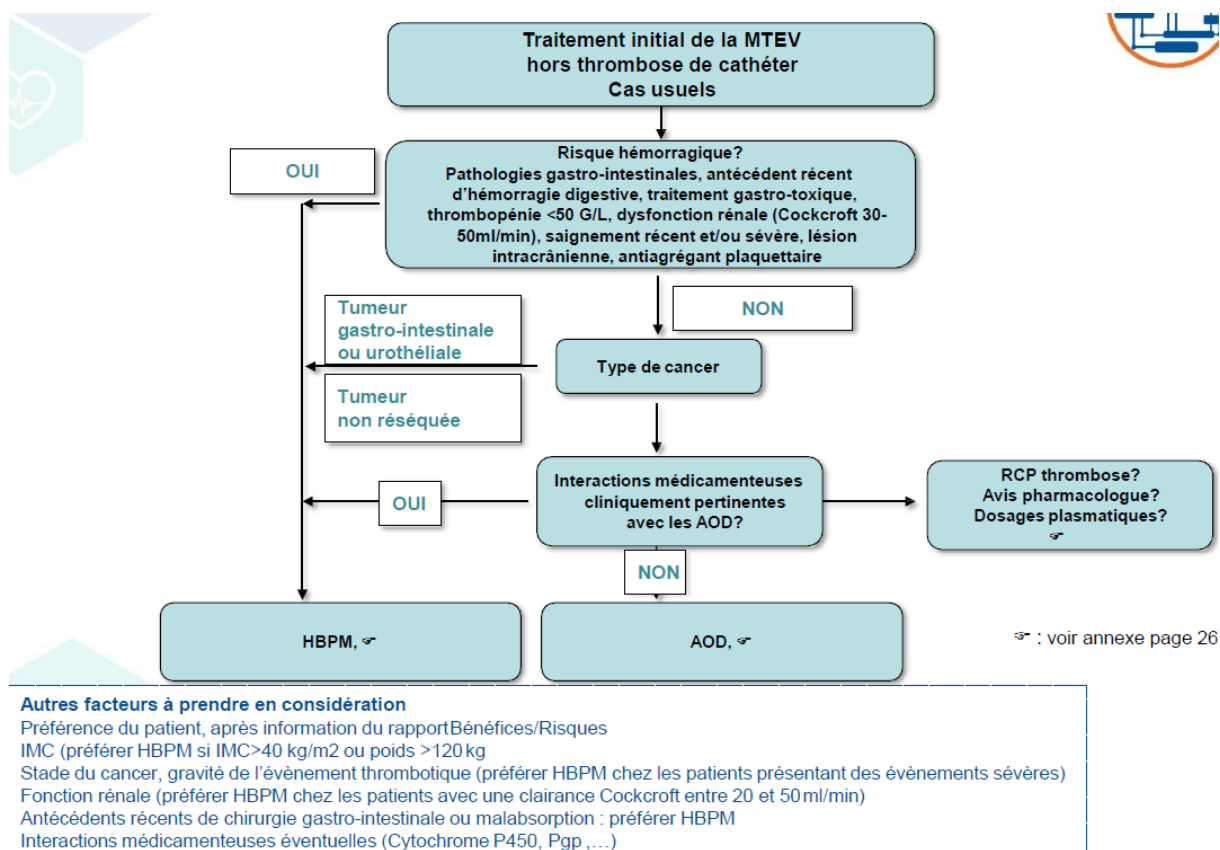
Tableau 23 Interaction entre les AOD et les anti-tumoraux selon l'AFSOS

Associations non recommandées	Interactions à prendre en compte
Ibrutinib : interaction pharmacodynamique (risque de saignement)	Imatinib, nilotinib, panobinostat, ponatinib, venetoclax, ruxolitinib
Apalutamide, enzalutamide	Cobimetinib, Dabrafenib, trametinib, vemurafenib
Tucatinib	Imatinib, ifosfamide
Idelalisib, dasatinib	Lapatinib, Neratinib, ribociclib, alpelisib, tamoxifene
Mitotane	Niraparib, Rucaparib
	Cabozantinib, abiraterone, sunitinib, temsirolimus, Tivozanib
	Regorafenib, sorafenib, ramucirumab, encorafenib,
	Brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib, entrectinib,
	Larotrectinib
	Ipilimumab,
	Trastuzumab-emtansine

Sources :  
[www.drugs.com](http://www.drugs.com)  
<https://cancer-druginteractions.org>  
 Ehra guidelines  
 Bellesoeur et al

- Anticoagulants et maladie thromboembolique veineuse en cas de cancer

Après l’initiation de ce projet, en juin 2022 la commission de la transparence de la HAS a en partie répondu à la question de l’item 7 concernant la place des anticoagulants oraux directs dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse survenant dans un contexte de cancer en plaçant **l’apixaban (Eliquis®) en première intention dans le traitement des TVP et EP ainsi que dans la prévention de leurs récides chez les patients ayant un cancer actif** bien que cette molécule n’ait pas l’AMM dans cette indication. L’AFSOS plaçait déjà en 2021 les AOD dans l’arsenal thérapeutique de la prise en charge de la MTEV en contexte oncologique (figure 27). Cependant, il est important de souligner que selon l’étude CARAVAGGIO, le risque de récides d’événements thromboemboliques veineux était majoré dans la population âgée de plus de 75 ans traitée par AOD versus daltéparine (105).



**Figure 27 Prise en charge de la MTEV en cas de cancer, extrait des référentiels en soins oncologiques de support, version 2021**

- Autres situations iatrogènes identifiées

D'autres parts, concernant la **conduite à tenir en cas de traitement par AOD chez un patient âgé fragile et chuteur** des éléments de réponses s'accordent pour ne pas contre-indiquer l'usage de ces molécules dans le cas de simples chutes isolées. Il faudrait en effet plus de 295 chutes par an pour que cela représente une contre-indication aux AVK chez un patient âgé en FA par exemple (106). De plus, les patients présentant un haut risque de chutes ont également un très haut risque d'AVC rendant la balance bénéfice risque en faveur de l'anticoagulation en cas de FA. Selon les différentes études actuelles, il n'existe pas de corrélation entre des saignements intracrâniens et un traitement par anticoagulant chez un patient chuteur (107)(108). Il est cependant impératif de rechercher les causes des chutes et d'évaluer les facteurs de risques de chutes (109). En revanche, selon Alexander S. Chiu et al., les patients sous anticoagulation avec des chutes répétées n'ont pas de taux accru de blessure hémorragique certes, mais présentent des taux significativement plus élevés de décès par blessure hémorragique (110). Enfin, le guide pratique sur l'utilisation des AOD en cas de FA émis par l'EHRA en 2021 confirme l'intérêt de traiter un patient âgé atteint de FA par l'utilisation d'AOD mais invite

cependant à la prudence et à l'exploration des facteurs de risque hémorragique dans cette population âgée (33).

Les fiches abordant les situations à haut potentiel iatrogène prendront donc en compte ces éléments de réponses. Elles comprendront également l'ensemble des questionnements émis par les membres du GT pour **attirer l'attention des professionnels de santé** sur ces problématiques. En effet, **il n'y aura pas de réponses à chacune de ces questions**, qui restent pour certaines sans consensus clairs ni recommandations précises ou pour lesquelles aucune mise à jour récente des recommandations permet de consolider la prise en charge du patient. Cependant, connaître les risques potentiels liés à de telles situations fait déjà partie de la démarche d'**optimisation thérapeutique du patient âgé**, ne serait-ce que pour augmenter notre niveau de vigilance lorsque nous sommes face à l'une de ces situations. Pour sécuriser la prise en charge du patient, un suivi pharmaceutique rapproché de **l'efficacité**, de la **tolérance** et de **l'adhésion** des thérapeutiques du patient permettra déjà de mieux appréhender ces situations.

A ce jour une fiche sur la gestion des cumuls de médicaments antithrombotiques et le risque d'interactions médicamenteuses est en cours d'élaboration par un sous-groupe du GT anticoagulant régional dont les membres sont particulièrement sensibilisés à cette thématique.

En complément de ces supports, des posters « Anticoagulants : les incontournables » sur chacune des classes d'anticoagulants sont en cours d'élaboration. Ils sont conçus pour être affichés dans les salles de soins des établissements de santé et permettre un accès rapide aux soignants aux informations pratiques au sujet de la gestion des anticoagulants. Ces posters sont également organisés par pathologies pour permettre la comparaison entre les molécules de la même classe et faciliter ainsi la décision médicale lors de la prescription pour être adapté au mieux aux besoins du patient. A ce jour, le poster « AVK : les incontournables » est élaboré et validé par le GT anticoagulant normand et publié sur le site de l'OMéDIT (85,86) (annexe 3). Celui « AOD : les incontournables » est conçu et en attente de validation par le GT normand (annexe 4).

Une des contraintes lors de la conception de ces outils a été de réussir à réunir les membres du GT anticoagulant normand. En effet, bien qu'une trentaine de professionnels de santé de spécialités médicales ou paramédicales différentes de notre région ait été sollicitée au début du projet, il a été difficile de réunir en même temps plus d'une dizaine de ces professionnels et



donc de professions lors des différentes réunions du GT. C'est pourquoi, en dehors du fait que les recommandations sont amenées à évoluer, **une première version du guide anticoagulant est publiée sur le site de l'OMéDIT Normandie** depuis début septembre 2022 et pourra être amené à **évoluer** (85) (86).

L'élaboration de ces supports, centrés sur la gestion et le bon usage des anticoagulants, particulièrement chez le sujet âgé, vient en appui des différents projets mis en place en région Normandie gravitant autour de l'optimisation des thérapeutiques du sujet âgé, notamment de l'appel à projet bilan de iatrogénie en EHPAD ou de l'appel à candidature OPTIMEDOC. De plus, la thématique 11 du programme de formation interrégional d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée traite des anticoagulants.

Le guide sur le bon usage des anticoagulants est un outil supplémentaire à ceux déjà existants, spécifiques à la personne âgée, pour la gestion de la pharmacothérapie de cette population, qu'il s'agisse des outils explicites ou implicites.

Par ailleurs, un tel outil abordant l'ensemble des notions de la gestion des anticoagulants n'existait pas en France jusqu'à présent. Les attentes des professionnels de santé pour avoir en leur possession une aide à la prescription et à la gestion des anticoagulants sont certaines.

#### ○ Perspectives

La publication récente d'une version du guide sur le bon usage des anticoagulants sur le site de l'OMéDIT Normandie offre la possibilité aux différents professionnels de santé de transmettre des remarques après sa lecture, pour ainsi faire évoluer son contenu et proposer de nouvelles versions ultérieurement (annexe 2).

Pour répondre aux différentes questions posées par le groupe de travail normand anticoagulant et travailler sur la conception des fiches abordant les situations iatrogènes identifiées, nous avons listé les **professionnels recours** à intégrer dans chacun des sous-groupes de travail ainsi que les différentes **sociétés savantes**, en fonction des thématiques, à solliciter sur les prochains mois. Les situations prioritaires identifiées seront les premières pour lesquelles ces différentes ressources seront sollicitées. Les autres fiches seront ensuite traitées en identifiant à nouveau celles qui seront prioritaires. Une fois la première fiche élaborée par un sous-groupe de travail sur une situation à haut risque iatrogène, en l'occurrence celle abordant le cumul de médicaments antithrombotiques et le risque d'interactions médicamenteuses, elle sera présentée à l'ensemble du GT anticoagulant normand avant publication. L'ensemble des autres fiches

abordant les différentes situations à risque iatrogène identifiées et validées sera conçu une fois les différents sous-groupes de travail constitués et selon l'ordre de priorité retenu.

Concernant les posters « Anticoagulants : les incontournables », celui abordant les AOD (annexe 4), déjà élaboré, sera validé dans les prochaines semaines avant d'être lui-même publié sur le site de l'OMéDIT Normandie. Les autres posters traitant de la classe Héparines et apparentés seront conçus ces prochains mois. Au sujet du poster « AVK : les incontournables », un doute persiste au sein du groupe de travail concernant le schéma d'instauration de la warfarine chez les sujets de moins de 70 ans. En effet, le réseau GRANTED recommande d'instaurer la warfarine en n'utilisant que le dosage de 2 mg le temps de l'instauration du traitement pour éviter la multitude de comprimés différents chez le patient, alors que le GEHT recommande un schéma d'instauration avec de la warfarine 5 mg d'emblée. De fait, les adaptations posologies ne sont pas les mêmes suivant les résultats des INR obtenus (95) (97). La version publiée sera amenée à évoluer selon nos nouvelles données.

Puisque la thématique 11 du programme de formation interrégional d'optimisation de la pharmacothérapie de la personne âgée traite des anticoagulants, les ressources élaborées pour la conception du guide anticoagulant serviront de ressources pédagogiques pour ce module 11. Bien que toutes les situations à risque iatrogène identifiées ne trouveront pas de réponses, l'important sera de mettre en œuvre un **suivi de la pharmacothérapie** en terme d'efficacité, de tolérance et d'adhésion. Pour planifier ce suivi, collaborer en interprofessionnalité est essentiel en s'appuyant sur la méthodologie du plan de médication partagé.

Des formations pour les professionnels de santé pourront alors aussi bien être proposées au niveau régional que dans le cadre du programme interrégional. Elles pourront être déclinées sous différentes formes, en e-learning, en webinaire avec la résolution de cas cliniques abordant le bon usage des anticoagulants par exemple. Les discussions autour des situations à haut risque iatrogène pourront également être revues au cours de ces formations afin de sensibiliser les professionnels de santé à ces thématiques.

De même que la création de petit kit de formation à destination des établissements de santé pourra être envisagée, notamment pour former les internes nouvellement arrivés et les engager dans la démarche d'optimisation de l'anticoagulothérapie dès leur arrivée.

## CONCLUSION

Alors que la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse représente un des enjeux majeurs de notre système de santé publique, s'engager dans la démarche d'**optimisation de la pharmacothérapie** représente une des étapes phares pour y parvenir. Les sujets âgés représentent la population la plus impactée par ces événements indésirables liés aux médicaments étant donné, notamment, des modifications physiologiques de leur organisme, leur propension à la polypathologie et à la polymédication.

**Les différents projets normands**, impliqués dans le déploiement des processus d'optimisation des thérapeutiques chez le sujet âgé, s'inscrivent dans cette volonté de garantir une bonne espérance de vie, en bonne santé à nos séniors en limitant leur perte d'autonomie.

**Les anticoagulants** sont très régulièrement impliqués dans des phénomènes de iatrogénie médicamenteuse et nécessitent une maîtrise renforcée de leur utilisation, particulièrement chez la personne âgée. En effet, outre le risque de iatrogénie majoré chez cette dernière, elle est la population la plus consommatrice d'anticoagulants en France.

Les outils développés en Normandie, qu'il s'agisse du **guide anticoagulant dédié à leur bon usage et à leur gestion**, des **fiches identifiant les situations à haut risque iatrogène chez le sujet âgé sous anticoagulothérapie** ou encore des **posters « Anticoagulants : les indispensables »** destinés à l'affichage dans les salles de soins, souhaitent apporter une solution aux professionnels de santé pour sécuriser l'usage des anticoagulants. L'ensemble de ces supports a été pensé, conçu et validé en **interdisciplinarité** afin de renforcer la pertinence de son contenu et de le rendre le plus adapté possible à la pratique clinique.

Le déploiement de formations en région permettra de familiariser les professionnels de santé normands à ces différents outils et de les sensibiliser à l'importance d'une grande précaution à apporter autour de la gestion des anticoagulants chez le sujet âgé.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Libault D. Concertation grand âge et autonomie, le temps d'agir. 2019;228.
2. Huon JF, Lenain E, Chatellier G, Sabatier B, Saint-Jean O. Drug consumption among French elderly in 2011: A national study. Eur Geriatr Med. sept 2013;4:S181- 2.
3. Hiance-Delahaye A, Teillet L, Lechowsky L, Aquino JP, Harboun M. Iatrogénie médicamenteuse, sujet âgé et lien ville-hôpital : enquête sur la transmission médicale hospitalière à la médecine générale. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. févr 2015;15(85):3- 11.
4. Réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation chez l'adulte et l'enfant : incidence, caractérisation et évitabilité. Etude IATROSTAT. 2022 [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/05/rapport-IATROSTAT-version-definitive-02-mai-2022.pdf>
5. Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005;16.
6. Résolution cm/res 2020 3 du conseil de l'Europe sur la mise en œuvre du suivi pharmaceutique au bénéfice des patients et des services de santé.
7. ENEIS 3 Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables Graves associés aux Soins dans les Etablissements de Santé, 2019pdf [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/eneis\\_3\\_2019\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/eneis_3_2019_.pdf)
8. Ministère de la santé et de la prévention. 3ème enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins / ENEIS 3 (2019).
9. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes - data.gouv.fr [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>
10. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol. 1992;45(10):1045- 51.
11. STOPP/START version 2 informatisée [Internet]. Disponible sur: <http://stopstart.free.fr/>
12. Wern Yew ding et al. Number needed to treat for net effect of anticoagulation in atrial fibrillation Real- world vs. clinical- trial evidence Br J Clin pharmacol. 2022;88:282-289.pdf.
13. Lang PO, Boland B, Dalleur O. Prescription médicamenteuse inappropriée: les nouveaux critères STOPP/START. Rev Med Suisse. 2015;11(494):2115- 23.
14. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 1 nov 2015;63(11):2227- 46.

15. The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* avr 2019;67(4):674- 94.
16. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPfrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): Consensus validation. *Age Ageing.* 2017;46(4):600- 7.
17. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 13 juill 2015;71(7):861 - 75.
18. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging.* 1 janv 2018;35(1):61 - 71.
19. Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Wehling M, Marcum ZA, Gokula M, et al. The U.S.-FORTA (Fit fOR The Aged) List: Consensus Validation of a Clinical Tool to Improve Drug Therapy in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc.* 1 mars 2020;21(3):439.e9-439.e13.
20. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(8):725- 31.
21. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, et al. REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2021;77(11):1713- 24.
22. Pazan F, Kather J, Wehling M. A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. Vol. 75, *European Journal of Clinical Pharmacology.* Springer Verlag; 2019. p. 619- 25.
23. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213- 8.
24. OMÉDIT Normandie. Analyse pharmaceutique : méthodes et outils.
25. HAS. Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? 2014;13.
26. Maronnat Florian. Évaluation d'un nouvel outil structuré de révision d'ordonnance des patients âgés : DICTIAS – OBCV. [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine]. Université paris Diderot – paris 7.pdf [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: [http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4973\\_MARONNAT\\_these](http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4973_MARONNAT_these)

27. Centre intégré de santé et de services sociaux du Nord de l’Île-de-Montréal. Guide d’évaluation de la pharmacothérapie chez la personne âgée : analyse de la pharmacothérapie selon la méthode ICEBERG. 2018;
28. Tremblay S, Hill J. La rationalisation de la médication des patients âgés : De la théorie à la pratique. *Pharmactuel*. 2014;47(1):46- 50.
29. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045- 51.
30. Olivier P, Pr H, Jeandel C. Guide de Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Agées.
31. Le guide PAPA – PAPA [Internet]. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <https://tpa.fr/le-guide-papa/>
32. Faranak Firoozi. Gestion des anticoagulants oraux directs en UCDG. 2021;16.
33. EHRA 2021 : le guide d’utilisation des anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale (version 2021). [cité 6 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/EHRA-2021-guide-2021-utilisation-anticoagulants-oraux-directs-dans-fibrillation-atriale>
34. Assistant d’analyse pharmaceutique [Internet]. SFPC. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/logiciel-analyse-pharmaceutique-des-prescriptions/>
35. PIM-Check - Potentially Inappropriate Medication - Patients in the Internal Medicine Unit [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pimcheck.org/>
36. Desnoyer A, Blanc AL, Pourcher V, Besson M, Fonzo-Christe C, Desmeules J, et al. PIM-Check: Development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients. *BMJ Open* [Internet]. juill 2017;7(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760793/>
37. STOPP/START version 2 informatisée [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <http://stopstart.free.fr/>
38. McDonald EG, Wu PE, Rashidi B, Forster AJ, Huang A, Pilote L, et al. The MedSafer Study: A Controlled Trial of an Electronic Decision Support Tool for Deprescribing in Acute Care. *J Am Geriatr Soc*. 1 sept 2019;67(9):1843- 50.
39. MedStopper [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://medstopper.com/>
40. Personne âgée [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/personne-agee/personne-agee,2179,2395.html>
41. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*.

avr 2007;167(8):781 - 7.

