

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Mise en place et évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique des patients sous
AVK au sein du service de Cardiologie du CHU Tlemcen*

Présenté par : BETIOUI Rim Ilham

Soutenu le 03 juillet 2017

Le Jury

Président : Dr Nassim BOUKLI, Maitre-assistant en Pharmacie clinique.

Membres : Dr Souad GUENDOZ, Maitre-assistante en Pharmacologie.

Dr Chahinez NEHAL, Maitre-assistante en Pharmacie galénique.

Dr Wafa BOUKENKOUL, Maitre-assistante en Hémobiologie.

Encadreur : Dr Fatema Zohra BENABED, Maitre-assistante en Pharmacologie.

Co-encadreur: Dr Amin ABBOU, Assistant en Cardiologie.

i. Table des matières

ii. Liste des tableaux.....	IV
iii. Liste des figures.....	V
iv. Liste des annexes.....	XII
v. Liste des abréviations.....	XIII

INTRODUCTION	1
---------------------------	----------

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE.....	3
--	----------

1. GENERALITES SUR L'HEMOSTASE	4
---	----------

1.1. L'hémostase primaire	5
---------------------------------	---

1.2. La coagulation	6
---------------------------	---

1.3. La fibrinolyse	10
---------------------------	----

2. PHARMACOLOGIE ET CLINIQUE DES AVK.....	11
--	-----------

2.1. Présentation générale	11
----------------------------------	----

2.2. Structure chimique et classification.....	12
--	----

2.3. Mécanisme d'action des AVK.....	12
--------------------------------------	----

2.4. Pharmacocinétique.....	15
-----------------------------	----

2.5. Indications	17
------------------------	----

2.6. Contre-indication	18
------------------------------	----

2.7. Précautions d'emploi	19
---------------------------------	----

2.8. Effets indésirables.....	20
-------------------------------	----

2.9. Grossesse.....	21
---------------------	----

2.10. Allaitement	23
-------------------------	----

2.11. Surveillance biologique.....	23
------------------------------------	----

2.11.1. Définition de L'INR.....	23
----------------------------------	----

2.11.2. Notion d'INR cible.....	24
---------------------------------	----

2.12. Mise en place et surveillance d'un traitement par AVK	25
---	----

2.13. Conduites à tenir en cas de situations à risques	29
--	----

2.14. Conduites à tenir en cas d'interventions chirurgicales	32
--	----

3. IATROGENIE DES AVK.....	35
-----------------------------------	-----------

3.1. Définition et état des lieux	36
---	----

3.2. Facteurs influençant la iatrogénie des AVK.....	36
--	----

3.2.1. Facteurs liés au patient	36
---------------------------------------	----

3.2.2. Facteurs liés à la qualité du traitement et à ses potentielles interactions	44
--	----

4. MOYENS DE LUTTE CONTRE LA IATROGENIE DES AVK	53
4.1. Les recommandations destinées aux professionnels de santé	54
4.2. Documents destinés aux patients	54
4.3. Les cliniques d'anticoagulants	55
4.4. L'auto-surveillance de l'INR.....	56
4.5. Les logiciels d'aide à la prescription	57
4.6. L'éducation thérapeutique du patient.....	58
4.6.1. Définition.....	58
4.6.2. Objectifs	58
4.6.3. Modalités pratique de l'ETP.....	59
4.6.4. Intervenants concernés par l'éducation thérapeutique du patient	61
4.6.5. Contexte de l'ETP.....	62
4.6.6. ETP des patients sous AVK.....	63
CHAPITRE II : POPULATION ET METHODE	65
1. Présentation de l'étude	66
2. Type et période d'étude	67
3. Population étudiée.....	67
3.1. Critères d'inclusion.....	67
3.2. Critères d'exclusion	67
3.3. Taille de L'échantillon.....	67
4. Déroulement de l'étude	68
4.1. Intégration au sein de l'équipe médicale du service de cardiologie	68
4.2. Planification et mise en œuvre d'un programme d'éducation thérapeutique des patients traités par AVK.....	68
5. Analyse des données	77
5.1. Analyse des prescriptions.....	77
5.2. L'analyse descriptive	78
5.3. L'analyse statistique	78
CHAPITRE III : RESULTATS	80
1. Etude descriptive.....	81
1.1. Données épidémiologiques	81
1.2. Mode de vie.....	84
1.3. Santé objective	85
1.4. Comportement de santé.....	92

1.5.	Santé perçue	96
2.	Etude analytique avant l'ETP	105
2.1.	Connaissances des patients sur le traitement AVK.....	105
2.2.	Gestion des patients de leur traitement AVK (Savoir-faire).....	107
2.3.	Observance du traitement AVK	109
2.4.	Analyse des associations médicamenteuses	110
2.5.	Analyse des bilans d'INR.....	118
3.	Education thérapeutique des patients	120
3.1.	Les objectifs à atteindre par le patient	120
3.2.	Les outils d'information et d'éducation thérapeutique	121
4.	Etude analytique après l'ETP.....	127
4.1.	Evolution des connaissances des patients	127
4.2.	Evolution de la gestion du traitement	129
4.3.	Evolution de l'observance.....	131
4.4.	Etude de cas cliniques	133
	CHAPITRE IV : DISCUSSION	135
	LIMITES DE L'ETUDE	144
	CONCLUSION	145
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	146
	ANNEXES	160

ii. Liste des tableaux

N° Tableau	Intitulé du tableau	N° Page
Tableau I	Les facteurs plasmatiques de la coagulation.	7
Tableau II	Demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.	14
Tableau III	Demi-vie d'élimination, durée et délai d'action des AVK.	16
Tableau VI	Recommandations des valeurs d'INR en fonction des indications.	24
Tableau V	Score CHA2-DS2-VASc.	26
Tableau VI	Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.	30
Tableau VII	Répartition d'aliments selon leur teneur en vitamine K.	50
Tableau VIII	Principales interactions des AVK avec les plantes utilisées en médecine douce.	52

iii. Liste des figures

N° Figure	Intitulé de la figure	N° Page
Figure 01	Hémostase primaire	5
Figure 02	Voies physiologiques de la coagulation in vivo	8
Figure 03	Cascade de coagulation in vitro	9
Figure 04	Représentation schématique du système fibrinolytique	10
Figure 05	Structure chimique des médicaments antivitamine K	12
Figure 06	Carboxylation des protéines vitamine K dépendantes dans l'hépatocyte	13
Figure 07	Représentation des prothèses valvulaires	17
Figure 08	Relais héparine-AVK	29
Figure 09	Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave	32
Figure 10	Appareil d'auto-mesure de l'INR	56
Figure 11	Score de Girerd pour l'évaluation de l'observance thérapeutique	72
Figure 12	Fiche d'analyse de prescription.	78
Figure 13	Exemple de feuille de calcul du TTR sur Excel	79

Figure 14	Répartition des patients selon leur tranche d'âge.	81
Figure 15	Répartition des patients selon le sexe.	82
Figure 16	Répartition des patients selon leur commune de provenance	82
Figure 17	Répartition des patients selon leur profession.	83
Figure 18	Répartition des patients selon leur niveau d'étude	83
Figure 19	Répartition des patients selon leur exposition au tabac	84
Figure 20	Répartition des patients selon la fréquence d'activités physiques	84
Figure 21	Répartition des patients selon la présence ou non d'antécédents pathologiques	85
Figure 22	Répartition des antécédents pathologiques selon le nombre de patients	85
Figure 23	Répartition des patients selon la présence ou non d'antécédents chirurgicaux	86
Figure 24	Répartition des antécédents chirurgicaux selon le nombre de patients	86
Figure 25	Répartition des patients selon la présence ou non de pathologies associées.	87
Figure 26	Répartition des pathologies associées selon le nombre de patients.	88