42. OMÉDIT Pays de la Loire. Médicaments anticholinergiques chez le sujet âgé : Les bons réflexes de prescription [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/09/20210929-Outils-de-sensibilisation-pro-de-sante-v1.pdf>
43. Boily M Josée, Mallet L. Comment évaluer la charge anticholinergique ? 2008;41:32 - 6.
44. Pharmacie-clinique. Evaluation de la charge anticholinergique : Quelle échelle utiliser en pratique clinique ? [Internet]. Pharmacie-clinique.fr. 2019 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <http://pharmacie-clinique.fr/evaluation-de-la-charge-anticholinergique-quelle-echelle-utiliser-en-pratique-clinique/>
45. Mebarki S, Trivalle C. Évaluation de la charge anticholinergique en gériatrie à l'aide de 3 échelles. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. avr 2014;14(80):81 - 7.
46. OMEDIT Pays de la Loire. Calculateur de charge anticholinergique d'une prescription [Internet]. OMEDIT. 2022 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/documentation/calculateur-de-charge-anticholinergique-dune-prescription-omedit-pdl-2022/>
47. Jeanne Briet- Coefficient d'Imprégnation Anticholinergique - Strasbourg 2014.pdf [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: [http://www.reseau-pic.info/meetings/2014\\_Strasbourg/Interventions/Jeanne%20Briet-%20AC%20-%20Strasbourg%202014.pdf](http://www.reseau-pic.info/meetings/2014_Strasbourg/Interventions/Jeanne%20Briet-%20AC%20-%20Strasbourg%202014.pdf)
48. J.Briet et al. Echelle d'Imprégnation Anticholinergique : Mise au point d'une nouvelle échelle incluant les molécules françaises & applicable en psychiatrie, 2015.pptx.
49. Tas et al. - 2019 - Pertinence de l'évaluation de la charge anticholinergique en gériatrie.pdf.
50. Blin M, Cherel A, Bouglé C, Piriou G. Définition et évaluation d'une méthodologie interprofessionnelle d'optimisation de la pharmacothérapie des patients : le Plan de Médication Partagé. Ann Pharm Fr. 2022;
51. OMÉDIT Normandie. Formations interprofessionnelles sur l'élaboration du plan de médication partagé [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/optimisation-medicamenteuse-outils/formations/formations-interprofessionnelles,4919,7339.html>
52. OMÉDIT Bretagne. Programme de formation pluridisciplinaire OPPA [Internet]. OMÉDIT Bretagne. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.omeditbretagne.fr/activites-et-thematiques/personnes-agees/boite-a-outils-personne-agee/formation-oppa/>

53. Allenet B. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. Pharm Hosp Clin. juin 2021;56(2):119- 23.
54. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. Pharm Hosp Clin. mars 2019;54(1):56- 63.
55. Ordre des pharmaciens du Québec. Canevas du plan de prise en charge en pharmacie (PPCP) - Auto-inspection (PDF) [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.opq.org/materiel-documentation/ppcp-auto-inspection/>
56. Podder V, Lew V, Ghassemzadeh S. SOAP Notes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482263/>
57. Ordre des pharmaciens du Québec, Critères de vulnérabilité à la pharmacothérapie en établissement de santé- 2019.
58. Ordre des pharmaciens du Quebec. Surveillance de la thérapie médicamenteuse [Internet]. Disponible sur: [https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/03/807\\_38\\_fr-ca\\_0\\_ld\\_surveillance\\_therapie\\_med-1.pdf](https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/03/807_38_fr-ca_0_ld_surveillance_therapie_med-1.pdf)
59. Ordre des pharmaciens du Québec. Surveillance de la thérapie médicamenteuse en partenariat avec le patient [Internet]. Disponible sur: <https://guide.standards.opq.org/guides/verifier-limpact-de-la-therapie-medicamenteuse-sur-letat-de-sante-du-patient>
60. OMEDIT Pays de la Loire. La Lettre de liaison : outil de communication [Internet]. OMEDIT. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/lien-ville-hopital/communication-ville-hopital/lettre-de-liaison/>
61. Ordre national des pharmaciens. DP dans les PUI : transformer l’essai [Internet]. 2012. Disponible sur: [www.ordre.pharmacien.fr](http://www.ordre.pharmacien.fr)
62. Ordre National des Pharmaciens. Qu’est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
63. DMP : Dossier Médical Partagé [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.dmp.fr/>
64. Hospiville - Plateforme web de conciliation médicamenteuse [Internet]. MaPui Labs. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.mapui.fr/hospiville-plateforme-web-de-conciliation-medicamenteuse/>
65. La conciliation médicamenteuse avec la plateforme Synapse [Internet]. Synapse



Medicine. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://synapse-medicine.com/fr/conciliation-medicamenteuse-synapse-plateforme>

66. Bimedoc, Votre logiciel de soins pharmaceutiques qui simplifie le lien ville - hôpital [Internet]. Bimedoc. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bimedoc.com/>

67. Ministère de la Santé et de la Prévention, Expérimentations en cours. [Internet]. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article/experimentations-en-cours>

68. Ministère de la Santé et de la Prévention. Le dispositif Paerpa [Internet]. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/le-parcours-sante-des-aines-paerpa/article/le-dispositif-paerpa>

69. Qui sommes-nous - Parcours de soins OCTAVE [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://octave-parcours.fr/qui-sommes-nous/>

70. Agence régionale de santé Hauts-de-France. Arrêté portant autorisation de expérimentation « optimisation des prescriptions médicamenteuses dans le parcours de soins de la personne âgée, dans l'objectif final de réduire le risque iatrogène. 2019;7- 32.

71. Webinaire IATROPREV pour les pharmaciens d'officine (13/06/2022) [Internet]. 2022 [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=pUJ0ZbFZhmI>

72. République française. Arrêté ARS Grand Est n°2020/2995 du 25 septembre 2020 portant autorisation de l'expérimentation innovante en santé intitulée « Parcours de soins MEDISIS.

73. République française. Arrêté ARS Ile-de-France du 31 juillet 2020 relatif au projet d'expérimentation « OPTIMED ». Recueil des actes administratifs n°IDF-003-2020-08 publié le 3 août 2020. [Internet]. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/optmed-arrete\\_et\\_cdc.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/optmed-arrete_et_cdc.pdf)

74. Dispositif expérimental de déploiement des bilans de iatrogénie partagés en EHPAD [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.normandie.ars.sante.fr/dispositif-experimental-de-deploiement-des-bilans-de-iatrogenie-partages-en-ehpad>

75. OMéDIT Normandie. Boîte à outils, projet régional : OPTIMEDOC [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/optimedoc-projet-regional/optimedoc,4844,7232.html>

76. OMéDIT Normandie. Accès plateforme collaborative, eLEARNES [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/acces-plateforme->

collaborative/plateforme-collaborative,2284,5741.html

77. OMéDIT Bretagne, projet OPPAD, présentation du 6 Nov 2019 V5.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2020/11/OPPAD\\_Presentation6Nov2019V5.pdf?msclkid=9b65c7c8b04711eca940044fdbfd228a](https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2020/11/OPPAD_Presentation6Nov2019V5.pdf?msclkid=9b65c7c8b04711eca940044fdbfd228a)
78. OMéDIT Normandie. Fiches à destination des patients/aidants [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/optimisation-medicamenteuse-outils/fiches-a-destination-des-patients/fiches-a-destination-des-patients-aidants,4920,7340.html>
79. OMéDIT Centre. Maîtriser l'utilisation des médicaments à risque [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/MAR/co/module\\_Opale\\_2.html](http://www.omedit-centre.fr/MAR/co/module_Opale_2.html)
80. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med*. 24 nov 2011;365(21):2002- 12.
81. Li B. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *J Emerg Med*. mars 2017;52(3):391.
82. HAS, retour d'expérience nationale, les événements indésirables graves associés à des soins (EIGS), 2020.
83. Ekerstad N, Karlsson T, Söderqvist S, Karlson BW. Hospitalized frail elderly patients – atrial fibrillation, anticoagulation and 12 months' outcomes. *Clin Interv Aging*. avr 2018;Volume 13:749- 56.
84. OMéDIT Normandie. Boîte à outils - Anticoagulants; suivi clinique à domicile SCAD Antico [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/anticoagulants/anticoagulants,4324,5672.html>
85. OMéDIT Normandie. Boîte à outils - Anticoagulants [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/anticoagulants/anticoagulants,4324,5672.html>
86. OMéDIT Normandie. Boîte à outils - Optimisation médicamenteuse [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/optimisation-medicamenteuse-outils/formations/formations-interprofessionnelles,4919,7339.html>
87. Ysebaert L. Prise en charge des situations critiques et des risques hémorragiques chez les patients traités par ibrutinib pour un lymphome. *Hématologie*. Vol. 21 n° 4, juillet-août 2015.pdf.
88. Taillon I. Guide d'utilisation : les anticoagulants oraux directs (AOD). Edition 3, juin 2021.

89. Godier A, Martin A, Rosencher N, Susen S. Anticoagulants oraux directs : nouveaux antagonistes et réversion en urgence. *Mapar*. 2016;(4):243- 52.
90. Rouillet S. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs; propositions du GIHP.pdf.
91. Rober-Ebadi H. et al. Use of anticoagulants in elderly patients- practical recommendations. *Clinical interventions in aging*, 2022.pdf.
92. Benbouzid A, Sapin A, Camps S. Évaluation des prescriptions d'anticoagulants postopératoire en chirurgie orthopédique. *Pharm Hosp Clin*. déc 2017;52(4):389.
93. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 27 août 2015;373(9):823- 33.
94. Alexander G.G.Turpie. Thrombosis Prophylaxis in the Acutely Ill Medical Patient. Insights from the Prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) Trial. *Am J Cardiol* 2000;86(suppl):48M–52M.pdf.
95. Réseau GRANTED et CREPvAL. Algorithme / ajustement posologique des AVK (hors période d'induction thérapeutique) Procédure conçue et agréée par le réseau GRANTED, pour son usage spécifique. 2016.
96. Réseau GRANTED. Comment conduire le relais héparine / AVK chez le sujet âgé de plus de 70 ans ? 2008.
97. Gouin-Thibault I, Sié P, Siguret V. Héparine, dérivés hépariniques et antagonistes de la vitamine k maniement, surveillance biologique, gestion des complications. Mise au point, pour la commission pharmacologie et thérapeutique du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). 2012;21.
98. ESC. Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery, 2020.
99. Shaw JR, Siegal DM. Pharmacological reversal of the direct oral anticoagulants—A comprehensive review of the literature. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(2):251- 65.
100. Chavin S. Acute Myocardial Infarction during Treatment with an Activated Prothrombin Complex Concentrate in a Patient with Factor VIII Deficiency and a Factor VIII Inhibitor. :5.
101. EMA. Résumé des caractéristiques du produit : NovoSeven [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155729/anx\\_155729\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155729/anx_155729_fr.pdf)
102. Hermans C. Anticoagulation : quelle place pour les Héparines de Bas Poids Moléculaire

en 2022. Actualités pharmaceutiques, 2022.pdf.

103. Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et gérontologie et de la Société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013 ; 11 (2) : 117-43.

104. AFSOS. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie, référentiel en soins oncologiques de support, 2021.pdf.

105. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* sept 2018;118(09):1668- 78.

106. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing Antithrombotic Therapy for Elderly Patients With Atrial Fibrillation Who Are at Risk for Falls. *Arch Intern Med.* 12 avr 1999;159(7):677.

107. Ganetsky M. et al. Risk of Intracranial Hemorrhage in Ground-level Fall With Antiplatelet or Anticoagulant Agents. *Continuing Medical Education Activity in Academic Emergency Medicine.* October 2017, Vol. 24, No. 10.pdf.

108. Lampart A. Prevalence and Severity of Traumatic Intracranial Hemorrhage in Older Adult with Low-Energy Falls. 2020 American Geriatrics Society, May 2020-vol. 68, no. 5.pdf.

109. Poli D. et al. The predictive ability of bleeding risk stratification models in very old patients on vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: results of the prospective collaborative EPICA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.*

110. S.Chui A. et al. Recurrent Falls Among Elderly Patients and the Impact of Anticoagulation Therapy. *World J Surg* (2018) 42:3932–3938.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Storyboard campagne de communication portant sur l'optimisation des thérapeutiques du sujet âgé

#### Infographies de la version professionnels de santé de la vidéo



#### Infographies de la version grand public de la vidéo



# GUIDE DE BON USAGE DES ANTICOAGULANTS

Version de septembre 2022

**omed**t  
Normandie •  
Hortense Modeste

## PRELUDE

- Ce guide sur le bon usage des anticoagulants à destination des professionnels de santé a été élaboré dans le cadre de ma thèse d'exercice en pharmacie hospitalière et s'inscrit dans la volonté régionale de déployer des projets d'optimisation des thérapeutiques, notamment d'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé.
- Il a été élaboré puis validé en interdisciplinarité avec le groupe de travail anticoagulant normand.

Hortense Modeste

2

## CONTEXTE

- L'incidence des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux est de 10,6% chez les personnes de 65 ans et plus.
- Les erreurs lors de la prise en charge des patients sous anticoagulants oraux font partie des « **never event** », événements qui ne devraient jamais arriver.
- Pourtant, les antithrombotiques\* sont **la deuxième sous-classe pharmacologique la plus souvent impliquée** dans un effet indésirable conduisant à une hospitalisation
- Parmi les antithrombotiques\* responsables d'effets indésirables conduisant à une hospitalisation, toutes les familles d'anticoagulants sont représentées :
  - Les anti-vitamines K
  - Les anticoagulants oraux directs; se répartissant en inhibiteurs directs du facteur Xa et inhibiteurs directs de la thrombine,
  - Les héparines.

\*Anti thrombotiques responsables d'effets indésirables conduisant à une hospitalisation : antiagrégants et anticoagulants

Rapport IATROSTAT – RFCRPV – 02 mai 2022 - Iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation chez l'adulte et l'enfant : incidence, caractérisation et évitabilité.

3

## CONTEXTE

- En France, **73,2%** des patients traités par anticoagulants ont plus de 60 ans.
- Cette proportion se vérifie à l'échelle normande avec 74,0% des patients sous anticoagulants âgé de plus de 60 ans.
- Pourtant cette population, et particulièrement les sujets de plus de 65 définissant les sujets âgés selon l'OMS, présente une susceptibilité à la polymédication augmentant ainsi le risque iatrogène.
- En effet, plus la population est âgée, plus le risque de fragilité croît au profit d'un cumul de médication.

Données Openmedic 2020 4

## CONTEXTE

- Parmi cette population sous anticoagulants et âgée de plus de 60 ans, à l'échelle nationale :
  - 55,7% est traitée par anticoagulants oraux directs (AOD) (53,5% en Normandie)
  - 18,1% est traitée par antivitamine K (AVK) (20,5% en Normandie)
  - 26,2% est traitée par héparines (26,0% en Normandie).
- Dans cette population, chaque famille d'anticoagulants est donc représentée.

Il nous a donc semblé nécessaire d'élaborer un guide sur le bon usage de l'ensemble des familles d'anticoagulants en Normandie et de le dédier particulièrement à la population âgée.

Données Openmedic 2020 5



## OBJECTIFS

- Les données des résumés des caractéristiques (RCP) des produits ne prenant en compte les médicaments que de façon isolée, la question de la gestion de ces derniers dans des contextes de vie réelle chez le sujet âgé, souvent cachectique et polymédiqué, semble primordiale.
- Le but de ce guide est d'identifier des situations, autour des anticoagulants, particulièrement iatrogènes chez le sujet âgé et d'y apporter des éléments de réponses en interprofessionnalité après avoir rappelé les notions essentielles d'utilisation des anticoagulants dans un outil synthétique à destination des professionnels de santé.

6

## LEXIQUE

- |  |  |  |
|--|--|--|
| • ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire                       | • FANV : Fibrillation Atriale Non valvulaire                           | • Mg : Milligramme   |
| • AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support            | • FdR : Facteur de Risque  | • MI : Membres inférieurs  |
| • AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens                                    | • FR : Fonction Rénale   | • MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse                             |
| • AIT : Accident Ischémique transitoire  | • GFHT : Groupe Français d'étude sur l'Hémostase et La Thrombose       | • NA : Non Applicable  |
| • ANSM : L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé | • GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire                 | • pETEV : Prévention primaire des Événements ThromboEmboliques Veineux |
| • AOD : Anticoagulant Oral Direct  | • HAS : Haute Autorité de Santé  | • PTG : Prothèse Totale de Genou                                       |
| • APHP : Assistance Publique - Hôpitaux De Paris                               | • HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire                             | • PTH : Prothèse Totale de Hanche                                      |
| • ATCD : Antécédent  | • HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire                             | • RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit                         |
| • AVC : Accident Vasculaire Cérébral   | • HNF : Héparine Non Fractionnée                                       | • RGO : Reflux Gastro-oesophagien                                      |
| • AVK : Antivitamine K   | • HNF : Héparine Non Fractionnée                                       | • SC : Sous Cutanée  |
| • B/R : Bénéfice / Risque  | • IdM : Infarctus du Myocarde  | • SFA : Société Française d'Angéiologie                                |
| • CCP : Concentré de Complexes Prothrombiniques                                | • IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion                           | • SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation              |
| • CI : Contre-Indiqué  | • INESSS : Institut national d'excellence en santé et services sociaux | • TCA : Temps de Céphaline Activé                                      |
| • Clcr : Clairance de la Créatinine  | • INR : <i>International Normalized Ratio</i>                          | • TEV : Thrombose Embolique Veineuse                                   |
| • Clr : Clairance de la Créatinine   | • IR : Insuffisance Rénale   | • TT : Taux de thrombine   |
| • Cp : Comprimé  | • IRC : Insuffisance Rénale Chronique                                  | • TVP : Thrombose Veineuse Profonde                                    |
| • EP : Embolie Profonde  | • IV : IntraVeineux  | • TVS : Thrombose Veineuse Superficielle                               |
| • ES : Embolie Systémique  | • IVD : IntraVeineux Direct  | • UI : Unité Internationale  |
| • ETEV : Événements ThromboEmboliques Veineux                                  | • IVSE : IntraVeineux à la Seringue Électrique                         | • VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine                            |
| • FA : Fibrillation Atriale  | • LPP : Liaison aux Protéines Plasmatiques                             |  |

7

# PLAN

1. **Gestion des anticoagulants selon les indications**
  - Stratégie de prise en charge de la fibrillation atriale
  - Stratégie de prise en charge de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire
  - Stratégie de prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en contexte de cancer
  - Prévention primaire des événements thromboemboliques lors d'une chirurgie programmée
  - Autres indications
2. **Gestion des anticoagulants lors d'interventions programmées ou non**
  - Conduites à tenir en cas de chirurgie programmée
  - Conduites à tenir en cas de chirurgie non programmée
3. **Modalités de relais**
4. **Éléments à prendre en compte lors du choix de la molécule**
  - Populations présentant des contre-indications aux AOD
  - Populations particulières et adaptations posologiques : insuffisant rénal – sujet âgé
  - Interactions médicamenteuses
  - Modalités de prise et conduite à tenir en cas d'oubli
5. **Suivi biologique**
6. **Gestion clinique des saignements et risque hémorragique**
  - Conduites à tenir en cas de surdosage en HBPM
  - Conduites à tenir en cas de saignements sous AOD
  - Conduites à tenir en cas de surdosage en AVK
  - Conduites à tenir en cas d'hémorragie grave sous AVK
7. **Situations iatrogènes identifiées**

8

## Fibrillation atriale TRAITEMENTS PER OS - indications et posologies

	Warfarine COUMADINE®	* Fluindione PREVISCAN®	Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®	Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®
CARDIOPATHIES EMBOLIQUES : PRÉVENTION DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES EN RAPPORT AVEC CERTAINS TROUBLES DU RYTHME AURICULAIRE, CERTAINES VALVULOPATHIES MITRALES, LES PROTHÈSES VALVULAIRES						
Posologie	Initiale : 5 mg/jour	Initiale : 20 mg/jour	Initiale : 4 mg/jour	NA	NA	NA
Durée de traitement	- Troubles du rythme supra-ventriculaire : long cours - Valvulopathies mitrales : long cours - Prothèses valvulaires mécaniques : long cours - Prothèses valvulaires biologiques : 3 mois			/	/	/
PRÉVENTION DE L'AVC ET DE L'ES CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE FANV ET PRÉSENTANT UN OU PLUSIEURS FACTEUR(S) DE RISQUE (ANTÉCÉDENT D'AVC OU D'AIT, ÂGE ≥ 75 ANS, HTA, DIABÈTE, INSUFFISANCE CARDIAQUE SYMPTOMATIQUE (CLASSE NYHA ≥ III))						
Posologie (NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)	NA	NA	NA	5 mg toutes les 12 heures	20 mg/jour en 1 prise	150* mg toutes les 12 heures  * Si ATCD de gastrite, oesophagite, ou RGO : évaluer la nécessité d'une réduction de dose à 110 mg toutes les 12 heures
Durée de traitement	/			Au long cours	Au long cours	Au long cours

\* Indications thérapeutiques en **renouvellement** d'un traitement équilibré par fluindione

AVC : accident vasculaire cérébral, ES : embolie systémique, FANV : fibrillation atriale non valvulaire;  
AIT : Accident ischémique transitoire

9

# Algorithme d'instauration de la coumadine en gériatrie

Patients de 18 à 70 ans			Patients de plus de 70 ans		
Jour	INR	Posologie	Jour	INR	Posologie
J1	ND	5 mg	J1	ND	4 mg
J2	ND	5 mg	J2	ND	4 mg
J3	INR < 1,5	10 mg	J3	ND	4 mg
	1,5 ≤ INR < 1,9	5 mg	J4 (le jour après la 3 <sup>ème</sup> prise)	INR < 1,3	5 mg
	2,0 ≤ INR < 3,0	2,5 mg		1,3 ≤ INR < 1,5	4 mg
	INR ≥ 3	Arrêt		1,5 ≤ INR < 1,7	3 mg
J4 (le jour après la 3 <sup>ème</sup> prise)	INR < 1,5	10 mg		1,7 ≤ INR < 1,9	2 mg
	1,5 ≤ INR < 1,9	7,5 mg		1,9 ≤ INR < 2,5	1 mg
	2,0 ≤ INR < 3,0	5 mg	J6+/-1	INR ≥ 2,5	Arrêt et mesure quotidienne de l'INR jusqu'à INR < 2,5 puis reprendre à 1 mg
	INR ≥ 3	Arrêt		INR ≤ 1,6	Augmenter la posologie de 1 mg/j
J5	INR < 2,0	10 mg		1,6 < INR ≤ 2,5	Maintenir la même posologie
	2,0 ≤ INR < 3,0	5 mg		2,5 < INR ≤ 3,5	
	INR ≥ 3,0	Arrêt		si poso. warfarine ≥ 2mg	Réduire la posologie de 1 mg/jour
J6	INR < 1,5	12,5 mg		si poso. warfarine = 1mg	Maintenir la posologie à 1 mg par jour
	1,5 ≤ INR < 1,9	10 mg		INR > 3,5	Cf gestion des surdosages (HAS 2008)
	2,0 ≤ INR ≤ 3,0	7,5 mg			
	INR > 3,0	Arrêt			

INR : international normalized ratio - Sigurd, V. et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: A safe and accurate regimen, The American Journal of Medicine 2005  
ND : non déterminé - Héparine, dérivés hépariniques, AVK - Décembre 2012 - Mise au point, pour la commission pharmacologie et thérapeutique du GEHT 10

## Traitements prophylactiques TVP et EP TRAITEMENTS INJECTABLES - indications et posologies

	HBPM				APPARENTÉS AUX HÉPARINES	HNF	
	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE® (1)	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI® (2)	Fondaparinux ARIXTRA® (3)	Héparine calcique CALCIPARINE® (4)	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA MTEV CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE AFFECTION MÉDICALE AIGÜE ET DONT LA MOBILITÉ EST RÉDUITE, À RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX AUGMENTÉ							
Posologie (NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)	4000 UI/jour	3500 UI/jour	5000 UI/jour	≤ 70 kg : 3800 UI une fois/jour ≥ 70 kg : 5700 UI une fois/jour	Patient à haut risque  2,5 mg une fois/jour	Alternative aux HBPM si ClCr < 30 mL/min : 5000 UI SC toutes les 12 h  Haut risque thromboembolique en milieu médical : 5000 UI SC toutes les 8 h (adapter pour obtenir TCA = 1,2 à 1,3 fois le temps témoin). Préférer HBPM	NA
Durée de traitement	6 à 14 jours	Aussi longtemps que le patient est considéré à risque d'ETV	12 à 14 jours. Si FdR TEV persistants, envisager relais oral	Pendant la période de risque de thromboembolie	6 à 14 jours	Pendant la période de risque de thromboembolie	NA

1. RCP Daltéparine FRAGMINE® Prophylaxie des TVP chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque de stade III ou IV NYHA, insuffisance respiratoire aiguë, infection aiguë ou affection rhumatologique aiguë avec un autre facteur de risque (Fdr) TEV  
2. Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI® Prophylaxie des TVP chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, infection aiguë ou affection rhumatologique aiguë  
3 RCP Fondaparinux ARIXTRA® Prévention ETEV chez l'adulte considéré comme étant à haut risque, allié pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque, trouble respiratoire aigu, maladie infectieuse ou inflammatoire.  
4. RCP Héparine calcique CALCIPARINE® Prévention des accidents thromboemboliques chez les patients atteints, présentant une affection médicale aiguë (post-IdM, insuffisance cardiaque, post-AVC ischémique) avec paralysie des membres inférieurs, en alternative aux HBPM pour les patients avec une ClCr < 30 mL/min.

Traitements curatifs TVP et EP							
TRAITEMENTS INJECTABLES - indications et posologies							
	HBPM				APPARENTÉS AUX HÉPARINES	HNF	
	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®	Héparine calcique CALCIPARINE®	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
TRAITEMENT CURATIF DES TVP CONSTITUÉES						TRAITEMENT DES TVP CONSTITUÉES ET DE L'EP À LA PHASE AIGUË	
Posologie (NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)	Traitement des TVP et EP à l'exclusion des EP susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical :  <u>Faible risque récidive :</u> <b>150 UI/kg SC une fois/jour</b>  <u>Sinon* 100 UI/kg/12 heures SC</u>	Traitement des TVP et EP : <b>175 UI/kg une fois/jour</b>	<b>100 UI/kg/12 heures</b>  <u>Attention</u> si poids < 40 kg ou > 100 kg	<b>85 UI/kg/12 heures</b>  Attention si poids < 40 kg ou > 100 kg	TVP aiguës et EP aiguës de l'adulte, sauf si hémodynamiquement instable ou nécessité de thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire. - < 50 kg : <b>5 mg/j SC</b> - [50-100 kg] : <b>7,5 mg/j SC</b> - > 100 kg : <b>10 mg /j SC</b>	<u>Bolus : 50-100 UI/kg IVD</u> , possible de le réaliser en même temps que la 1ère injection SC. <u>Dose initiale : 500 UI/kg/24h SC</u> en 2 ou 3 injections/jour suivant le volume à injecter (max 0,6 mL/inj) Adapter la dose à l'anti-Xa ensuite (Cf suivi). <u>En absence de suivi anti-Xa ou de bolus :</u> <b>333 UI/kg la 1<sup>ère</sup> injection puis 250 UI/kg/12 h</b>	<u>Bolus : 50 UI/kg en IVD</u>  <u>Dose initiale : 20 UI/kg/h en continu IVSE</u> Adapter la dose ensuite en fonction de la biologie (Cf suivis)
Durée de traitement	10 jours avec relai oral si approprié	Au moins 6 jours et jusqu'à relai oral adapté	Pas plus de 10 jours. Relai oral à effectuer, sauf CI.	Pas plus de 10 jours. Relai oral à effectuer	NA		
TRAITEMENT DE LA THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE SPONTANÉE AIGUË SYMPTOMATIQUE DES MEMBRES INFÉRIEURS DE L'ADULTE, SANS THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ASSOCIÉE							
Posologie	NA	NA	NA	NA	<b>2,5 mg / 24 h SC</b>		
Durée de traitement	NA	NA	NA	NA	30 à 45 jours		
Si possible, introduire les AVK entre le 1er et le 3ème jour de traitement pour une durée totale max de l'héparinothérapie de 7 à 10 j							
* Tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque)							

\* Tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque)

Traitements curatifs TVP et EP						
TRAITEMENTS PER OS - indications et posologies						
	Warfarine COUMADINE®	* Fluindione PREVISCAN®	Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®	Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®
TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EP ET PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE DE TVP ET D'EP CHEZ L'ADULTE						
Posologie (NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)	<u>En relai des héparines, initiale</u> : <b>5 mg/jour</b>	<u>En relai des héparines, initiale</u> : <b>20 mg/jour</b>	<u>En relai des héparines, initiale</u> : <b>4 mg/jour</b>	<u>Traitement</u> : - <b>10 mg / 12h</b> pendant 7 jours - puis <b>5 mg / 12h</b>  <u>Prévention récidive</u> : - <b>2,5 mg / 12 h</b> - après un traitement de 6 mois	<u>Traitement</u> : - <b>15 mg /12 h</b> pendant 21 jours - puis <b>20 mg/jour</b> en 1 prise  <u>Prévention récidive</u> : - <b>10 mg/jour</b> en 1 prise - si risque élevé : <b>20 mg/j</b> en 1 prise - après un traitement de 6 mois	NA (non remboursé en France)
Durée de traitement	- MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée ≥ 3 jours, fracture des MI dans les 3 derniers mois) : 3 mois - MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides) : ≥ 6 mois tant que le facteur persiste - MTEV idiopathique : ≥ 6 mois			- Traitement : au moins 3 mois. - Durée globale personnalisée en fonction du rapport B/R.		

\* Indications thérapeutiques en **renouvellement** d'un traitement équilibré par fluindione

13

# TVP : Quelle molécule choisir en curatif ?

Objectif : éviter l'extension du caillot, réduire le risque d'embolie pulmonaire, réduire les symptômes, prévenir le syndrome post-thrombotique et la récurrence de la TVP

	TVP proximale et EP à faible risque	EP à risque intermédiaire élevé
<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>HBPM ou fondaparinux</b> (HNF si Clcr<30ml/min, instabilité hémodynamique) <b>AOD d'emblée</b> (apixaban ELIQUIS® ou rivaroxaban XARELTO®) à posologie fixe sans tenir compte des caractéristiques cliniques et biologiques du patient	<b>HBPM en urgence</b>
<b>Relai</b>	<b>AVK</b> (warfarine de préférence) dès le diagnostic posé (maintenir HBPM/HNF/Fondaparinux 5 jours minimum et jusqu'à obtention de l'INR cible deux jours consécutifs)	<b>AVK ou AOD</b> une fois stabilisé

O. Sanchez, Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte  
C.-M. Samama et al./Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 947-951

14

## MTEV Contexte de cancer

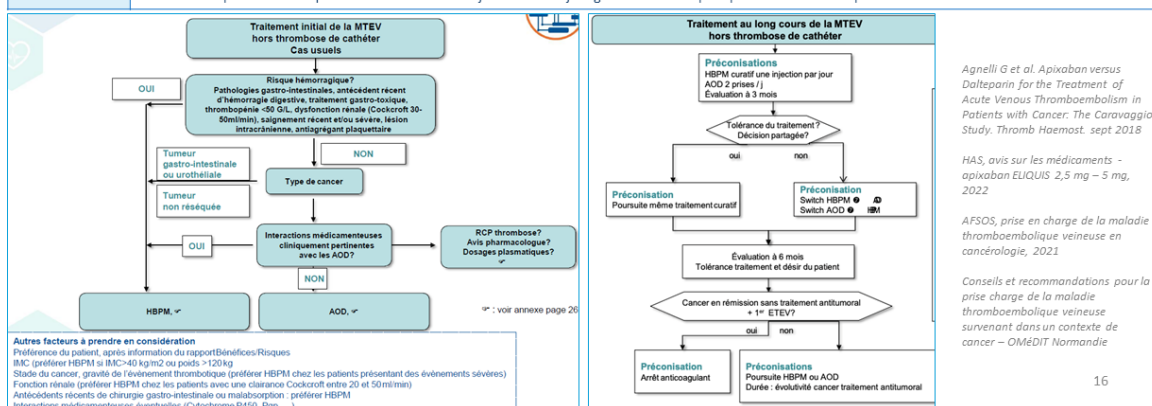
	HBPM				APPARENTÉS AUX HÉPARINES	HNF	
	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®	Héparine calcique CALCIPARINE®	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
<b>TRAITEMENT PROLONGÉ DE LA MTEV SYMPTOMATIQUE ET DE SES RÉCIDIVES, CHEZ LES PATIENTS CANCÉREUX</b>							
Posologie (NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP et prévention de leur(s) récurrence(s) en cas de cancer actif : - <b>100 UI/Kg/12 h SC</b> 5 à 10 jours - Puis <b>150 UI/Kg/24 h SC</b> 6 mois	<b>175 UI/kg une fois/jour</b>	- <u>1er mois suivant l'évènement</u> : <b>200 UI/kg une fois/jour</b> - Du <u>2ème au 6ème mois</u> suivant l'évènement : <b>150 UI/kg une fois/jour</b> Max 18 000 UI NB : présentation différente des autres indications	NA	NA	NA	NA
Durée de traitement	Réévaluation après 6 mois de traitement	6 mois puis réévaluation	6 mois	NA	NA	NA	NA

- Risque de morbidité augmenté chez le patient ayant un cancer
- Initiation traitement après confirmation TVP : **HBPM** recommandée (HNF et fondaparinux utilisables)
- Entretien : Continuer l'anticoagulation **3 mois minimum** après le tt anticancéreux (haut risque de récurrence si cancer)
- Après 3 à 6 mois : poursuite possible de l'anticoagulation **selon évaluation individuelle**
- Rechute de la MTEV :
  - Augmentation de la dose d'HBPM (de 20 – 25 %) chez les patients traités par HBPM
  - Remplacement de l'AVK par HBPM chez les patients traités par AVK
  - Pose d'un filtre cave et anticoagulation sauf contre-indication

15

## MTEV Contexte de cancer

<b>Traitement des 6 premiers mois</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il est recommandé de traiter les malades atteints de cancer actif et d'une MTEV par une HBPM sans relais par AVK, les 6 premiers mois de traitement (grade 1+).</li> <li>- En cas d'intolérance aux HBPM, quand le risque hémorragique est faible et sauf cancer digestif ou urologique, il est suggéré un AOD plutôt qu'un AVK (grade 2+).</li> </ul>
<b>Après 6 mois de traitement anticoagulant</b>	<p>Il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lorsque le cancer est actif (présence d'une maladie tumorale détectable, y compris par l'existence d'un biomarqueur, et poursuite d'un traitement antitumoral, y compris hormonothérapie dans les 6 mois) ou</li> <li>- Récidive thromboembolique pendant les 6 premiers mois de traitement (grade 1+).</li> </ul>
<b>Place des AOD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depuis 2022, la Commission de la HAS considère qu'ELIQUIS® (apixaban) est une option thérapeutique de <b>première intention</b> dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients ayant un cancer actif.</li> <li>- Attention cependant au risque de récurrences d'EVEV majoré chez le sujet âgé &gt;75 ans traité par apixaban versus daltéparine</li> </ul>



## Prévention primaire des événements thromboemboliques lors d'une chirurgie programmée TRAITEMENTS PER OS - indications et posologies

	Warfarine COUMADINE®	Fluindione PREVISCAN®	Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®	Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®
<b>PRÉVENTION PRIMAIRE DES ÉVÈNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX CHEZ LES PATIENTS ADULTES AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE CHIRURGIE PROGRAMMÉE POUR PTH OU PTG</b>						
Posologie (NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)	NA	NA	NA	<b>2,5 mg toutes les 12 heures</b>  1ère prise : 12 à 24 h après l'intervention chirurgicale	<b>10 mg/jour en 1 prise</b>	Initiation le jour de l'intervention chirurgicale : <b>110 mg</b>  Dose d'entretien le premier jour après l'intervention chirurgicale : <b>220 mg/jour</b> en 1 prise
Durée de traitement	NA	NA	NA	PTH : 32 à 38 jours PTG : 10 à 14 jours	PTH : 5 semaines PTG : 2 semaines	PTH : 28 à 35 jours PTG : 10 jours

## Prévention primaire des évènements thromboemboliques lors d'une chirurgie programmée

### TRAITEMENTS INJECTABLES - indications et posologies

	HBPM				APPARENTÉS AUX HÉPARINES	HNF	
	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®	Héparine calcique CALCIPARINE®	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA MTEV EN CHIRURGIE À RISQUE MODÉRÉ ET ÉLEVÉ							
Posologie (NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)	En particulier en orthopédie, chirurgie générale ou cancérologie  <u>Risque modéré</u> : <b>2000 UI/24h SC</b> - <u>Préopératoire</u> : <b>2000 UI SC 2h</b> avant l'intervention  <u>Risque élevé</u> : <b>4000 UI/24h SC</b> - <u>Préopératoire</u> : initié 12 h avant intervention (si initié > 24h avant intervention : dernière prise 12h max avant opération)	En particulier en orthopédie, chirurgie générale ou cancérologie  <u>Risque modéré</u> : <b>3500 UI/jour</b>  <u>Risque élevé</u> : <b>4500 UI/jour</b>	Ainsi qu'en chirurgie oncologique  <u>Risque modéré</u> : <b>2500 UI/jour</b>  <u>Risque élevé et chirurgie oncologique</u> : <b>5000 UI/jour</b>	<u>Risque modéré et chirurgie oncologique</u> : <b>2850 UI/jour</b>  <u>Chirurgie de la hanche et du genou</u> : <b>38 UI/kg/jour</b> en pré-opératoire et post-opératoire jusqu'au 3ème jour post-opératoire inclus - <b>57 UI/kg/jour</b> à partir du 4ème jour	En cas de chirurgie : - Orthopédique majeure du membre inférieur (fracture de hanche, PTH ou chirurgie majeure du genou) - Abdominale chez les patients considérés comme étant à haut risque de complication (chirurgie abdominale pour cancer)  <b>2,5 mg une fois/jour SC</b>	<u>Chirurgie générale, digestive, urologique, gynécologique</u> : - <b>5000 UI SC</b> h avant l'intervention - puis <b>5000 UI SC / 12 h</b>  <u>Haut risque thromboembolique en milieu chirurgical</u> : augmentation possible à <b>5000 UI SC 3 fois/jour</b> et adapter pour obtenir TCA = 1,2 à 1,3 fois le temps témoin. Préférer HBPM.	Prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle.  Posologie à déterminer au cas par cas
Durée de traitement	<u>Risque modéré</u> : minimum 7 à 10 jours ou tant que la mobilité est réduite  <u>Chirurgie orthopédique majeure</u> : 5 semaines  <u>Chirurgie abdominale ou pelvienne pour un cancer</u> : 4 semaines	Aussi longtemps que le patient est considéré à risque d'ETV	<u>Chirurgie générale</u> : moins de 10 jours <u>Chirurgie orthopédique de hanche</u> : 35 jours Si nécessaire, poursuite de la prophylaxie avec relai oral	<u>Chirurgie générale</u> : moins de 10 jours  Si nécessaire, poursuite de la prophylaxie par anticoagulation orale	<u>En post-op, jusqu'à \ du risque TEV, déambulation du patient</u> : 5 à 9 jours  <u>Chirurgie pour fracture de hanche</u> : jusqu'à 33 jours	Au moins 10 jours	Pendant la période de risque de thromboembolie  18

## Prophylaxie du risque thromboembolique en chirurgie : Quelle molécule choisir ?

Interventions	Niveau de risque thromboembolique	Prise en charge
- PTH - PTG - Fracture de Hanche - Polytraumatisme grave - Fracture plateau tibial, fémur	Risque élevé	<b>HBPM</b> ou <b>HNF</b> ou <b>fondaparinux</b> 30-45 jours post-opératoires  <b>APIXABAN</b> 2,5mg*2/jour 35 jours post-opératoires
- Chirurgie carcinologique - Chirurgie bariatrique		<b>HBPM</b>
- Fracture tibia, cheville, Achille - Ligamentoplastie	Risque modéré	<b>HBPM</b> ou <b>fondaparinux</b> en fonction du risque
- Trauma membre inférieur sans fracture - Arthroscopie sans ligamento. - Chirurgie du pied et avant pied - Ablation de matériel	Risque faible	<b>HBPM</b> ou <b>fondaparinux</b>

SFAR 2011

Société française d'angéiologie SFA - Indications des HBPM dans la prévention et le traitement de la MTEV en 2014