Figure 27	Répartition des traitements en cours selon le nombre de patients.	89
Figure 28	Répartition des patients selon l'indication de l'AVK	90
Figure 29	Répartition des patients selon la durée du traitement.	91
Figure 30	Répartition des patients selon la date d'instauration du traitement	91
Figure 31	Répartition des patients selon la fréquence d'automédication.	92
Figure 32	Répartition des médicaments retrouvés en automédication.	92
Figure 33	Répartition des patients selon leur utilisation de la phytothérapie.	93
Figure 34	Répartition des plantes utilisées selon le nombre des patients.	94
Figure 35	Répartition des patients selon leur utilisation des compléments alimentaires.	95
Figure 36	Fréquence des effets indésirables chez les patients.	96
Figure 37	Types d'effets indésirables selon le nombre de patients.	97
Figure 38	Répartition des patients selon la présence ou non d'handicaps moteurs.	98
Figure 39	Type d'handicaps moteurs décrits selon le nombre des patients.	98

Figure 40	Répartition des patients selon la présence ou non d'handicaps sensoriels.	99
Figure 41	Types d'handicaps sensoriels déclarés selon le nombre de patients	99
Figure 42	Répartition des patients selon la présence ou non d'handicaps cognitifs.	100
Figure 43	Type d'handicaps cognitifs décrits selon le nombre de patients.	100
Figure 44	Répartition des patients selon la personne qui gère leur thérapeutique.	101
Figure 45	Répartition des patients selon l'auto-remédiation du traitement.	101
Figure 46	Répartition des patients selon leur respect des dates de visites médicales.	102
Figure 47	Pourcentage des patients pensant que le traitement les empêche de mener une vie normale.	102
Figure 48	Pourcentage des patients pensant que le traitement est contraignant.	103
Figure 49	Répartition des contraintes citées par nombre de patients.	103
Figure 50	Pourcentage des patients pensant que le pharmacien les a suffisamment informés.	104

Figure 51	Pourcentage des patients pensant que le médecin les a suffisamment informés.	104
Figure 52	Répartition des patients selon leur niveau de connaissance du traitement.	105
Figure 53	Pourcentage de bonnes réponses aux questions de connaissances.	106
Figure 54	Répartition des patients selon leur niveau d'aptitude à gérer leur traitement.	107
Figure 55	Pourcentage de bonnes réponses sur la gestion du traitement AVK	108
Figure 56	Profil d'observance des patients.	109
Figure 57	Pourcentage de réponse " oui " au questionnaire de Girerd.	109
Figure 58	Répartition des interactions détectées.	110
Figure 59	Répartition des interactions liées aux AVK.	111
Figure 60	Répartition des IAM selon leur niveau de gravité.	112
Figure 61	Répartition des IAM retrouvées avec l'Acenocoumarol.	112
Figure 62	Répartition des IAM avec l'Acenocoumarol selon le niveau de gravité	113

Figure 63	Répartition des médicaments selon le nombre d'interaction.	114
Figure 64	Répartition des interactions selon leur niveau de gravité.	115
Figure 65	Répartition des interactions retrouvées avec l'Acenocoumarol.	116
Figure 66	Répartition des IAM avec l'Acenocoumarol selon leur niveau de gravité.	116
Figure 67	Répartition des médicaments selon le nombre d'interaction.	117
Figure 68	Répartition des INR	118
Figure 69	Répartition des patients selon le TTR	119
Figure 70	Carnet d'information et de suivi AVK.	122
Figure 71	Le guide patient AVK.	123
Figure 72	Diaporama explicatif.	125
Figure 73	Dépliant à l'usage des professionnels de santé.	126
Figure 74	Répartition des patients selon leur niveau de connaissance.	127
Figure 75	Evolution du pourcentage de bonnes réponses aux items " connaissance " après l'éducation thérapeutique.	128
Figure 76	Répartition des patients avant et après l'ETP selon leur gestion du traitement.	129

Figure 77	Evolution du pourcentage de bonnes réponses aux items " gestion " après l'ETP.	130
Figure 78	Evolution du profil d'observance des patients après l'ETP.	131
Figure 79	Evolution du profil d'observance des patients après l'ETP	132

iv. Liste des annexes

N° Annexe	Intitulé de l'annexe	N° Page
Annexe 01	Score HAS-BLED.	161
Annexe 02	Tableau IAM avec AVK.	162
Annexe 03	Lettre au professeur de cardiologie.	169
Annexe 04	Le questionnaire.	170
Annexe 05	Fiche d'intervention individualisée.	174

v. Liste des abréviations

- **ACFA**: Arythmie Cardiaque par Fibrillation Atriale.
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- **ALAT** : ALanine Amino Transférase.
- **ANSM**: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.
- **AP-HM** : Assurance Publique des Hôpitaux de Marseille
- **Arg** : Arginine
- **ASAT** : ASpartate Amino Transférase.
- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral.
- **AVK**: Antivitamine K.
- **α 2-AP** : α 2-Antiplasmine.
- **CCP** : Concentré de Complexe Prothrombique.
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire.
- **CRAT** : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.
- **CRM** : Centre Régional Militaire.
- **CYP** : Cytochrome P
- **ECS** : European Society of Cardiology
- **EHU** : Etablissement Hospitalier Universitaire.
- **EIG** : Effet Indésirable Grave.
- **EIM** : Evènement Iatrogène Médicamenteux
- **EP** : Embolie Pulmonaire.
- **ETP** : Education Thérapeutique du Patient.
- **FA** : Fibrillation Auriculaire.
- **FDA**: Food and Drug Administration.
- **FT**: Facteur Tissulaire.
- **FVII**: Facteur VII.
- **GP**: Glycoprotéine.
- **gla** : Glutamate.
- **h** : heure.
- **HAS** : Haute Autorité de Santé.
- **HBPM** : Héparine de Bas Poids Moléculaire.

- **HNF** : Héparine non fractionnée.
- **HUG** : Hôpitaux Universitaires de Genève.
- **IAM** : Interaction Avec les Médicaments.
- **IDM** : Infarctus Du Myocarde.
- **INR**: International Normalized Ratio.
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.
- **ISI** : Index de Sensibilité International.
- **KH2** : Napthohydroquinone.
- **KO** : Vitamine K époxyde.
- **MTEV** : Maladie Thromboembolique Veineuse.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **PAI** : Inhibiteurs des Activateurs de Plasminogène.
- **PAM** : Pression Artérielle Moyenne.
- **PAS** : Pression Artérielle Systolique.
- **PIVKA**: Protein Induced by Vitamin K Absence.
- **PT**: Temps de Prothrombine.
- **SAMU** : Service d'Aide Médicale Urgente.
- **T** : trimestre.
- **TCA** : Temps de Céphaline Activée
- **TP** : Taux de Prothrombine..
- **t-PA** : Activateur de Plasminogène de type-tissulaire
- **TQ** : Temps de Quick..
- **TVP** : Thrombose Veineuse Profonde.
- **u-PA** : Plasminogène de type-urokinase.
- **Val** : Valine.
- **VKORC1** : Vitamine K époxyde Réductase sous unité C1.
- **VWB**: Facteur de Willebrand.
- **USPO** : Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine.

Remerciements

*A mon encadreur **Docteur Fatema Zohra BENABED,***

qui de par ses compétences et sa bienveillance m'a permis de mener ce travail en tout épanouissement, je tiens à lui exprimer ma sincère gratitude.

*A mon co-encadreur **Docteur Amin ABBOU,***

pour ses conseils et sa précieuse aide tout au long de ce travail.

*Au **Professeur Abderrahim MEZIANE TANI,***

pour nous avoir si bien accueilli au sein du service de Cardiologie et de nous avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail.