19

## Prophylaxie du risque thromboembolique en chirurgie : Quelle molécule choisir ?

	Informations générales	HBPM	Fondaparinux	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Chirurgie orthopédique majeure (PTH/PTG)	1 <sup>ère</sup> intention : <b>HBPM dose prophylactique élevée</b> / fondaparinux/ dabigatran/ Rivaroxaban/ Apixaban - <b>PTH</b> : 35 jours de prophylaxie post op recommandés - <b>PTG</b> : 14 à 35 jours de prophylaxie post-op recommandés	- <b>Dose prophylactique élevée</b>	<b>2,5 mg SC / jour</b> - Efficacité > à HBPM sur les ETEV - Risque hémorragique > par rapport à HBPM - Contre-indiqué si risque hémorragique élevé	<b>2,5 mg x 2 / jour</b> : - Efficacité > à HBPM sur les ETEV majeur - Même incidence des hémorragies par rapport à HBPM - Si risque thromboembolique surajouté : utiliser apixaban	<b>10mg/jour</b> : - Efficacité > à HBPM sur les ETEV majeur et symptomatique - Risque hémorragique > à HBPM - Si risque thromboembolique surajouté : utiliser rivaroxaban - Si risque hémorragique élevé : ne pas utiliser rivaroxaban	<b>150 mg ou 220 mg / jour</b> - Efficacité sur ETEV par rapport à HBPM non inférieure - 150 mg : Incidence < sur hémorragie majeure - >75 ans - IR modérée - < 50 kg : 150 mg/jour - Si risque thromboembolique surajouté : ne pas utiliser dabigatran 150 mg
Fracture de la hanche FH	- HBPM ou <b>Fondaparinux</b> en 1 <sup>ère</sup> intention - Si risque hémorragique associé (ex IR modérée) : <b>HBPM</b> - Prophylaxie prolongée recommandée jusqu'au <b>35<sup>ème</sup> jour</b> postopératoire d'une FH	- <b>Dose prophylactique élevée</b> - à débiter avec un délai minimum de 12 heures <b>avant</b> l'intervention	<b>2,5 mg / jour SC</b> - Efficacité supérieure sur les ETEV par rapport à HBPM - à débiter 12h avant l'opération et minimum 8 h après l'intervention et jusqu'à 18 heures après	NA	NA	NA
Chirurgie bariatrique	- HBPM dose élevée ou <b>fondaparinux 2,5 mg/ jour</b>	- <b>HBPM à dose élevée</b> (max 10 000 UI anti-Xa/jour) en deux injections pendant minimum 10 jours.	<b>2,5 mg/ jour</b>			

C.-M. Samama et al./Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 947–951

20

## Autres indications TRAITEMENTS PER OS - indications et posologies

	Warfarine COUMADINE®	* Fluindione PREVISCAN®	Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®	Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®
PRÉVENTION DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES DES IDM COMPLIQUÉS : THROMBUS MURAL, DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE SÉVÈRE, DYSKINÉSIE EMBOLIGÈNE... EN RELAIS DE L'HÉPARINE						
Posologie	Initiale : 5 mg/jour	Initiale : 20 mg/jour	Initiale : 4 mg/jour	NA	NA	NA
Durée de traitement	Au moins 3 mois, poursuite à discuter			NA	NA	NA
PRÉVENTION DES ÉVÉNEMENTS ATHÉROTHROMBOTIQUES CHEZ LES PATIENTS ADULTES PRÉSENTANT UNE MALADIE CORONARIENNE OU UNE MALADIE ARTÉRIELLE PÉRIPHÉRIQUE SYMPTOMATIQUE À HAUT RISQUE D'ÉVÉNEMENTS ISCHÉMIQUES, EN ASSOCIATION AVEC L'ASPIRINE						
Posologie	NA	NA	NA	NA	- 2,5 mg toutes les 12 heures - Association à l'aspirine	NA
Durée de traitement	NA	NA	NA	NA	A déterminer au cas par cas	NA

(NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)

\* Indications thérapeutiques en **renouvellement** d'un traitement équilibré par fluindione

21



## Autres indications

### TRAITEMENTS INJECTABLES- indications et posologies

	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®	Héparine calcique CALCIPARINE®	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
<b>PRÉVENTION DE LA FORMATION D'UN THROMBUS DANS LE CIRCUIT DE CIRCULATION EXTRACORPORELLE AU COURS DE L'HÉMODIALYSE*</b>							
Posologie (NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)	Administration dans la ligne artérielle du circuit de dialyse  - 1 dose <b>100 UI/kg</b>  <u>Si risque hémorragique élevé :</u> - Abord vasculaire double : <b>50 UI/kg</b>  - Abord vasculaire simple : <b>75 UI/kg</b>  - Si des anneaux de fibrine sont décelés : Administration possible de <b>50 UI à 100 UI/kg</b> 1 fois en plus	* Et de l'hémodilution  <u>Séances &lt; 4 heures :</u> bolus de <b>2000 à 2500 UI</b> en début de dialyse  <u>Séances &gt; 4 heures :</u> - bolus de <b>2500 UI</b> en début de dialyse, à augmenter ou diminuer par palier de 500 UI pour une dose [2000 - 4500 UI]. - En cas d'administration concomitante de sang ou culots globulaires : injection d'un bolus supplémentaire de <b>500-1000 UI</b> peut être réalisée. - perfusion continue de <b>750 UI/h</b>	<u>Séances &lt; 4 heures :</u> <b>5000 UI</b> dans la ligne artérielle du circuit de dialyse  <u>Séances &gt; 4 heures :</u> - dose initiale en <b>injection directe de 30 à 35 UI/kg</b> - dose d'entretien en <b>perfusion de 10 à 15 UI/kg</b>	<u>Séances &lt; 4 heures :</u> Bolus de <b>65 UI/kg</b> dans la ligne artérielle du circuit de dialyse en début de séance	NA	NA	À déterminer en fonction de chaque situation clinique
Durée de traitement	/	/	/	/	NA	NA	/

22

## Autres indications

### TRAITEMENTS INJECTABLES- indications et posologies

	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®	Héparine calcique CALCIPARINE®	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
<b>TRAITEMENT DE L'ANGOR INSTABLE*, ADMINISTRÉ EN ASSOCIATION AVEC L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE PAR VOIE ORALE</b>							
Posologie (NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)	* Et de l'IdM (infarctus du myocarde) sans élévation du segment ST (NSTEMI)  - <b>100 UI/kg/12h SC</b>  - En association à un antiagrégant plaquettaire si pas de CI (dose de charge : 150 à 300 mg puis entretien par 75 à 325 mg/jour)	NA	* Et de l'IdM sans onde Q à la phase aiguë  - <b>120 mg/kg/12h</b> - <u>Dose maximale de 10 000 UI/injection</u> - Association à l'aspirine	* Et de l'IdM sans sus-décalage du segment ST des patients pour lesquels une PeC par une stratégie invasive en urgence n'est pas indiquée  - Dose initiale en bolus IV de <b>86 UI/kg</b> - puis <b>86 UI/kg/12h SC</b> - Association à l'aspirine	* Et de l'IdM sans sus-décalage du segment ST des patients pour lesquels une PeC par une stratégie invasive en urgence n'est pas indiquée  - <b>2,5 mg une fois/jour</b>  - <b>1ère dose IV puis SC</b>	* Et de l'IdM avec ou sans onde Q, à la phase aiguë <u>Bolus IV : 50-100 UI/kg</u> , possible de le réaliser en même temps que la 1ère injection SC. <u>Dose initiale : 500 UI/kg/24h SC en 2 ou 3 injections/jour</u> en fonction du volume à injecter (max 0,6 mL/injection) Adapter la dose ensuite en fonction de la biologie (Cf suivis)	* Et de l'IdM avec ou sans onde Q, à la phase aiguë <u>Bolus : 50 UI/kg</u> en IVD <u>Dose initiale : 20 UI/kg/h</u> en continu avec une seringue électrique. Adapter la dose ensuite en fonction de la biologie (Cf suivis)
Durée de traitement	2 jours minimum jusqu'à 8 jours ou jusqu'à stabilisation clinique	NA	6 jours, jusqu'à stabilisation clinique	6 jours, jusqu'à stabilisation clinique	Jusqu'à 8 jours ou avant si sortie de l'hôpital	Si possible, introduire les AVK entre le 1er et le 3ème jour de traitement pour une durée totale max de l'héparinothérapie de 7 à 10 j	
<b>TRAITEMENT DE L'IDM AIGU AVEC ÉLEVATION DU SEGMENT ST (STEMI)**</b>							
Posologie (NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale disponibles à la rubrique population spécifique)	** Incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une (ICP) intervention coronaire percutanée secondaire - <b>Bolus IV unique 3000 UI</b> - Puis direct 1 dose <b>SC 100 UI/kg</b> - Puis <b>100 UI/kg/12h SC</b> - max 10 000 UI pour les 2 premières doses SC - Associer à un antiagrégant plaquettaire (75 à 325 mg/jour) si pas de CI.	NA	NA	NA	** Des patients PeC par un traitement thrombolytique ou ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion  <b>2,5 mg une fois/jour</b>	NA	NA
Durée de traitement	8 jours ou jusqu'à sortie de l'hôpital	NA	NA	NA	Jusqu'à 8 jours (ou avant si sortie de l'hôpital)	NA	NA

Autres indications							
TRAITEMENTS PER OS - indications et posologies							
	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE ® FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®	Héparine calcique CALCIPARINE®	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
TRAITEMENT DE LA THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE SPONTANÉE AIGUË SYMPTOMATIQUE, ISOLÉE, LONGUE D'AU MOINS 5 CM CONFIRMÉE PAR UN EXAMEN ÉCHOGRAPHIQUE OU D'AUTRES MÉTHODES OBJECTIVES DES MEMBRES INFÉRIEURS SANS TVP ASSOCIÉE OU TVS À 3 CM OU MOINS DE LA JONCTION SAPHÉNO-FÉMORALE							
Posologie	NA	NA	NA	NA	2,5 mg une fois/jour	NA	NA
Durée de traitement	NA	NA	NA	NA	Au moins 30 jours et au plus 45 jours chez les patients présentant un risque élevé de complication	NA	NA
TRAITEMENT DES EMBOLIES ARTÉRIELLES EXTRACÉRÉBRALES							
Posologie	NA	NA	NA	NA	NA	<b>Bolus IV : 50-100 UI/kg</b> , possible de le réaliser en même temps que la 1ère injection SC. <b>Dose initiale : 500 UI/kg/24h SC en 2 ou 3 injections/jour</b> en fonction du volume à injecter (max 0,6 mL/injection) Adapter la dose ensuite en fonction de la biologie (Cf suivis)	<b>Bolus : 50 UI/kg en IVD</b> <b>Dose initiale : 20 UI/kg/h en continu</b> avec une seringue électrique. Adapter la dose ensuite en fonction de la biologie (Cf suivis)
Durée de traitement	NA	NA	NA	NA	NA	Si possible, introduire les AVK entre le 1er et le 3ème jour de traitement pour une durée totale max de l'héparinothérapie de 7 à 10 j	
TRAITEMENT DE CERTAINS CAS DE COAGULOPATHIE							
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Dose administrée généralement inférieure à celle des traitements hors coagulopathie en raison du risque hémorragique

(NB : adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale d'isponibles à la rubrique population spécifique)

# CONDUITE À TENIR LORS D'UNE CHIRURGIE PROGRAMMÉE

# Modalités d'arrêt et reprise des AVK en cas de chirurgie

## • CONDUITE À TENIR :

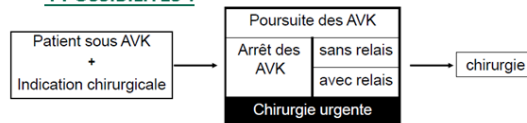
		Risque thromboembolique	
		Faible	Élevé
Risque hémorragique	Faible	poursuite	Poursuite
	élevé	arrêt	relais

## • ÉVALUATION DU RISQUE THROMBOTIQUE:

	Valve mécanique	ACFA	MVTE
Risque modéré		autres	Autres TVP et EP
Risque élevé	Toute les valves mécaniques	AVC / Embolie	EP < 3 mois TVP Prox < 3 mois MVTE récidivante

RELAIS

## • 4 POSSIBILITÉS :

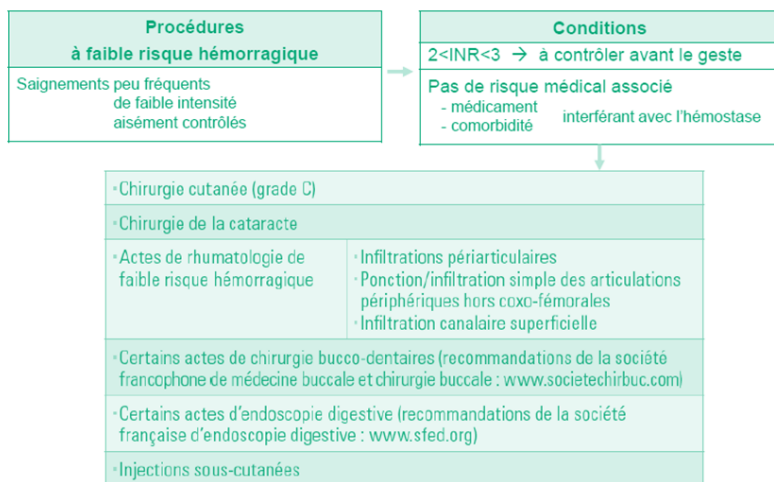


## • CAS PARTICULIERS:

Cas particuliers	
Prothèses valvulaires mécaniques	le <b>relais</b> pré et postopératoire des AVK <b>par les héparines est recommandé</b> (grade C)
ACFA	Relai pré et postopératoire des AVK <b>par les héparines recommandé si haut risque thromboembolique</b> (ATCD d'AVC ou d'embolie pulmonaire) (grade C) sinon l'AVK peut être interrompu sans relais (grade C)
MTEV	Si possible, différer l'intervention au moins 1 mois après l'événement thromboembolique veineux, de préférence 3 mois

Arrêt des AVK en cas de chirurgie réglée - Groupe d'Intérêt en Hémostase Périgériopératoire APHP - HAS 26

# Modalités d'arrêt et reprise des AVK En cas de chirurgie programmée à faible risque hémorragique



**Conduite à tenir :**  
**POURSUITE DES AVK**

Arrêt des AVK en cas de chirurgie réglée - Groupe d'Intérêt en Hémostase Périgériopératoire APHP - recommandations HAS

27

## Modalités d'arrêt et reprise des AVK En cas de chirurgie programmée à haut risque hémorragique

SENS DE LECTURE									
		Relai préopératoire : Mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention			Arrêt des héparines	Contrôle de l'INR la veille		Relai postopératoire	Reprise des AVK
		Fluindione Previscan®	Warfarine Coumadine®	Acénocoumarol Sintrom®					
RISQUE THROMBOEMBOLIQUE ÉLEVÉ	NON	Arrêt des AVK 4 à 5 jours avant					CHIRURGIE	Non recommandé. HBPM ou HNF doses curatives possibles	Reprendre dès que possible les <b>AVK</b> , idéalement dans les 24h. Maintenir l'héparine jusqu'à l'obtention de <b>2 INR&gt;2</b> consécutifs
	OUI	Arrêter l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention Filtre cave à discuter en cas d'ETV <1 mois			<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>HNF IVSE</b> : arrêt <b>4 à 6 h</b> avant</li><li>- <b>HNF SC</b> : arrêt <b>8 à 12 h</b> avant</li><li>- <b>HBPM</b> : dernière dose <b>24 h</b> avant</li></ul>	Objectif INR < <b>1,5</b> ou <1,2 si neurochirurgie <b>Si INR &gt; 1,5</b> : Administration de 5 mg de vitamine K per os + INR de contrôle le matin de l'intervention			
		Commencer l'héparine* à dose curative <b>48 heures</b> après la dernière prise de l'AVK		Commencer l'héparine à dose curative <b>24 heures</b> après la dernière prise de l'AVK					
		Avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour moduler les modalités du relai							
								Héparine à dose curative à réintroduire <b>6h à 48h</b> après selon le risque <b>hémorragique et thromboembolique</b> . Sinon prévention MTEV habituelle **	Reprendre les <b>AVK</b> dès que possible. <b>Maintenir</b> l'héparine jusqu'à l'obtention de <b>2 INR&gt;2</b> consécutifs

\* Etudes réalisées sur les HNF et HBPM dose curative en 2 injections par jour (pas de données sur les HBPM dose curative en 1 injection/jour ni sur fondaparinux)

\*\* Recommandations en vigueur à adapter aux situations cliniques avec une balance parfois défavorable à la reprise anticipée des anticoagulants oraux mais plutôt du maintien des héparines plus longtemps

Arrêt des AVK en cas de chirurgie réglée - Groupe d'Intérêt en Hémostase Pér opératoire APIHP - recommandations HAS

## Modalités d'arrêt et reprise des AOD En cas de chirurgie programmée

Gestion des AOD lors d'intervention CHIRURGICALE OU DE PROCÉDURE INVASIVE programmée			
		APIXABAN	RIVAROXABAN
RISQUE FAIBLE DE SAIGNEMENTS	Interrompre	- 24h avant l'intervention - Si 15 < ClCr < 29 mL/min : ≥ 36 h avant l'intervention	- 24h avant l'intervention - 12h avant si xarelto 2,5 mg
	Reprendre	- Au moins 6h après l'intervention dès qu'une hémostase adéquate est obtenue. - En cas d'accident hémorragique peropératoire : reprendre dès qu'une hémostase adéquate est obtenue, habituellement 24h à 72h après le geste, et que l'état clinique du patient le permet. Dans l'attente, et si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée, utiliser l'héparine au moins 6 heures après l'intervention.	- 24h avant l'intervention - Si 30 < ClCr < 50 mL/min : >48h avant l'intervention, 7* des délais d'interruption du traitement en proportion de l'insuffisance rénale, jusqu'à 96 heures au moins pour les patients à haut risque de saignement
RISQUE MODÉRÉ OU MAJEUR DE SAIGNEMENTS OU CHIRURGIE MAJEURE	Interrompre	- 48h minimum avant l'intervention	- 48h minimum avant l'intervention - Si 30 < ClCr < 50 mL/min : 4 jours avant l'intervention, 7* des délais d'interruption du traitement en proportion de l'insuffisance rénale.
	Reprendre	- Dès qu'une hémostase adéquate est obtenue, habituellement 24h à 72h après le geste, et que l'état clinique du patient le permet. Dans l'attente, et si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée, elle peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine au moins 6 heures après l'intervention. - Idem en cas d'accident hémorragique peropératoire.	
TRÈS HAUT RISQUE DE SAIGNEMENTS (Ex : chirurgie intracrânienne)	Interrompre	Délais augmentés	
	Reprendre	Dès qu'une hémostase adéquate est obtenue	

NB : Schéma de reprise post opératoire des AOD en accord avec les recommandations en vigueur mais à adapter aux situations cliniques avec une balance bénéfices/risques parfois défavorable à la reprise anticipée des anticoagulants oraux mais plutôt en faveur du maintien des héparines plus longtemps

29

# CAT LORS D'UNE CHIRURGIE NON PROGRAMMÉE

30

## Modalités d'arrêt et reprise des AVK En cas de chirurgie non programmée

	<u>Sans risque</u> hémorragique médical associé	<u>Avec risque</u> hémorragique médical associé
EN CAS DE CHIRURGIE NON PROGRAMMÉE À <u>FAIBLE RISQUE</u> <u>HÉMORRAGIQUE</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrôle de l'INR</li> <li>- Pas d'arrêt des AVK</li> <li>- Pas d'antagonisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antagonisation nécessaire</li> </ul>
EN CAS DE CHIRURGIE NON PROGRAMMÉE <u>SEMI- URGENTE</u> (PROCÉDURE À RÉALISER DANS LES 6 À 24 H) À <u>RISQUE</u> <u>HÉMORRAGIQUE</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réversion de l'anticoagulation par administration de 5 à 10 mg de vitamine K par voie entérale</li> <li>- Mesures répétées de l'INR toutes les 6 à 8 heures</li> </ul>	

## Modalités d'arrêt et reprise des AVK En cas de chirurgie non programmée

EN CAS DE CHIRURGIE URGENTE NON PROGRAMMÉE A RISQUE HEMORRAGIQUE	
<b>CONCENTRÉ DE COMPLEXES PROTHROMBINIQUES (CCP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée d'action brève de 6 heures</li> <li>- <u>S'adaptent au poids et à l'INR en fonction de la disponibilité de ces données :</u></li> <li>- <b>Si INR disponible :</b> posologie dans RCP du produit choisi</li> <li>- <b>Sans INR disponible :</b> 25 UI.kg-1 d'équivalent facteur IX, soit 1 ml.kg-1</li> <li>- Réaliser un INR 30 min après administration et avant l'intervention : si non corrigé → administrer un complément selon le RCP du produit</li> <li>- Réaliser un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation.</li> </ul>
<b>VITAMINE K</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>5 mg</b> de vitamine K à <b>associer aux CCP</b> pour obtenir une correction rapide, marquée et prolongée de l'INR</li> <li>- Toujours administrer en association aux CCP si correction prolongée &gt; 6 heures de l'INR nécessaire</li> <li>- Ne <b>pas</b> administrer seule en cas d'urgence (correction lente de l'INR)</li> <li>- <b>Voie entérale</b> tant que possible (IV le cas échéant)</li> </ul>

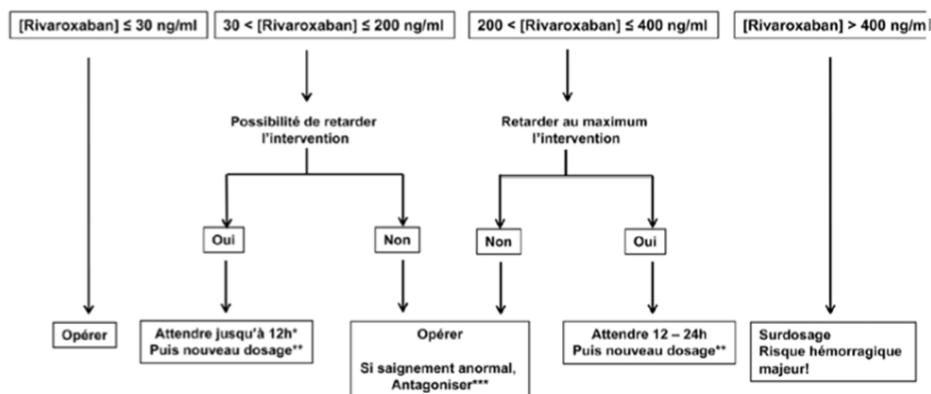
Acte urgent : « sa réalisation est indispensable dans un délai qui ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif d'un INR < 1,5 et 1,2 en cas de neurochirurgie) par la seule administration de vitamine K ». Ce délai correspond à un intervalle de 6 à 24 heures.

Arrêt des AVK en cas de chirurgie réglée - Groupe d'Intérêt en Hémostase Pér opératoire APHP – recommandations HAS – MAPAR 2008

32

## Modalités d'arrêt et reprise des AOD En cas de chirurgie non programmée

- Prise en charge des patients traités par Rivaroxaban pour un geste invasif urgent (idem pour Apixaban)



\*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

\*\*Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

\*\*\*Cette proposition s'applique essentiellement aux situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- CCP ≈ 50 UI/kg
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

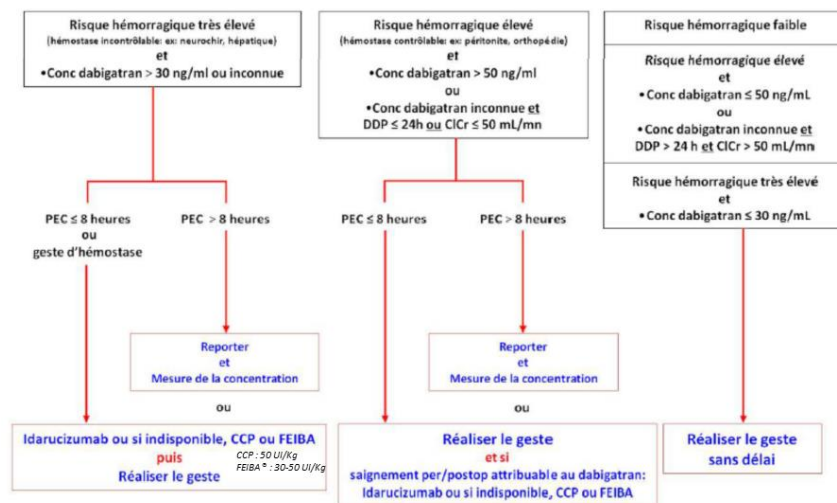
Gestion périopératoire des anticoagulants  
oraux directs : Propositions du GIHP  
(Groupe d'intérêt en hémostase  
périopératoire) - 2016

33



## Modalités d'arrêt et reprise des AOD En cas de chirurgie non programmée

- Prise en charge des patients traités par dabigatran



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; ClCr: Cléarence de la créatinine [Cockcroft et Gault]; Conc: concentration plasmatique; PEC: prise en charge)

### PRECAUTIONS

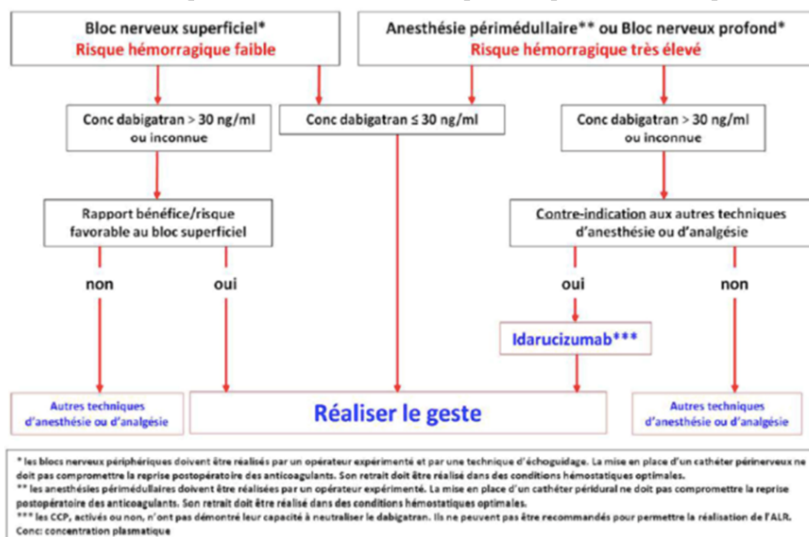
- Les premières reversions sous facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du Facteur VIII FEIBA® ont été compliquées d'événements pro-thrombotiques
- S'agissant d'un agent pro-coagulant, il existe un risque pro thrombotique chez les patients sous AOD initialement.
- Ne doit être utilisé qu'en dernier recours
- Préférer l'eptacog alfa (activé) NOVOSEVEN® en cas d'hémorragie d'un patient sous AOD réfractaire aux PPSB ou d'hémorragie cataclysmique

Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs : Propositions du GIHP (Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire)- 2016

34

## Modalités d'arrêt et reprise des AOD En cas de chirurgie non programmée

- Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous dabigatran



\* les blocs nerveux périphériques doivent être réalisés par un opérateur expérimenté et par une technique d'échoguidage. La mise en place d'un cathéter périméduillaire ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.

\*\* les anesthésies périméduillaires doivent être réalisées par un opérateur expérimenté. La mise en place d'un cathéter péridural ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.

\*\*\* les CCP, activés ou non, n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Ils ne peuvent pas être recommandés pour permettre la réalisation de FALR.

Conc: concentration plasmatique

Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs : Propositions du GIHP (Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire)- 2016

35

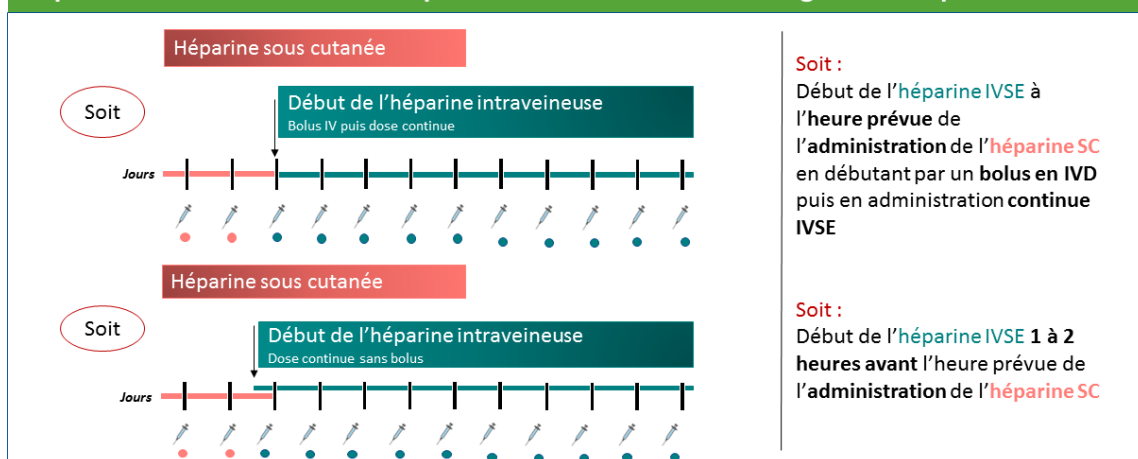
## Modalités d'arrêt et reprise des AOD En cas de chirurgie non programmée

- Prudence nécessaire lorsque le traitement par AOD est temporairement arrêté pour une intervention chirurgicale : **suivi de l'activité anticoagulante** recommandé.

Interrompre l'AOD	Et <b>attendre 12 heures minimum</b> pour opérer ( <b>24 heures</b> si possible) après la dernière prise
En cas d' <b>impossibilité d'attente</b> pour réaliser le geste	<b>Evaluation du risque hémorragique</b> au regard de l'urgence de l'intervention
En cas de <b>geste invasif urgent</b> sous dabigatran	<p>Le recours à l'agent de neutralisation spécifique (<b>PRAXBIND®</b>, <b>idarucizumab</b>) peut être envisagé <b>dans certaines situations</b> mais ne doit pas être systématique</p> <p>Dernière prise de dabigatran maximum dans les 48 heures</p> <p><b>/!\</b> Cette neutralisation expose les patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente.</p> <p>Le traitement par dabigatran peut être réintroduit 24 heures après l'administration de PRAXBIND® si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.</p>

## Modalités de relais des anticoagulants

### Héparine sous-cutanée SC → Héparine intraveineuse à la seringue électrique IVSE

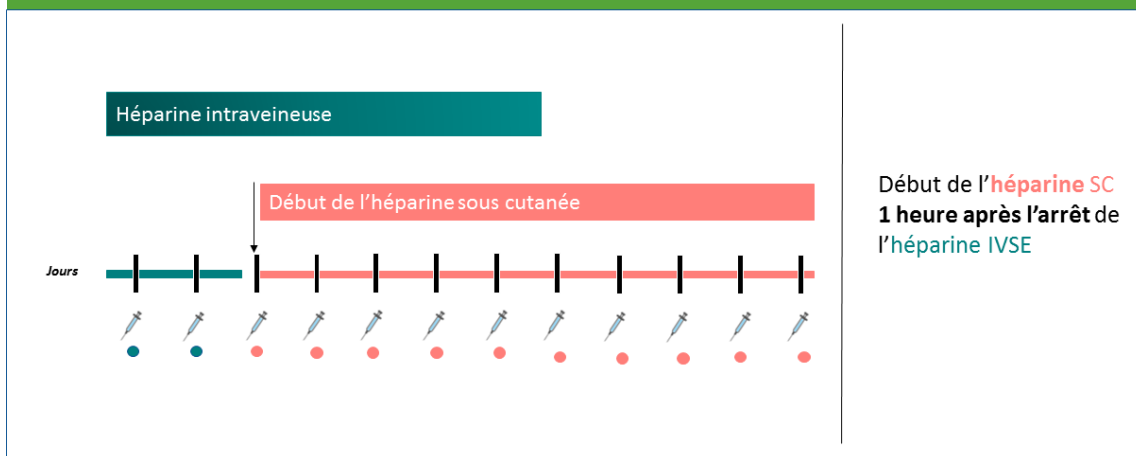


Uptodate - Heparin (unfractionated): Drug information - 05/2022



## Modalités de relais des anticoagulants

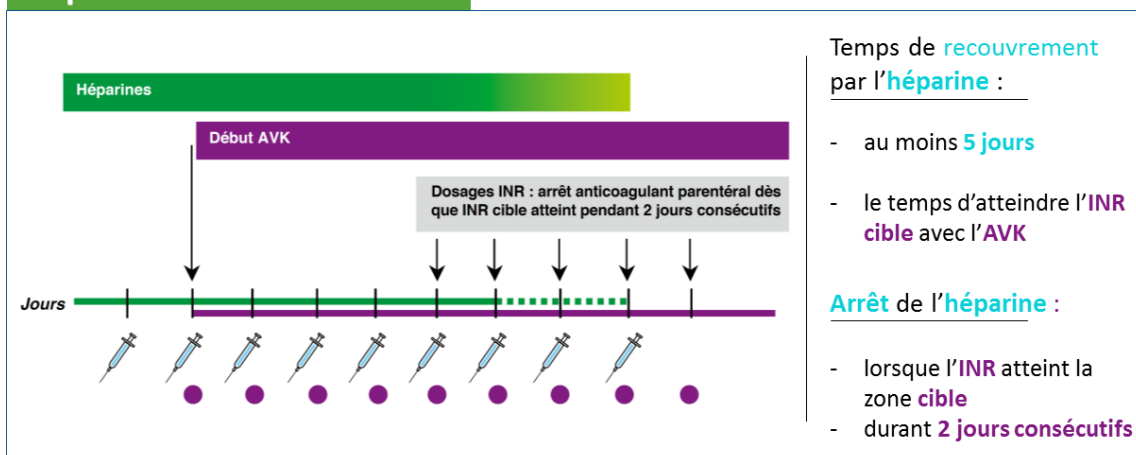
### Héparine intraveineuse à la seringue électrique IVSE → Héparine sous-cutanée SC



Uptodate - Heparin (unfractionated); Drug information - 05/2022

## Modalités de relais des anticoagulants

### Héparine → AVK

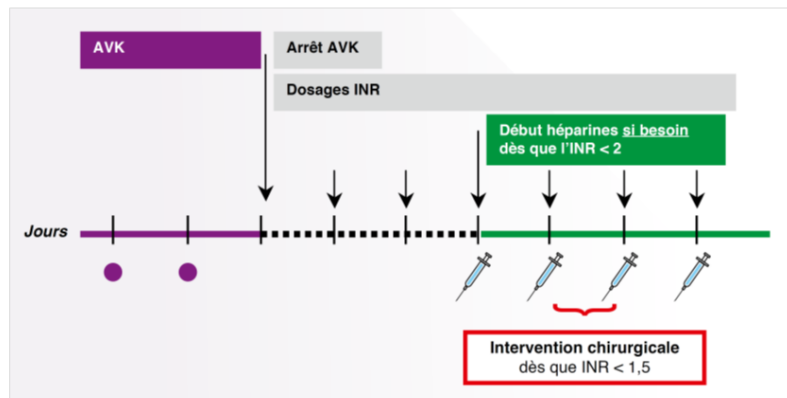


Rapport ANSM - Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance – Avril 2014

39

## Modalités de relais des anticoagulants

### AVK → héparine



#### Début de l'héparine

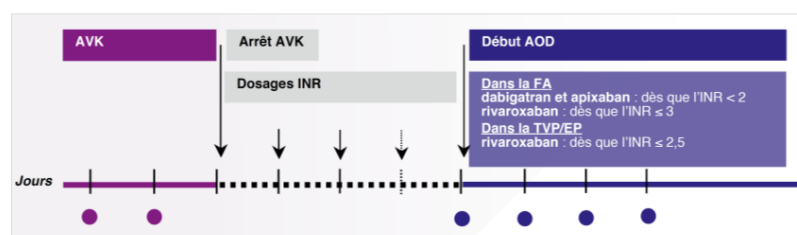
- lorsque l'INR est **< 2**
- Ou **< 1,5** si intervention chirurgicale

Rapport ANSM - Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance – Avril 2014

40

## Modalités de relais des anticoagulants

### AVK → AOD



#### Début de l'AOD

lorsque l'INR est **en-dessous** d'une **valeur** selon :

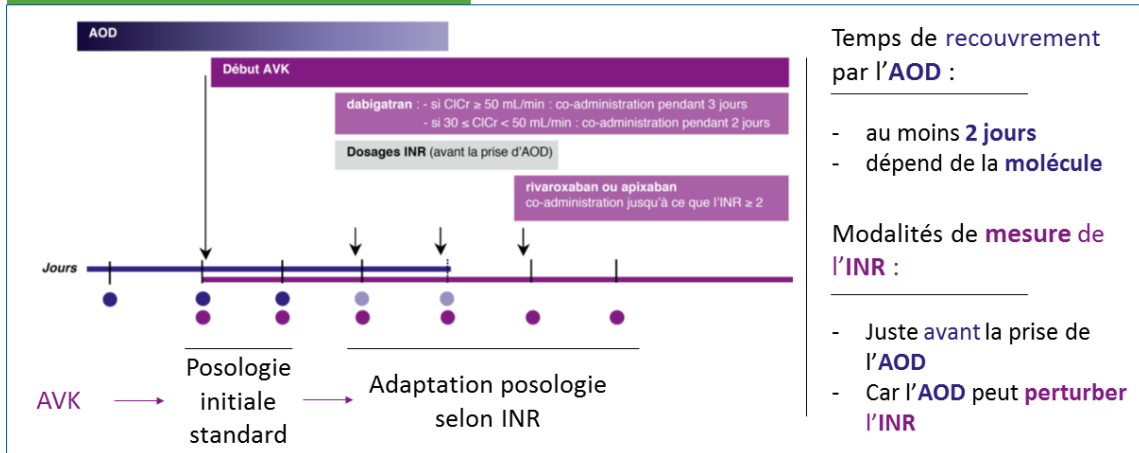
- l'**AOD**
- et l'**indication**

Rapport ANSM - Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance – Avril 2014

41

## Modalités de relais des anticoagulants

### AOD → AVK



Rapport ANSM - Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance – Avril 2014

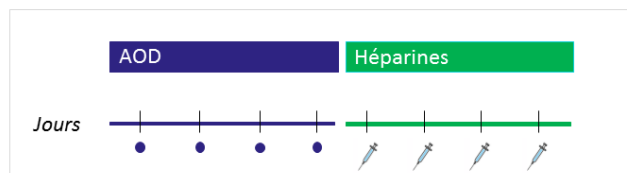
42

## Modalités de relais des anticoagulants

### AOD et Héparines

**Pas de période de recouvrement** concernant les relais :

- **AOD → héparine**
- **Héparine → AOD**
- **AOD → AOD**



- **Débuter** le nouvel anticoagulant à l'**heure prévue** de l'**administration** du **précédent** anticoagulant.
- Si administration continue du médicament parentéral : première prise de l'AOD au moment de l'arrêt du médicament parentéral

43

## Populations CI les AOD

### Contre-indications à la prescription d'AOD en cas de

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Valve cardiaque mécanique, sténose mitrale rhumatismale ou sténose mitrale non rhumatismale modérée ou sévère	X	X	X
Présence d'un infarctus cérébral ischémique ou hémorragique récent	X	X	X
Manifestations hémorragiques, un saignement actif cliniquement significatif, y compris l'hémorragie gastro-intestinale, une diathèse hémorragique	X	X	X
Lésions associées à un risque de saignement cliniquement significatif, telles qu'un ulcère gastro-duodénal évolutif qui s'accompagne d'un saignement récent ou une atteinte acquise ou spontanée de l'hémostase	X	X	X
Patients présentant un SAPL, et plus particulièrement les patients à haut risque d'événements thrombotiques (patients positifs aux 3 tests antiphospholipides : anticoagulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2 glycoprotéine I).	X	X	X

- Anticoagulants Oraux Directs (AOD) (apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®), dabigatran (Pradaxa®) et edoxaban (Lixiana®/Roteas®) non recommandés chez les patients présentant un Syndrome des Antiphospholipides (SAPL), ANSM 15/04/21
- Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse - INESS

44

### PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS

PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS	WARFARINE	DABIGATRAN	RIVAROXABAN APIXABAN ÉDOXABAN
Insuffisance rénale	●	Prudence ! Voir section Initiation et d'ajustement des doses selon la fonction rénale	
AVC hémorragique récent	Consulter un spécialiste		
Saignement récent	Consulter un spécialiste		
Prothèse valvulaire mécanique OU Sténose mitrale modérée à sévère <sup>1</sup>	●	●	●
Maladie hépatique active OU Enzyme hépatique > 2 à 3 X LSN	●	⊘	⊘
Chirurgie de l'obésité	●	Prudence ! Voir section Obésité et chirurgie de l'obésité	
Obésité morbide	●	Prudence ! Voir section Obésité et chirurgie de l'obésité	
Interaction MAJEURE avec un inducteur ou un inhibiteur puissant du CYP 3A4 et/ou de la P-gp (voir section Interactions)	●	●	●
Thérapie antithrombotique (anticoagulant en association avec une thérapie antiplaquettaire)	Prudence ! Voir section Thérapie antithrombotique		
Thrombocytopénie induite à l'héparine (TIH) <sup>2</sup>	●	Consulter un spécialiste	
Syndrome antiphospholipide	●	●	●
Cancer	● Favoriser HFFPM	⊘	●
	Voir section Cancer		
Grossesse <sup>3</sup>	- Consulter un spécialiste - Favoriser HFFPM	●	●

## Populations particulières

### Légende

- Médicament de choix
- Médicament de choix mais prudence
- Contre-indiqué
- ⊘ Non évalué dans cette population
- ⊘ Données insuffisantes

<sup>1</sup> Le rivaroxaban a été démontré non-inférieure à la warfarine chez les patients souffrant de FA en présence d'une bioprothèse (étude RIVER 2020).