*Au **Docteur Nabil BORSALI,***

pour m'avoir conseillée, guidée et motivée, vous trouverez ici l'expression de mon profond respect et reconnaissance.

*Au **Professeur L .HENAOUI** et au **Docteur S. HASSAINE,** pour leurs conseils et aide indispensables.*

Aux médecins, psychologues et tout le personnel du service de Cardiologie ainsi qu'à toute l'équipe d'Hémobiologie et de Pharmacie Hospitalière pour leurs soutiens et leurs contributions inestimables.

*Au président du jury **Docteur Nassim BOUKLI,***

je vous témoigne une grande admiration et vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

*Aux membres du jury, **Docteur C. NEHAL, Docteur W. BOUKENKOUL, Docteur S.GUENDOZ** qui nous font l'honneur de juger ce travail, veuillez accepter le témoignage de mes sincères remerciements.*

A tous mes enseignants,

vous m'avez tellement apporté lors de mon cursus, je vous dirige ma sincère reconnaissance.

Dédicaces

A mes chers parents

Vous m'avez tellement aidée et avez toujours cru en moi.

Ce travail est un modeste témoin de ce que vous m'avez apporté, j'espère néanmoins vous exprimer à travers cette contribution mon affection et ma gratitude absolue.

A tous les membres de ma famille

Je vous remercie d'avoir toujours été à mes côtés et de m'avoir toujours soutenue.

Que Dieu préserve notre union et vous garde auprès de moi.

A tous mes amis

Je vous remercie pour votre aide et votre soutien, vous avez ensoleillé mon parcours.

RYM

INTRODUCTION

Les antivitamines K (AVK) sont largement prescrites dans la prévention et le traitement des affections thromboemboliques veineuses et artérielles. En France, il a été estimé en 2009 que plus de 1% de la population était traitée par un AVK [1], une consommation qui n'a cessé d'augmenter depuis dix ans, conséquence naturelle du vieillissement de la population et de l'élargissement de leurs indications [2].

Néanmoins, Il existe un réel problème de santé publique lié à leur utilisation. Du fait de leur index thérapeutique étroit, les AVK exposent à deux risques principaux : la thrombose et l'hémorragie. Ces risques sont tels qu'ils placent les AVK au premier rang du risque iatrogène.

En effet, les accidents hémorragiques imputables aux AVK représentent la première cause d'accidents iatrogènes en France. En 2012, ils sont responsables de 20 000 hospitalisations par an, avec une incidence d'épisodes hémorragiques graves de 5/100 patients par an et d'accidents mortels de 1/100 patients par an [3].

Ils font partie des 10 médicaments ayant présenté les événements indésirables les plus graves soumis au système de déclaration de la Food and Drug Administration (FDA) et sont responsables de 6 000 décès par an aux états unis [4].

Pour limiter ces accidents iatrogènes, l'Agence Nationale De Sécurité Du Médicament Et Des Produits De Santé (ANSM) a diffusé des recommandations de bonne pratique clinique et biologique à l'intention des professionnels de santé ainsi qu' un dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous traitement chronique par antivitamine K dont l'objectif est de leur transmettre, via les entretiens pharmaceutiques, les informations et les compétences nécessaires à la bonne gestion de leur traitement [2].

En Algérie, les données épidémiologiques relatives à la classe des AVK et des accidents qu'elle provoque sont rares. Cependant une étude réalisée au niveau du service d'Hémodiagnostic du CHU d'Oran a révélé que seulement 26% des patients ont leur traitement AVK dans la zone d'efficacité thérapeutique [5].

Une autre étude menée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine a révélé que 46,7% des patients sous AVK avaient une mauvaise connaissance de leur traitement.

INTRODUCTION

Aussi, 63% d'entre eux déclarent ne pas avoir bénéficié d'éducation thérapeutique [6] contre 71% des patients suivis au niveau du service de Pharmacovigilance de l'EHU d'Oran [7].

Les nouvelles réformes apportées en octobre 2016 à la loi sanitaire algérienne viennent appuyer le rôle du pharmacien en tant que professionnel de santé et maillon indispensable à la chaîne de santé publique et lui incombent, du fait de ses qualifications, l'implication dans le suivi et l'éducation thérapeutiques des patients (ETP) [8].

Nous nous sommes alors engagés dans ce travail en ayant pour objectif principal l'établissement d'un programme d'éducation thérapeutique comprenant des entretiens et des outils d'information pédagogiques adaptés aux patients sous AVK.

Nous aurons comme autre finalité de savoir, si notre intervention, aura permis une meilleure connaissance, gestion et observance des patients vis-à-vis de leur traitement par AVK mais aussi de s'interroger sur une éventuelle amélioration du profil de stabilité de l'International Normalized Ratio (INR) à l'issue du programme d'éducation thérapeutique.

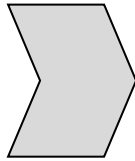
Notre travail comporte deux parties :

Une première partie concernant les axes théoriques où un rappel sur la physiologie de l'hémostase est nécessaire pour comprendre le rôle de la vitamine K dans la coagulation. Nous aborderons par la suite la pharmacologie des AVK et les stratégies thérapeutiques recommandées pour cette classe thérapeutique. Nous nous intéresserons ensuite à la iatrogénie liée à l'utilisation de ces anticoagulants. Enfin, le dernier chapitre sera consacré aux différentes pratiques d'optimisation de la prise en charge des patients sous AVK pour réduire ce risque iatrogène.

Une deuxième partie sera consacrée à l'étude que nous avons réalisée et qui comporte deux volets :

Le premier abordera l'élaboration d'outils d'information et de suivi, matrices d'un programme d'éducation thérapeutique adapté aux patients sous AVK. Le deuxième présentera l'évaluation du programme d'ETP sur des critères pédagogiques ainsi que l'étude de cas cliniques illustrant son intérêt.

CHAPITRE I
REVUE DE LA LITTERATURE



1. GENERALITES SUR L'HEMOSTASE

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux et à limiter les pertes sanguines lorsqu'un traumatisme crée une brèche vasculaire. Il est classique de considérer que le système de l'hémostase se déroule en trois temps :

- **l'hémostase primaire** ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire),
- **la coagulation** consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- **la fibrinolyse** permet la destruction des caillots et la limitation de leur extension.

Au fait, ces trois étapes sont initiées simultanément et sont étroitement imbriquées [9].

1.1. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire se déclenche lors d'une lésion de la continuité de l'endothélium vasculaire (**Figure 01**). Il s'agit d'interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives aboutissant à l'obstruction de la brèche vasculaire par un "thrombus blanc".