<sup>2</sup> La warfarine peut être initiée lorsque les plaquettes sont supérieures à 150 x 10<sup>9</sup>/L.

<sup>3</sup> Toujours s'assurer d'une méthode contraceptive efficace lors du traitement avec un AOD ou la warfarine (contraceptif oral, méthode barrière et/ou stérilet). Consulter rapidement un spécialiste si grossesse envisagée ou présente.

## Insuffisance rénale– quelles adaptations de posologies des anticoagulants oraux ?

		Warfarine COUMADINE®	Fluindione PREVISCAN®	Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®	Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®
FONCTION RÉNALE (CLCR selon Cockcroft- Gault)	≥ 50 ml/min	/			/	/	/
	[30-49 ml/min]				<b>FA*</b> : Diminution à <b>2,5 mg toutes les 12 heures</b> si patient avec Clcr [15-30 ml/min] ou au moins 2 de ces caractéristiques: - ≥ 80 ans - poids ≤ 60 kg - créatininémie ≥ 1,5 mg/dl (133 µM).  <b>TVP - EP* et pETEV*</b> : Clcr [15-29 ml/min] utiliser avec prudence	<b>FA*</b> : <b>15 mg/jour</b> en une prise  <b>TVP - EP*</b> : <b>15 mg matin soir</b> pendant 21 jours <b>puis 15 mg/jour</b> en une prise. Pas d'adaptation de traitement de récurrence  <b>pETEV* + autres indications</b> : [15-29 ml/min] utiliser avec prudence	<b>FA*</b> : Evaluation individuelle du risque thromboembolique et de saignement pour le choix de la dose pleine ou réduite  <b>TVP - EP* et pETEV*</b> : - initiation : <b>75 mg</b> - dose d'entretien : <b>150 mg</b> en 1 prise
	[15-30 ml/min]						
	< 15 ml/min	Clcr < 20 ml/min : contrôles plus fréquents de l'INR			Déconseillé	Déconseillé	Contre-indiqué

**FA\*** : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV et ayant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'AIT, âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II), diabète, HTA. **TVP – EP\*** : Traitement des TVP et des EP et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte. **pETEV\*** : Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG.

46

## Insuffisance rénale – quelles adaptations de posologies des anticoagulants injectables ?

	HBPM				APPARENTÉS AUX HÉPARINES
	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®
<b>TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA MTEV CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE AFFECTION MÉDICALE AIGUË ET DONT LA MOBILITÉ EST RÉDUITE, À RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX AUGMENTÉ</b>					
Adaptation fonction rénale	- IR sévère : <b>2000 UI/j SC</b> - IR terminale : <b>CI</b>	- ClCr < 30 mL/min : non recommandé - Si la balance B/R est en faveur de l'anticoagulant, se baser sur l'activité anti-Xa pour l'adaptation de posologie	(1) ClCr < 30 mL/min : déconseillé	(2) ClCr [30-50 mL/min] : réduction de dose de 25 à 33 % à la convenance du prescripteur selon les FdR ClCr < 30 mL/min : la dose doit être réduite de 25 à 33 %	(3) ClCr [20-50 mL/min] : réduction à 1,5 mg/jour ClCr < 20 mL/min : CI
<b>TRAITEMENT CURATIF DES TVP CONSTITUÉES/TRAITEMENT CURATIF DES TVP CONSTITUÉES</b>					
Adaptation fonction rénale	Traitement des TVP et EP à l'exclusion des EP susceptibles de relever d'un traitement thrombolitique ou chirurgical - IR sévère : <b>100 UI/kg/j SC</b> en une fois	- ClCr < 30 mL/min : non recommandé avec un risque relatif pour 15<ClCr<30 mL/min - Si la balance B/R est en faveur de l'anticoagulant, se baser sur l'activité anti-Xa pour l'adaptation de posologie. - Répéter la mesure de l'activité anti-Xa après 3-4 nouvelles injections en cas de changement de posologie, jusqu'à la valeur d'activité anti-Xa souhaitée	ClCr [30-60 mL/min] : déconseillé ClCr < 30 mL/min : CI	ClCr [30-50 mL/min] : réduction de dose de 25 à 33 % si le prescripteur estime qu'un réduction est appropriée (FdR) ClCr < 30 mL/min : CI	NA
<b>TRAITEMENT DES TVP AIGUËS ET DES EP AIGUËS À L'EXCLUSION DES PATIENTS HÉMODYNAMIQUEMENT INSTABLES OU NÉCESSITANT UNE THROMBOLYSE OU UNE EMBOLECTOMIE PULMONAIRE</b>					
Adaptation fonction rénale	NA	NA	NA	NA	Poids > 100 kg avec Cl Cr [30-50 mL/min] : posologie initiale à 10 mg puis diminution à 7,5 mg/jour ClCr < 30 mL/min : CI

**Nb** : IR sévère : Clcr 15 – 30 ml/min IR terminale : Clcr < 15 ml/min

1. RCP Daltéparine FRAGMINE® Prophylaxie des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque de stade III ou IV NYHA, insuffisance respiratoire aiguë, infection aiguë ou affection rhumatologique aiguë avec un autre FdR TEV

2. Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI® Prophylaxie des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, infection aiguë ou affection rhumatologique aiguë

3 RCP Fondaparinux ARIXTRA® Prévention ETEV chez l'adulte considéré comme étant à haut risque, alité pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque, trouble respiratoire aigu, maladie infectieuse ou inflammatoire.

## Insuffisance rénale – quelles adaptations de posologies des anticoagulants injectables ?

	HBPM				APPARENTÉS AUX HÉPARINES
	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®
TRAITEMENT PROLONGÉ DE LA MTEV SYMPTOMATIQUE ET DE SES RÉCIDIVES, CHEZ LES PATIENTS CANCÉREUX					
Adaptation fonction rénale	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP et prévention de leur(s) récurrence(s) en cas de cancer actif - IR sévère : <b>100 UI/kg/j SC</b> en une fois - IR terminale : CI	- ClCr < 30 mL/min : non recommandé - Si balance B/R est en faveur de l'anticoagulant, se baser sur l'activité anti- Xa pour l'adaptation de posologie. - Répéter la mesure de l'activité anti-Xa après 3-4 nouvelles injections si changement de posologie, jusqu'à la valeur d'activité anti-Xa cible	ClCr [30-60 mL/min] : adaptation de la posologie en fonction de l'activité antiXa ClCr < 30 mL/min : CI	NA	NA
TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA MTEV EN CHIRURGIE À RISQUE MODÉRÉ ET ÉLEVÉ					
Adaptation fonction rénale	- IR sévère : <b>2000 UI/j</b> - IR terminale : CI	Risque modéré : 3500 UI/jour Risque élevé : 4500 UI/jour	ClCr < 30 mL/min : déconseillé	ClCr [30-50 mL/min] : réduction de dose de 25 à 33 % si le prescripteur estime qu'une réduction est appropriée (FDR) ClCr < 30 mL/min : la dose doit être réduite de 25 à 33 %	- Chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (fracture de hanche, PTH chirurgie majeure du genou) - Chirurgie abdominale en cas de haut risque de complication (chirurgie abdominale pour cancer) ClCr [20-50 mL/min] : réduction à 1,5 mg/jour ClCr < 20 mL/min : CI

Nb : IR sévère : ClCr 15 – 30 mL/min IR terminale : ClCr < 15 mL/min

1. RCP Daltéparine FRAGMINE® Prophylaxie des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque de stade III ou IV NYHA, insuffisance respiratoire aiguë, infection aiguë ou affection rhumatologique aiguë avec un autre FdR TEV

2. Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI® Prophylaxie des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, infection aiguë ou affection rhumatologique aiguë

3 RCP Fondaparinux ARIXTRA® Prévention ETEV chez l'adulte considéré comme étant à haut risque, alité pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque, trouble respiratoire aigu, maladie infectieuse ou inflammatoire.

48

## Insuffisance rénale – quelles adaptations de posologies des anticoagulants injectables ?

	HBPM				APPARENTÉS AUX HÉPARINES
	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®
TRAITEMENT DE L'ANGOR INSTABLE*, ADMINISTRÉ EN ASSOCIATION AVEC L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE PAR VOIE ORALE					
Adaptation fonction rénale	* Et de l'IdM sans élévation du segment ST - IR sévère : <b>100 UI/kg SC</b> une fois/jour	NA	* Et de l'IdM sans onde Q à la phase aiguë ClCr [30-60 mL/min] : déconseillé ClCr < 30 mL/min : CI	* Et de l'IdM sans onde Q à la phase aiguë ClCr [30-50 mL/min] : réduction de dose de 25 à 33 % si le prescripteur estime qu'une réduction est appropriée (FDR) ClCr < 30 mL/min : CI	* Et de l'IdM sans sus-décalage du segment ST des patients pour lesquels une PeC par une stratégie invasive en urgence n'est pas indiquée ClCr < 20 mL/min : CI
TRAITEMENT DE L'IDM AIGU AVEC ÉLEVATION DU SEGMENT ST**					
Adaptation fonction rénale	** Incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée secondaire IR sévère et < 75 ans : - bolus IV unique de <b>3000 UI</b> - suivi direct d'une dose <b>SC de 100 UI/kg</b> - puis <b>100 UI/kg/24 heures</b> IR sévère et > 75 ans : - PAS de bolus IV, - <b>100 UI/kg SC</b> puis <b>100 UI/kg/24 h</b>	NA	NA	NA	** Des patients PeC par un traitement thrombolytique ou ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion ClCr [20-50 mL/min] : réduction à 1,5 mg/jour ClCr < 20 mL/min : CI
TRAITEMENT DE LA THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE SPONTANÉE AIGUË SYMPTOMATIQUE, ISOLÉE, LONGUE D'AU MOINS 5 CM CONFIRMÉE PAR UN EXAMEN ÉCHOGRAPHIQUE OU D'AUTRES MÉTHODES OBJECTIVES DES MEMBRES INFÉRIEURS SANS TVP ASSOCIÉE OU TVS À 3 CM OU MOINS DE LA JONCTION SAPHÉNO-FÉMORALE					
Adaptation fonction rénale	NA	NA	NA	NA	ClCr [20-50 mL/min] : réduction à 1,5 mg/jour ClCr < 20 mL/min : CI 49

Nb : IR sévère : ClCr 15 – 30 mL/min IR terminale : ClCr < 15 mL/min PeC : prise en charge

## Sujet âgé – quelles adaptations de posologies?

Adaptations posologiques des anticoagulants ORAUX chez le sujet âgé	
Warfarine COUMADINE®	Si > 80 ans : ¼ ou ½ de la dose
Fluindione PREVISCAN®	
Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®	
Apixaban ELIQUIS®	Diminution à 2,5 mg toutes les 12 heures en cas de ClCr [15-30 mL/min] ou au moins 2 de ces caractéristiques : - ≥ 80 ans - poids ≤ 60 kg - créatininémie ≥ 1,5 mg/dL (133 µM).  Aucun ajustement de posologie n'est requis pour la prévention des ETEV ou leur traitement
Rivaroxaban XARELTO®	Pas d'adaptation nécessaire
Dabigatran PRADAXA®	Patients [75-80 ans] : évaluation individuelle du risque thromboembolique et de saignement pour le choix de la dose pleine ou réduite. Patients > 80 ans : 110 mg toutes les 12 heures  Pour la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes de > 75 ans ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG : - initiation : 75 mg - dose d'entretien : 150 mg en 1 prise

50

## Sujet âgé – quelles adaptations de posologies?

Adaptations posologiques des anticoagulants INJECTABLES chez le sujet âgé	
Enoxaparine LOVENOX®	Posologie à adapter au sujet âgé pour l'indication « Traitement de l'IdM aigu avec élévation du segment ST, incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée secondaire » Chez les patients ≥ 75 ans : - <b>pas de bolus IV</b> - démarrer avec une dose de <b>75 UI/kg SC toutes les 12 heures</b> - maximum 7500 UI pour les 2 premières injections - <b>si IR sévère</b> : 100 UI/kg / 24 heures
Tinzaparine INNOHEP®	/
Daltéparine FRAGMINE®	Chez les patients > 80 ans : surveillance particulière du risque hémorragique
Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Chez les patients > 80 ans : surveillance particulière du risque hémorragique
Fondaparinux ARIXTRA®	Chez les patients > 75 ans : surveillance particulière du risque hémorragique
Héparine calcique CALCIPARINE®	Les concentrations sériques d'HNF peuvent être augmentées chez le sujet > 60 ans : diminution de posologie parfois nécessaire
Héparine sodique HEPARINE CHOAY®	Les concentrations sériques d'HNF peuvent être augmentées chez le sujet > 60 ans : diminution de posologie parfois nécessaire

51

## Interactions médicamenteuses - Paramètres pharmacocinétiques

	Warfarine COUMADINE®	Fluindione PREVISCAN®	Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®	Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®
DEMI-VIE	35-45 heures	31 heures	8-11 heures	12 heures	5 à 13 heures	12 à 14 heures <sup>(1)</sup>
LPP	97% lié à l'albumine	97% lié à l'albumine	98,7% lié aux pp (++) albumine)	87%	92 - 95 % (++) albumine)	34 – 35 %
MÉTABOLISME				- Substrat de : gp-P <sup>(2)</sup> , BCRP <sup>(3)</sup> - Métabolisé par : CYP3A4, CYP3A5	- Substrat de : gp-P <sup>(2)</sup> , BCRP <sup>(3)</sup> - Métabolisé par : CYP3A4, CYP2J2	- Substrat de : gp-P <sup>(2)</sup>
ELIMINATION				- Inactifs ++ - 27% rénale, 73% fécale	- Rénal : 1/3 inchangé, 1/3 sous forme inactive - Fécal : 1/3 sous forme inactive	- Rénal : 85% inchangé - Fécal : 15%
ALIMENTS, BOISSONS...	- Une consommation aigüe d'alcool augmente l'INR alors qu'une consommation chronique le diminue. - Alimentation équilibrée. - Apports réguliers et sans excès en aliments riches en vit K car modifient INR ++ (diminue l'effet anticoagulant des AVK)			- La consommation de pamplemousse peut augmenter les effets de l'apixaban → surveiller l'apparition de saignements	/	/

(1) Le dabigatran nécessite de l'acidité pour être absorbé

(2) Glycoprotéine-P

(3) Protéine de résistance du cancer du sein

Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse – INESSS – Avril 2019

52

## Interactions médicamenteuses - Paramètres pharmacocinétiques

Contre-indiqué	Déconseillé	Précaution d'emploi	Absence de donnée	Non étudié dans ce guide	NB : - Liste d'interactions médicamenteuses non exhaustive, - L'effectivité des interactions n'a pas été abordée et pourra faire l'objet d'un travail complémentaire	
		Fuindione (Prevican®)	Warfarine (Coumadine®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Ciclosporine, Tacrolimus (inhibiteur gp-P)						
AINS			Aspirine dose anti-inflammatoire et AINS pyrazolés	Augmentation du risque hémorragique		
Antiagrégants plaquettaires						
Paracétamol		Risque d'augmentation de l'effet des AVK et de leur risque hémorragique en cas de prise de 4g/jour de paracétamol pendant au moins 4 jours → Contrôle régulier de l'INR +/- adaptation de la posologie de l'AVK				
Inhibiteurs puissants du CYP450 et de la P-gp (antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase du VIH)			Miconazole	Kétoconazole	Kétoconazole, Itraconazole, Voriconazole ou Ritonavir, inhibiteurs de la protéase du VIH	Kétoconazole, Itraconazole, Voriconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH
				Prudence : voriconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH		
				Posaconazole	Posaconazole	Posaconazole
Autres inhibiteurs des CYP3A4 (Fluconazole) et/ou P-gp (Amiodarone, Vérapamil, Quinidine, Diltiazem, Clarithromycine, Azithromycine)				Augmentation saignements (Risque majoré si IR légère à modérée) → Surveillance régulière NFS en absence d'alternative thérapeutique → Nécessité de réduire la posologie	Administration possible avec Fluconazole	Diltiazem augmente de 40% les concentrations d'Apixaban
Dronédarone						
Inducteurs du CYP450 et de la P-gp (Rifampicine, Millepertuis, Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital)			Millepertuis	Rifampicine	Rifampicine, Phénytoïne, Carbamazépine, Phénobarbital, Millepertuis	
				Diminution des concentrations plasmatiques → Diminution de l'activité des AOD		



**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET IMPACT SUR LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DES AOD\***

\* Ce tableau n'est pas exhaustif. Il est important de tenir compte du nombre de substrats du CYP3A4, de la P-gp et de la fonction rénale du patient pour évaluer l'impact clinique réel de l'interaction.

	MÉCANISME IMPLIQUÉ	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	ÉDOXABAN
Amlodarone	P-gp inhibiteur mineur	↑ 12-60 %	Effet mineur	Absence de données PK <sup>1</sup>	↑ 40 %
Antiacides, IPP et anti-H2	↓ absorption GI	↓ 12-30 %	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Atorvastatine	P-gp et CYP3A4	↓ 20 %	Pas d'effet	Absence de données PK <sup>1</sup>	↓ 15 %
Diltiazem	P-gp CYP3A4 inhibiteur mineur	Absence de données PK <sup>1</sup>	Absence de données PK <sup>1</sup>	↑ 40 %	Absence de données PK <sup>1</sup>
Dronédarone	P-gp et CYP3A4	↑ 114-136 %	Absence de données PK <sup>1</sup>	Absence de données PK <sup>1</sup>	↑ 85 %
Fluconazole	CYP3A4	Absence de données PK <sup>1</sup>	↑ 42 %	Absence de données PK <sup>1</sup>	Absence de données PK <sup>1</sup>
Vérapamil <sup>1</sup>	P-gp CYP3A4 inhibiteur mineur	↑ 12-180 %	Absence de données PK <sup>1</sup>	Absence de données PK <sup>1</sup>	↑ 50 %
Clarithromycine	P-gp et CYP3A4	↑ 15-20 %	↑ 30-54 %	↑ 60 %	↑ 85 %
Erythromycine	P-gp CYP3A4 inhibiteur modéré		↑ 30-50% <sup>2</sup>	↑ 20-43 % <sup>3</sup>	↑ 73 %
Cyclosporine <sup>4</sup>	P-gp CYP3A4 inhibiteur mineur		↑ Possible <sup>2</sup>	Peu de données PK <sup>1</sup>	Absence de données PK <sup>1</sup>
Tacrolimus <sup>4</sup>	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur		Jusqu'à ↑ 153 %	Forte ↑	Jusqu'à ↑ 100 %
Inhibiteur de la protéase (traitement du VIH) <sup>2</sup>	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur		Jusqu'à ↑ 150 %	↑ 100 %	↑ 87 %
Itraconazole	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur	↑ 140-150 %	Jusqu'à ↑ 150 %	↑ 100 %	↑ 87 %
Kétoconazole					
Posaconazole					
Voriconazole					
Carbamazépine <sup>4</sup>	P-gp CYP3A4 inducteur majeur	Jusqu'à ↓ 66 %	Jusqu'à ↓ 50 %	↓ 54 %	↓ 34 %
Milépertuis <sup>4</sup>					
Phénobarbital <sup>4</sup>					
Phénytoïne <sup>4</sup>					
Primidone <sup>4</sup>					
Rifampicine ou autres inducteurs <sup>5</sup>					
Jus de pampleousse	CYP3A4 inhibiteur mineur	Pas d'effet	Effet mineur	Absence de données PK <sup>1</sup>	Pas d'effet

Espacer la prise du dabigatran de 2h avec le vérapamil afin d'éviter l'interaction.  
Ritonavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, etc.  
Absence (ou très peu) de données pharmacocinétiques (PK). Interaction peu probable OU n'ayant pas démontré d'impact clinique significatif dans la littérature.  
Aucune interaction avec les anticoagulants suivants : lacosamide, lamotrigine et acide valproïque. Le guide européen de l'EhRA 2018 fait mention d'une interaction entre les AOD et le lévétiracétam. Cette interaction est basée sur un potentiel inducteur théorique du lévétiracétam dans un modèle animal et n'a jamais été démontrée chez l'humain (impact probablement négligeable). Le lévétiracétam demeure un anticoagulant de choix en présence d'un AOD.  
Autres inducteurs : enzalutamide, efavirenz, névirapine, oxcabazépine, etc.  
L'impact des interactions entre les AOD et ces inducteurs est mal documenté dans la littérature.

<sup>1</sup> Critères d'utilisation d'un AOD en association avec un ICN (cyclosporine et tacrolimus) établis par l'équipe de greffe cardiaque de l'ICPCQ-UL.  
<sup>2</sup> C<sub>cr</sub> > 25 mL/min.  
<sup>3</sup> association avec le TACROLIMUS seulement (ne pas associer un AOD avec la cyclosporine)  
<sup>4</sup> utilisation de l'APIXABAN seulement  
<sup>5</sup> absence d'un autre médicament interagissant avec l'apixaban (ex: clarithromycine, azoles, etc.)  
Initiation de l'apixaban après la phase aigue de thrombose  
Initiation de l'apixaban > 6 mois post greffe (lorsque la fréquence des biopsies est plus espacée)

**Légende**  
■ Utilisation contre-indiquée. Éviter l'administration concomitante.  
■ Diminuer la dose d'édoxaban à 30 mg p.o. id.  
■ Même si l'interaction existe, une réduction de dose de l'AOD n'est pas recommandée pour la majorité des patients. Le jugement clinique prévaut.

INESSS – Guide AOD version 3.0 sept 2021

## Modalités de prise et forme galénique

ANTIVITAMINES K	Modalités de préparation (écrasement comprimé / ouverture gélule)	Amertume	Modalités d'administration
ACÉNOCOUMAROL 1 mg (cp.) et 4 mg (cp. quadrisec.) (MINISINTROM et SINTROM)		Pas de données	
FLUINDIONE cp. quadrisec. 20 mg (PREVISCAN)		Pas de données	
WARFARINE cp. sec. 2 et 5 mg (COUMADINE)		Pas de données	

INHIBITEURS SÉLECTIFS DU FACTEUR XA	Modalités de préparation (écrasement comprimé / ouverture gélule)	Amertume	Modalités d'administration
APIXABAN cp. 2,5 et 5 mg (ELIQUIS)		Pas de données	
RIVAROXABAN cp. 10, 15 et 20 mg (XARELTO)		Pas de données	
INHIBITEURS DIRECTS DE LA THROMBINE			
DABIGATRAN gel. 75, 110 et 150 mg (PRADAXA)		Pas de données	

## Modalités de prise et forme galénique

	Warfarine COUMADINE®	Fluindione PREVISCAN®	Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®	Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®
MODALITÉS DE PRISE	- De préférence le soir, <b>avec ou sans</b> aliment.			- Doit être pris <b>avec ou sans</b> aliments . - Le comprimé <b>peut être écrasé</b> et mélangé à de l'eau, du dextrose 5 %, du jus de pomme ou de la compote de pommes, immédiatement avant la prise	- <u>Cpr 10 mg</u> : à prendre avec ou sans aliments - <u>Cpr 15 et 20 mg</u> : à prendre avec des aliments - Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant la prise.	- Doit être pris <b>avec ou sans</b> aliment. Avec un verre d'eau. - Les gélules <b>ne doivent pas être ouvertes</b> , cela peut augmenter le risque de saignement
	- Ecrasement possible	- Ecrasement <b>non recommandé</b> car médicament à marge thérapeutique étroite				
CATEN CAS D'OUBLI	- Prise possible dans les <b>8 heures</b> après l'heure habituelle d'administration sinon reprendre la dose suivante à l'heure habituelle et ne pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. - Noter l'oubli dans le carnet de suivi et signaler un oubli lors du contrôle de l'INR			- <b>Prendre le comprimé immédiatement</b> (délai maximum de <b>6 heures</b> après l'oubli) et poursuivre le traitement comme avant avec deux prises quotidiennes. (si haut risque d'AVC et bas risque hémorragique, délai de 6h prolongé jusqu'à la dose suivante)	- <b>Prendre immédiatement</b> le comprimé oublié et poursuivre le traitement quotidien normalement dès la prochaine prise prévue.	- <b>pPETEV*</b> : Poursuivre à la dose quotidienne habituelle le lendemain à la même heure. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. - Autres indications : Possibilité de prendre la dose oubliée jusqu'à <b>6 heures</b> avant la dose programmée suivante. Au-delà, ne pas rattraper la dose oubliée. - Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

**pPETEV\*** : Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG

RCP des produits

Liste des médicaments écrasables de l'OMÉDIT Normandie, mise à jour en 2022

56

## Surveillance biologique du traitement ANTICOAGULANTS INJECTABLES- Suivis

	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®	Héparine calcique CALCIPARINE®	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
SUIVIS	<p><b>Numération plaquettaire</b> avant l'instauration du traitement puis régulièrement :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- contexte chirurgical ou traumatique ≤ 3 mois (traitement préventif ou curatif) : <b>2 fois/semaine</b> pendant 1 mois puis <b>1 fois/semaine</b> jusqu'à l'arrêt</li><li>- en dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique ≤ 3 mois (traitement préventif ou curatif) chez les patients avec FdR (antécédent d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans le 6 mois ou avec comorbidités importantes) : même surveillance que ci-dessus</li><li>- en dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique ≤ 3 mois (traitement préventif ou curatif) dans les autres cas : nouvelle numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH</li></ul> <p><b>Surveillance de la kaliémie</b> chez les patients à risque : diabète, IRC, acidose métabolique pré-existante, association à des médicaments hyperkaliémants.</p> <p>Utilité à mesurer l'<b>activité anti-Xa</b> pour les doses curatives dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage : ClCr [30-60 mL/min], poids extrême, hémorragie inexpliquée, risque accru de saignement ou de récurrence de thrombose, enfant, femme enceinte.</p> <p>Pour détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, prélever environ <b>4 heures après</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- la <b>2ème</b> administration si le médicament est délivré en <b>1 injection SC/jour</b></li><li>- la <b>3ème</b> administration lorsque le médicament est délivré en <b>2 injections SC/jour</b>.</li></ul> <p>La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas en fonction des résultats du dosage précédent pour envisager une éventuelle modification de la dose.</p>				<p>Surveiller périodiquement la NFS, la créatinine sérique, les tests sanguins occultes des selles, les signes et symptômes de saignement.</p> <p>L'activité anti-Xa peut être mesurée si le test est spécifiquement étalonné pour le fondaparinux</p>	<p>Surveiller la <b>kaliémie</b> en cas de traitement prolongé chez les patients à risque : diabétique, IRC, acidose métabolique pré-existante, traitement par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie comme les IEC ou les AINS.</p> <p>Surveiller la <b>numération plaquettaire</b> : avant traitement puis <b>2 fois/semaine</b> pendant 21 jours.</p> <p>Si le traitement est prolongé au-delà, continuer à cette fréquence jusqu'à l'arrêt du traitement.</p> <p><b>Adapter la posologie en fonction du TCA et de l'activité anti-Xa</b> : <b>1er</b> prélèvement à faire <b>entre les 2 premières</b> injections (4 à 6 heures après la 1<sup>ère</sup> injection suivant le schéma à 2 ou 3 injections par jour) puis contrôle à effectuer au minimum <b>quotidiennement</b> et après chaque changement de posologie.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- le TCA doit se situer entre 1,5 et 2,5 fois le témoin</li><li>- l'activité anti-Xa doit se situer entre 0,3 et 0,7 UI/mL (à utiliser préférentiellement)<sup>57</sup></li></ul>	

## Surveillance du traitement ANTICOAGULANTS PER OS - Suivis

Les anticoagulants oraux, HAS, Posted on Jun 01 2018

	Warfarine COUMADINE®	Fluindione PREVISCAN®	Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®	Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®
SUIVI	<b>INR</b> <b>Cible :</b> - prothèse valvulaire mécanique selon risque thrombogénique intrinsèque des prothèses et présence ou non d'un facteur de risque lié au patient (faible : 2,5 ou 3,0 ; moyen : 3,0 ou 3,5 ; élevé : 3,5 ou 4,0) - Autres indications : cible à 2,5 (entre 2 et 3) <b>Rythme des contrôles :</b> - 1er contrôle après la 3ème prise d'AVK, le matin du 4ème jour. - 2ème contrôle entre 3 et 6 jours après le 1er contrôle. - Puis 1 à 2 par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR puis avec intervalle maximal de <b>1 mois</b> . - Si changement de posologie / modification du traitement médicamenteux, répéter le même schéma de contrôle			- Test calibré quantitatif sur une activité anti-Xa étalonné pour connaître la mesure des concentrations plasmatiques de l'apixaban peut être utile dans des situations exceptionnelles, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence	- Test calibré quantitatif sur une activité anti-Xa étalonné pour connaître la mesure des concentrations plasmatiques du rivaroxaban peut être utile dans des situations exceptionnelles, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence	- Test basé sur la mesure d'un temps de thrombine dilué (avec étalon spécifique) peut être utilisé en cas de surdosage ou chirurgie urgente
				<b>Vigilance sur bilan d'hémostase :</b> la prise d'AOD modifie le bilan d'hémostase sans corrélation avec la concentration plasmatique. Difficulté de l'interprétation des TP et TCA qui peuvent être normaux malgré des concentrations significatives d'AOD, cela dépend de la sensibilité du réactif utilisé au laboratoire. → importance de mentionner le traitement. (De la même manière, TP et TCA peuvent aussi être perturbés).		
MESSAGES CLÉS de la réévaluation des anticoagulants oraux : AOD et AVK						
<p>➤ <b>A l'instauration du traitement + chaque année + en cas d'événement intercurrent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Evaluer la clairance de la créatinine</li><li>▪ Evaluer la fonction hépatique</li><li>▪ Doser l'hémoglobine</li></ul> <p>➤ <b>Tous les 6 mois si sujet âgé &gt; 75 ans ou &lt; 60 kg, ou ClCr de départ 30 &lt; ClCr &lt; et 60 ml/mn :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Evaluer la fonction rénale.</li></ul> <p>➤ <b>Tous les 3 mois si ClCr de départ &lt; 30 ml/mn :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Evaluer la fonction rénale. (Si ClCr de départ &lt; 40 ml/min : tester la FR tous les 4 mois, si &lt; 50 ml/min : évaluer tous les 5 mois...)</li></ul>				<p>➤ Connaissance et <b>traçabilité</b> de la <b>date d'introduction</b> et de l'indication indispensable au suivi</p> <p>➤ <b>INR équilibré</b> sous AVK → pas de raison de changer d'anticoagulant</p> <p>➤ Degré d'<b>observance</b> estimé (mode de vie, troubles cognitifs, psychologiques...)</p> <p>➤ <b>Réévaluer régulièrement</b> le traitement (vérifier si automédication en vente libre)</p> <p>NB : utiliser formule de Cockcroft pour déterminer la FR</p>		
				58		

## ANTICOAGULANTS INJECTABLES CAT en cas de surdosage d'Héparines

Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®	Héparine calcique CALCIPARINE®	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
<b>Activité anti-Xa :</b> - Si activité anti-Xa > valeurs attendues : diminuer de manière empirique de 20 % les posologies en absence de mésusage puis reconstruire ensuite*  - Si activité anti-Xa < valeurs attendues : ne pas adapter les posologies					<b>Surveiller la numération plaquettaire :</b> <b>adapter la posologie en fonction du TCA et de l'activité anti-Xa :</b> adaptation posologique par palier de 20%  En cas de surdosage avec l'HNF, la simple interruption du traitement pendant quelques heures permet de résoudre l'épisode de surdosage, étant donné la demi-vie brève de l'HNF. Le recours à l'antidote, le <b>sulfate de protamine</b> , peut se justifier en cas de saignement actif, après avoir évalué le rapport bénéfice/ risque pour le patient compte-tenu du risque de choc anaphylactique avec ce médicament. Le sulfate de protamine est utilisé de manière réglée dans les cas d'utilisation de doses massives d'HNF	

\* Proposition du Groupe français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), absence d'étude clinique.

Héparine, dérivés hépariniques et antagonistes de la vitamine K : maniement, surveillance biologique, gestion des complications - GFTH 2012

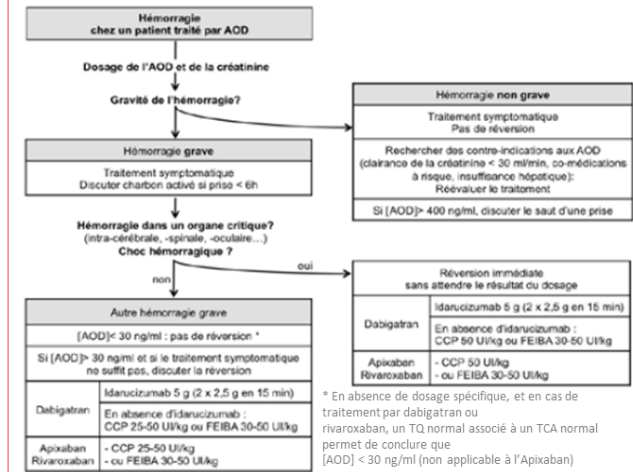
59

# CAT en cas de saignements sous AOD

## GESTION DES SAIGNEMENTS



## ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : NOUVEAUX ANTAGONISTES ET RÉVERSION EN URGENCE – MAPAR 2016



<sup>1</sup> Vous référer au protocole / règle d'utilisation de votre établissement pour l'administration du Praxbind®.

<sup>2</sup> Il n'existe pas de données cliniques sur l'efficacité des CCP non activés. À réserver UNIQUEMENT pour les saignements menaçant la vie après évaluation des risques et bénéfices (risque thromboembolique possible).

<sup>3</sup> Bien que le Cyklokapron® puisse être utilisé en traitement adjuvant lors de saignements muco-cutanés, il ne peut renverser l'effet d'un AOD.

60

# CAT en cas de saignements sous AOD

	APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN
Connaitre l'heure de la dernière prise et la dose utilisée			
Normalisation de l'hémostase	12 à 24 heures		- 12 à 24 heures - + La fonction rénale est <b>altérée</b> + la normalisation est <b>longue</b> (jusqu'à > 48 h)
Évaluation de l'état d'anticoagulation			Tests de la coagulation possible
La prise en charge des saignements	Mesures <b>non spécifiques</b> à adapter à la situation clinique : - Compression mécanique, geste hémostatique, transfusions de culots globulaires / plaquettaires, remplissage vasculaire, etc. - Si la dernière prise de l'AOD < 6h : <b>charbon actif 1g/kg</b> possible pour limiter l'absorption digestive.		
	Si ces mesures ne suffisent pas : - <b>CCP</b> : 50 UI/kg		- Maintenir diurèse suffisante (++) Excrétion par voie rénale ) - En absence d'idarucizumab : <b>CCP</b> : 50 UI/kg
Agents de neutralisation spécifique	/	/	<b>Idarucizumab, Praxbind®</b> - 5 g IV en 2 perfusions successives de 2,5 g - Non <b>systématique</b> . - Uniquement si nécessité de réversion rapide des effets anticoagulants : - Saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital ; - Urgence chirurgicale ou de procédures urgentes. - Si prise de dabigatran < 48 h - Prendre en compte la localisation, la gravité du saignement, la concentration plasmatique du dabigatran, le délai depuis la dernière prise, la fonction rénale, ... - Utilisation complémentaire aux traitements de support non spécifiques pouvant suffire à prendre en charge certaines hémorragies graves de façon optimale.
Dialysable ?	Non (forte LPP)		Faible LPP donc dialysable (données sur l'intérêt limitées)

## CAT en cas de surdosage sous AVK

INR mesuré	CAT en cas d'INR cible : 2-3	CAT en cas d'INR cible : 2,5-3,5 ou 3-4,5
<b>INR &lt; 4</b> sans saignement	- Réduire dose ultérieures	/
<b>4 ≤ INR &lt; 6</b> sans saignements	- Sauter une prise - Pas d'apport de vitamine K - + INR quotidien => INR zone cible + réduire doses ultérieures	- Pas de saut de prise
<b>6 ≤ INR &lt; 10</b> sans saignements	- Interrompre le traitement - + 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> - + INR quotidien => INR zone cible - +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures	- Saut d'une prise - Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i>
<b>INR ≥ 10</b>	- Interrompre le traitement - + 5 mg de vitamine K <i>per os</i> - INR quotidien => INR zone cible - +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures	- Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

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

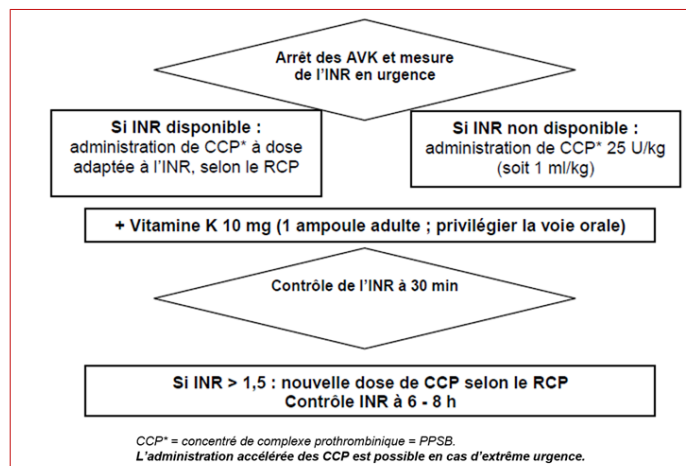
62

## CAT en cas d'hémorragie grave sous AVK

Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessite une prise en charge hospitalière → Objectif INR < 1,5

- Critères de gravité :

- Abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique
- Localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel
- Absence de contrôle par des moyens usuels
- Nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier



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

63



## SITUATIONS CLINIQUES À HAUT RISQUE IATROGÈNE & PROBLÉMATIQUES RENCONTRÉES DANS LA POPULATION GÉRIATRIQUE

<b>1</b>	<b>QUELLE SERAIT LA CONDUITE À TENIR EN PRÉSENCE D'ANTICOAGULANTS ET DE MÉDICAMENTS À ACTIVITÉS ANTITHROMBOTIQUES CACHÉES ?</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle conduite à tenir chez un patient âgé fragile traité par plusieurs antithrombotiques ?</li> <li>- Faut-il maintenir un antiagrégant plaquettaire (AAP) lors de l'instauration d'une héparine préventive du risque thromboembolique lors d'une hospitalisation ?</li> <li>- Une coprescription d'un AAP et d'un anticoagulant est-elle justifiée ?</li> <li>- Comment procéder chez un patient ayant un cumul de médicaments à activité antithrombotiques parfois cachées comme pour les thérapies ciblées ?</li> </ul>
<b>2</b>	<b>QUELLE SERAIT LA CONDUITE À TENIR EN CAS D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN PRÉSENCE D'ANTICOAGULANTS ?</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les statines associées à un AOD peuvent-elles augmenter le risque de saignement ?</li> <li>- Est-il nécessaire de minorer la posologie d'un AVK de manière anticipée lors d'une instauration d'une fluoroquinolone ?</li> <li>- Infectieux/compléments alimentaire et médicaments anticoagulants.</li> </ul>
<b>3</b>	<b>HEMORRAGIE CHEZ UN SUJET SOUS ANTICOAGULANTS, QUE FAIRE ?</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle conduite à tenir chez un patient âgé fragile sous anticoagulant lorsque son hémoglobine est inférieure à 10g/dl ?</li> <li>- Quelle conduite à tenir chez un patient ayant un choc hémorragique sous AOD ?</li> <li>- Hématome sous cutané post traumatique chez un patient âgé sous AVK sur valvulopathie mécanique avec nécessité de passage au bloc pour une mise à plat, comment procéder ?</li> <li>- Patient âgé sous AOD au long cours avec une anémie sur hémorragie digestive active, quelle conduite à tenir ?</li> <li>- Embolie pulmonaire aigüe chez un sujet âgé avec hématurie active sur cancer de prostate.</li> </ul>
<b>4</b>	<b>MODALITÉS DE SUIVIS BIOLOGIQUES DES ANTICOAGULANTS, LES GRANDS PRINCIPES.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intérêt du suivi de l'activité anti-Xa qui pourrait représenter un surdosage biologique mais non clinique ?</li> <li>- Quelle est la conduite à tenir en cas de résultats de Temps de Céphaline Activé (TCA) et d'activité anti Xa divergents ?</li> <li>- Quel est le seuil des plaquettes pour qu'il y ait toujours un intérêt à l'anticoagulation ? Si &lt;60 000 ne pas anticoaguler ? &lt;50 000 ?</li> <li>- Faut-il adapter les posologies des héparines au suivi anti-Xa en cas de résultats inférieurs aux normes (0,5 - 1,5 UI/ml) ?</li> </ul>
<b>5</b>	<b>ADAPTATION DE L'ANTICOAGULATION À LA FONCTION RÉNALE.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faut-il adapter les posologies des AOD en cas d'insuffisance rénale aigüe ?</li> <li>- 15&lt;DFG &lt; 30 ml/min : préférer les AVK ou les AOD pour une instauration ?</li> <li>- Quelle est la place de la tinzaparine en cas d'IR Clcr &lt;30 ? La préférer à l'Héparine calcique en curatif ?</li> <li>- Quelle conduite à tenir pour un AOD/HBPM en présence d'un DFG borderline ?</li> <li>- IR et ACFA : posologie curative d'Héparine calcique ou enoxaparine une dose/ jour ou tinzaparine, quelle molécule privilégier ?</li> </ul>

64

## SITUATIONS CLINIQUES À HAUT RISQUE IATROGÈNE & PROBLÉMATIQUES RENCONTRÉES DANS LA POPULATION GÉRIATRIQUE

<b>6</b>	<b>GESTION DES ANTICOAGULANTS EN ORTHOGÉRIATRIE ET RELAIS PÉRI-OPÉRATOIRES.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle conduite à tenir en post-opératoire chez un patient âgé initialement sous anticoagulants en curatif ?</li> <li>- Quel est l'objectif anti-XA en post PTH ? 0,5 ?</li> <li>- Relai préopératoire d'un patient sous AVK avec une valve mécanique pour opération avec PTH et dialysé : quelle dose d'Héparine calcique ?</li> </ul>
<b>7</b>	<b>ADAPTATIONS DES POSOLOGIES D'ANTICOAGULANT AUX POIDS EXTREMES</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle posologie en préventif ou curatif des TVP chez un patient cachectique ? (Enoxaparine 2000 UI plutôt que 4000 UI ?)</li> <li>- Quelles adaptations chez l'obèse ?</li> </ul>
<b>8</b>	<b>CANCER ET ANTICOAGULATION</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle place des AOD dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse survenant dans un contexte de cancer ?</li> </ul>
<b>9</b>	<b>QUELLES SONT LES SITUATIONS NECESSITANT UNE REEVALUATION DES ANTICOAGULANTS CHEZ LE SUJET AGE ?</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle conduite à tenir chez un patient âgé fragile traité par antithrombotique dans un contexte de fin de vie ?</li> <li>- Quand réévaluer un traitement anticoagulant chez un sujet âgé ?</li> <li>- Quand arrêter un AOD ? (Problématique des situations où l'on ne connaît pas la date d'instauration)</li> </ul>
<b>10</b>	<b>ANTICOAGULANTS ET COVID</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les nouvelles recommandations</li> </ul>
<b>11</b>	<b>AUTRES</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle est la conduite à tenir en cas de soins dentaires d'une personne âgée sous anticoagulants/AAP ?</li> <li>- CAT en cas d'anticoagulants chez un patient âgé fragile et chuteur ?</li> <li>- Troubles cognitifs et observance</li> <li>- Gestion des anticoagulants en cas d'angiopathie amyloïde cérébrale</li> <li>- Quelle conduite à tenir chez un patient âgé avec une HTA ?</li> <li>- Quelles sont les situations dans lesquelles on doit remplacer un AVK par un AOD (ex: labilité de l'INR) ?</li> <li>- STOPP/START, référentiels préconisent AAP en cas de contre-indication aux AOD et FA. Recommandations adaptées ?</li> </ul>

65

## Annexe 3 Poster « AVK : les incontournables »

		Warfarine COUMADINE®		Fluindione PREVISCAN®		Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®																																																																																											
CARDIOPATHIES EMBOLIQUES : PRÉVENTION DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES EN RAPPORT AVEC CERTAINS TROUBLES DU RYTHME AURICULAIRE, CERTAINES VALVULOPATHIES MITRALES, LES PROTHÈSES VALVULAIRES																																																																																																	
Posologies initiales		5 mg/jour		20 mg/jour		4 mg/jour																																																																																											
Adaptations posologiques		Insuffisance rénale Sujet âgé		CICr < 20 mL/min : contrôles plus fréquents de l'INR Si > 80 ans : 1/4 ou 1/2 de la dose																																																																																													
Durée traitement		Long cours sauf pour les Prothèses valvulaires biologiques : 3 mois																																																																																															
TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EP ET PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE DE TVP ET D'EP CHEZ L'ADULTE																																																																																																	
Posologies initiales en relai de l'héparine		5 mg/jour		20 mg/jour		4 mg/jour																																																																																											
Adaptations posologiques		Insuffisance rénale Sujet âgé		CICr < 20 mL/min : contrôles plus fréquents de l'INR Si > 80 ans : 1/4 ou 1/2 de la dose																																																																																													
Durée traitement		MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée ≥ 3 jours, fracture des MI dans les 3 derniers mois) : 3 mois MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides) : ≥ 6 mois tant que le facteur persiste MTEV idiopathique : ≥ 6 mois																																																																																															
PRÉVENTION DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES DES IDM COMPLIQUÉS : THROMBUS MURAL, DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE SÉVÈRE, DYSKINÉSIE EMBOLIGÈNE... EN RELAIS DE L'HÉPARINE																																																																																																	
Posologies initiales		5 mg/jour		20 mg/jour		4 mg/jour																																																																																											
Adaptations posologiques		Insuffisance rénale Sujet âgé		CICr < 20 mL/min : contrôles plus fréquents de l'INR Si > 80 ans : 1/4 ou 1/2 de la dose																																																																																													
Durée traitement		Au moins 3 mois, poursuite à discuter																																																																																															
Modalités de prise																																																																																																	
Modalité de préparation																																																																																																	
Modalité d'administration		De préférence le soir, avec ou sans aliment																																																																																															
Conduite à tenir en cas d'oubli																																																																																																	
Prise possible dans les 8 heures après l'heure habituelle d'administration sinon reprendre la dose suivante à l'heure habituelle et ne pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Noter l'oubli dans le carnet de suivi et signaler un oubli lors du contrôle de l'INR																																																																																																	
Interactions																																																																																																	
Alimentation		Alimentation équilibrée. Apports réguliers et sans excès en aliments riches en vit K* car modifient INR ++ . Une consommation aiguë d'alcool augmente l'INR alors qu'une consommation chronique le diminue																																																																																															
Associations contre indiquées		Aspirine dose anti-inflammatoire et AINS pyrazolés, Miconazole, Millepertuis																																																																																															
Principaux médicaments à propriété antithrombotique		Antiagrégant plaquettaire (Acide acétylsalicylique (AAS), clopidogrel), ISRS, IRSNa, Tramadol, A.valproïque, Corticoïdes, Sulfamides, anticonvulsifs, quinine, IPP, Fluorouracil, capecitabine																																																																																															
Surveillance biologique																																																																																																	
INR Cible prothèse valvulaire mécanique selon risque thrombogénique intrinsèque des prothèses et présence ou non d'un facteur de risque lié au patient (faible : 2,5 ou 3,0 ; moyen : 3,0 ou 3,5 ; élevé : 3,5 ou 4,0) Autres indications : cible à 2,5 (entre 2 et 3) Rythme des contrôles 1er contrôle après la 3ème prise d'AVK, le matin du 4ème jour 2ème contrôle entre 3 et 6 jours après le 1er contrôle Puis 1 à 2 par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR puis avec intervalle maximal de 1 mois. Si changement de posologie / modification du traitement médicamenteux, répéter le même schéma de contrôle																																																																																																	
Gestion des hémorragies				Gestion des surdosages en AVK																																																																																													
Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessite une prise en charge hospitalière → Objectif INR < 1,5																																																																																																	
Critères de gravité : Abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique Localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel Absence de contrôle par des moyens usuels Nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier				<table><tr><th>INR mesuré</th><th>CAT en cas d'INR cible : 2-3</th><th>CAT en cas d'INR cible : 2,5-3,5 ou 3-4,5</th></tr><tr><td>INR &lt; 4 sans saignement</td><td>- Réduire dose ultérieures</td><td>/</td></tr><tr><td>4 ≤ INR &lt; 6 sans saignement</td><td>- Sauter une prise - Pas d'apport de vitamine K - INR quotidien =&gt; INR zone cible + réduire doses ultérieures</td><td>- Pas de saut de prise</td></tr><tr><td>6 ≤ INR &lt; 10 sans saignement</td><td>- Interrompre le traitement - + 1 à 2 mg de vitamine K per os - INR quotidien =&gt; INR zone cible - +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures</td><td>- Saut d'une prise - Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os</td></tr><tr><td>INR ≥ 10</td><td>- Interrompre le traitement - + 5 mg de vitamine K per os - INR quotidien =&gt; INR zone cible - +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures</td><td>- Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</td></tr></table>				INR mesuré	CAT en cas d'INR cible : 2-3	CAT en cas d'INR cible : 2,5-3,5 ou 3-4,5	INR < 4 sans saignement	- Réduire dose ultérieures	/	4 ≤ INR < 6 sans saignement	- Sauter une prise - Pas d'apport de vitamine K - INR quotidien => INR zone cible + réduire doses ultérieures	- Pas de saut de prise	6 ≤ INR < 10 sans saignement	- Interrompre le traitement - + 1 à 2 mg de vitamine K per os - INR quotidien => INR zone cible - +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures	- Saut d'une prise - Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os	INR ≥ 10	- Interrompre le traitement - + 5 mg de vitamine K per os - INR quotidien => INR zone cible - +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures	- Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé																																																																											
INR mesuré	CAT en cas d'INR cible : 2-3	CAT en cas d'INR cible : 2,5-3,5 ou 3-4,5																																																																																															
INR < 4 sans saignement	- Réduire dose ultérieures	/																																																																																															
4 ≤ INR < 6 sans saignement	- Sauter une prise - Pas d'apport de vitamine K - INR quotidien => INR zone cible + réduire doses ultérieures	- Pas de saut de prise																																																																																															
6 ≤ INR < 10 sans saignement	- Interrompre le traitement - + 1 à 2 mg de vitamine K per os - INR quotidien => INR zone cible - +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures	- Saut d'une prise - Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os																																																																																															
INR ≥ 10	- Interrompre le traitement - + 5 mg de vitamine K per os - INR quotidien => INR zone cible - +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures	- Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé																																																																																															
Instauration de la warfarine chez le sujet âgé																																																																																																	
<table><tr><th colspan="3">Patients de 18 à 70 ans</th></tr><tr><th>Jour</th><th>INR</th><th>Posologie</th></tr><tr><td>J1</td><td>ND</td><td>5 mg</td></tr><tr><td>J2</td><td>ND</td><td>5 mg</td></tr><tr><td rowspan="3">J3</td><td>INR &lt; 1,5</td><td>10 mg</td></tr><tr><td>1,5 ≤ INR &lt; 1,9</td><td>5 mg</td></tr><tr><td>2,0 ≤ INR &lt; 3,0</td><td>2,5 mg</td></tr><tr><td rowspan="3">J4 (le jour après la 3ème prise)</td><td>INR ≥ 3</td><td>Arrêt</td></tr><tr><td>INR &lt; 1,5</td><td>10 mg</td></tr><tr><td>1,5 ≤ INR &lt; 1,9</td><td>7,5 mg</td></tr><tr><td rowspan="3">J5</td><td>2,0 ≤ INR &lt; 3,0</td><td>5 mg</td></tr><tr><td>INR ≥ 3</td><td>Arrêt</td></tr><tr><td>INR &lt; 2,0</td><td>10 mg</td></tr><tr><td rowspan="3">J6</td><td>2,0 ≤ INR &lt; 3,0</td><td>5 mg</td></tr><tr><td>INR ≥ 3,0</td><td>Arrêt</td></tr><tr><td>INR &lt; 1,5</td><td>12,5 mg</td></tr><tr><td rowspan="3">J7</td><td>1,5 ≤ INR &lt; 1,9</td><td>10 mg</td></tr><tr><td>2,0 ≤ INR &lt; 3,0</td><td>7,5 mg</td></tr><tr><td>INR &gt; 3,0</td><td>Arrêt</td></tr></table>				Patients de 18 à 70 ans			Jour	INR	Posologie	J1	ND	5 mg	J2	ND	5 mg	J3	INR < 1,5	10 mg	1,5 ≤ INR < 1,9	5 mg	2,0 ≤ INR < 3,0	2,5 mg	J4 (le jour après la 3ème prise)	INR ≥ 3	Arrêt	INR < 1,5	10 mg	1,5 ≤ INR < 1,9	7,5 mg	J5	2,0 ≤ INR < 3,0	5 mg	INR ≥ 3	Arrêt	INR < 2,0	10 mg	J6	2,0 ≤ INR < 3,0	5 mg	INR ≥ 3,0	Arrêt	INR < 1,5	12,5 mg	J7	1,5 ≤ INR < 1,9	10 mg	2,0 ≤ INR < 3,0	7,5 mg	INR > 3,0	Arrêt	<table><tr><th colspan="3">Patients de plus de 70 ans</th></tr><tr><th>Jour</th><th>INR</th><th>Posologie</th></tr><tr><td>J1</td><td>ND</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>J2</td><td>ND</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>J3</td><td>ND</td><td>4 mg</td></tr><tr><td rowspan="3">J4 (le jour après la 3ème prise)</td><td>INR &lt; 1,3</td><td>5 mg</td></tr><tr><td>1,3 ≤ INR &lt; 1,5</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>1,5 ≤ INR &lt; 1,7</td><td>3 mg</td></tr><tr><td rowspan="3">J5</td><td>1,7 ≤ INR &lt; 1,9</td><td>2 mg</td></tr><tr><td>1,9 ≤ INR &lt; 2,5</td><td>1 mg</td></tr><tr><td>INR ≥ 2,5</td><td>Arrêt et mesure quotidienne de l'INR jusqu'à INR &lt; 2,5 puis reprendre à 1 mg</td></tr><tr><td rowspan="3">J6 (+/-1)</td><td>INR ≤ 1,6</td><td>Augmenter la posologie de 1 mg/j</td></tr><tr><td>1,6 ≤ INR &lt; 2,5</td><td>Maintenir la même posologie</td></tr><tr><td>2,5 ≤ INR &lt; 3,5</td><td>Maintenir la même posologie</td></tr><tr><td rowspan="3">J7</td><td>si poso. warfarine ≥ 2mg</td><td>Réduire la posologie de 1 mg/jour</td></tr><tr><td>si poso. warfarine = 1mg</td><td>Maintenir la posologie à 1 mg par jour</td></tr><tr><td>INR &gt; 3,5</td><td>CF gestion des surdosages (HAS 2008)</td></tr></table>				Patients de plus de 70 ans			Jour	INR	Posologie	J1	ND	4 mg	J2	ND	4 mg	J3	ND	4 mg	J4 (le jour après la 3ème prise)	INR < 1,3	5 mg	1,3 ≤ INR < 1,5	4 mg	1,5 ≤ INR < 1,7	3 mg	J5	1,7 ≤ INR < 1,9	2 mg	1,9 ≤ INR < 2,5	1 mg	INR ≥ 2,5	Arrêt et mesure quotidienne de l'INR jusqu'à INR < 2,5 puis reprendre à 1 mg	J6 (+/-1)	INR ≤ 1,6	Augmenter la posologie de 1 mg/j	1,6 ≤ INR < 2,5	Maintenir la même posologie	2,5 ≤ INR < 3,5	Maintenir la même posologie	J7	si poso. warfarine ≥ 2mg	Réduire la posologie de 1 mg/jour	si poso. warfarine = 1mg	Maintenir la posologie à 1 mg par jour	INR > 3,5	CF gestion des surdosages (HAS 2008)
Patients de 18 à 70 ans																																																																																																	
Jour	INR	Posologie																																																																																															
J1	ND	5 mg																																																																																															
J2	ND	5 mg																																																																																															
J3	INR < 1,5	10 mg																																																																																															
	1,5 ≤ INR < 1,9	5 mg																																																																																															
	2,0 ≤ INR < 3,0	2,5 mg																																																																																															
J4 (le jour après la 3ème prise)	INR ≥ 3	Arrêt																																																																																															
	INR < 1,5	10 mg																																																																																															
	1,5 ≤ INR < 1,9	7,5 mg																																																																																															
J5	2,0 ≤ INR < 3,0	5 mg																																																																																															
	INR ≥ 3	Arrêt																																																																																															
	INR < 2,0	10 mg																																																																																															
J6	2,0 ≤ INR < 3,0	5 mg																																																																																															
	INR ≥ 3,0	Arrêt																																																																																															
	INR < 1,5	12,5 mg																																																																																															
J7	1,5 ≤ INR < 1,9	10 mg																																																																																															
	2,0 ≤ INR < 3,0	7,5 mg																																																																																															
	INR > 3,0	Arrêt																																																																																															
Patients de plus de 70 ans																																																																																																	
Jour	INR	Posologie																																																																																															
J1	ND	4 mg																																																																																															
J2	ND	4 mg																																																																																															
J3	ND	4 mg																																																																																															
J4 (le jour après la 3ème prise)	INR < 1,3	5 mg																																																																																															
	1,3 ≤ INR < 1,5	4 mg																																																																																															
	1,5 ≤ INR < 1,7	3 mg																																																																																															
J5	1,7 ≤ INR < 1,9	2 mg																																																																																															
	1,9 ≤ INR < 2,5	1 mg																																																																																															
	INR ≥ 2,5	Arrêt et mesure quotidienne de l'INR jusqu'à INR < 2,5 puis reprendre à 1 mg																																																																																															
J6 (+/-1)	INR ≤ 1,6	Augmenter la posologie de 1 mg/j																																																																																															
	1,6 ≤ INR < 2,5	Maintenir la même posologie																																																																																															
	2,5 ≤ INR < 3,5	Maintenir la même posologie																																																																																															
J7	si poso. warfarine ≥ 2mg	Réduire la posologie de 1 mg/jour																																																																																															
	si poso. warfarine = 1mg	Maintenir la posologie à 1 mg par jour																																																																																															
	INR > 3,5	CF gestion des surdosages (HAS 2008)																																																																																															
INR : international normalized ratio ND : non déterminé																																																																																																	
* aliments riches en vitamine K : brocolis, asperges, épinards, choux.																																																																																																	

ES : embolie systémique; EP : embolie pulmonaire; FA : fibrillation atriale; TVP : Thrombose Veineuse Profond; PTH : Prothèse totale (PT) de hanche, PTG : PT de genoux  
CTEPV : Préservation précoce des événements thromboemboliques mineurs chez les patients adultes après chirurgie orthopédique pour PTH ou PTG





VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## **TITRE**

Démarche interrégionale d'optimisation de la pharmacothérapie chez le sujet âgé. Exemple des anticoagulants

---

## **Résumé**

Pour prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée, différents projets participant à l'optimisation de la pharmacothérapie du sujet âgé ont été mis en place en Normandie. L'usage des anticoagulants étant particulièrement à risque iatrogène dans cette population, des outils à destination des professionnels de santé et dédiés à la gestion des anticoagulants sont en cours de déploiement et diffusés pour certains par l'OMÉDIT Normandie depuis septembre 2022. Le groupe de travail normand anticoagulant a permis d'identifier en interdisciplinarité les situations à haut risque iatrogène chez le sujet âgé traité par anticoagulant pour sensibiliser les professionnels de santé aux risques d'erreurs associés et discuter de conduites à tenir. Des posters rappelant les informations incontournables des anticoagulants à destination des salles de soins sont en cours d'élaboration.

---

## **TITLE**

Interregional approach to optimize pharmacotherapy in the elderly. Example of anticoagulants

---

## **Summary**

In order to prevent drug iatrogeny in the elderly, various projects have been set up in Normandy to optimize drug therapy in the elderly. Use of anticoagulants is particularly associated with risk of iatrogenic effects in this population. Tools for healthcare professionals dedicated to the proper use and management of anticoagulants are being deployed and some of them have been distributed by OMÉDIT Normandie since September 2022. The Normandy anticoagulant working group has made it possible to identify, in an interdisciplinary manner, situations with high iatrogenic potential in elderly patients treated with anticoagulants, in order to raise awareness among healthcare professionals of the associated risks of errors and to discuss the appropriate course of action. In addition, posters for the care rooms reminding the essential information about anticoagulants are being prepared.

---

## **Mots-clés**

Pharmacie clinique, erreur médicamenteuse, sujet âgé, anticoagulant, optimisation médicamenteuse

---