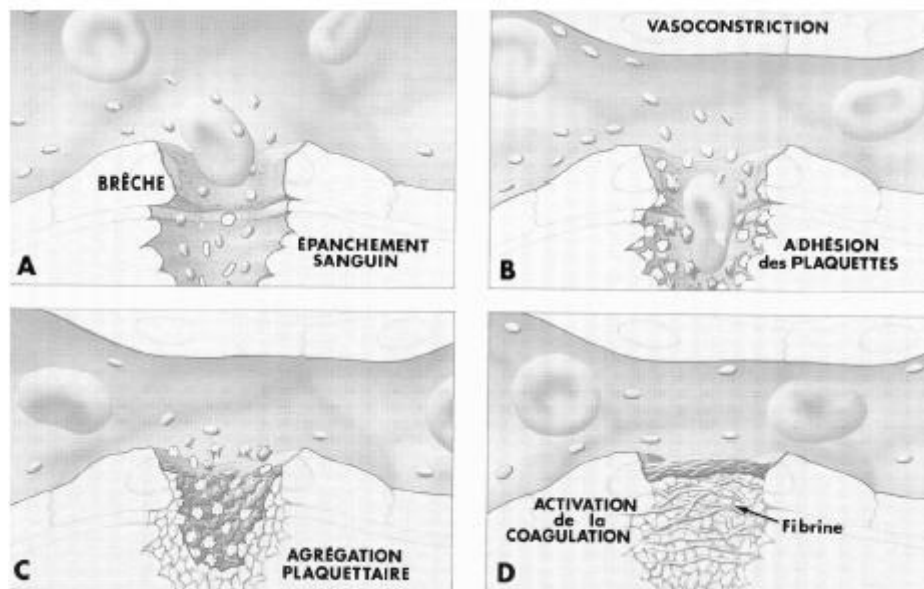


Figure 01 : Hémostase primaire.

Dès que l'intégrité de l'endothélium vasculaire se rompt une **vasoconstriction** localisée et de courte durée diminue le flux sanguin et favorise l'**adhésion** des plaquettes circulantes au collagène sous endothéliale. Cette adhésion se fait via les Glycoprotéines (GP) Ib membranaires plaquettaires en présence du facteur Willbrand (vwb) [10].

Dès lors ces plaquettes seront **activées** et des changements morphologiques ainsi qu'une libération de granules plaquettaires permettront le recrutement d'autres plaquettes et leur liaison aux premières. Cette **agrégation** est médiée par le fibrinogène qui joue le rôle de pont entre les GP Ib IIIa membranaires plaquettaires.

Le clou plaquettaire formé est fragile et sera consolidé par la suite par les réactions de coagulation.

1.2. La coagulation

Consiste en une cascade de réactions enzymatiques qui se déroulent à la surface de la brèche vasculaire et des plaquettes qui s'y sont fixées et au cours de laquelle les facteurs de la coagulation inactivés sont activés et interagissent entre eux, aboutissant à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Ce dernier vient consolider le clou hémostatique et former un caillot.

Les facteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques synthétisés pour la plupart par le foie. Ils sont au nombre de 12 (**Tableau I**) et sont divisés en [11] :

- **Précurseurs** (pro-enzymes ou zymogènes) de sérine-protéases (facteurs II, VII, IX, X, XI, XII et la prekallikreine).
- **Zymogène d'une transglutaminase** : le facteur XIII.
- **Cofacteurs** (facteurs V, VIII).
- **Substrat** (fibrinogène).

La vitamine K intervient au stade terminal de la synthèse de 4 facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X = facteurs vitamine K dépendants) ainsi que les inhibiteurs de la coagulation : protéine C et S en leur faisant acquérir la capacité de se complexer avec le calcium et les phospholipides.

En l'absence de vitamine K, le foie libère des facteurs de coagulation anormaux non fonctionnels appelés PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence) [12].

Tableau I : les facteurs plasmatiques de la coagulation

	Dénomination	Lieu de synthèse	Demi-vie (en heures)
Facteurs			
I	Fibrinogène	Foie	100-150
II	Prothrombine	Foie + vitamine K	50-120
V	Proaccélérine	Foie	12-36
VII	Proconvertine	Foie + vitamine K	4-6
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-16
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie + vitamine K	24
X	Facteur Stuart	Foie + vitamine K	36-48
XI	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	40-80
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	150-300
PK	Prékallicroïne = facteur Fletcher		35
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire		150

1.2.1. La coagulation du sang « in vivo »

Les voies physiologiques de la coagulation in vivo (**Figure 02**) diffèrent de la cascade de la coagulation utilisée pour décrire le phénomène de coagulation in vitro (voir paragraphe 1.2.2 et 1.2.3)

Il est admis que l'élément déclenchant de la coagulation in vivo est le facteur tissulaire (FT). Ce dernier est une protéine membranaire exprimée à la surface de diverses cellules (fibroblastes, cellules musculaires lisses) et qui, lors de lésions vasculaires, est exposée à la surface des plaquettes activées. Par la suite, le facteur VIIa se lie au FT pour former un complexe qui active le facteur IX et le facteur X. La protéase responsable de l'activation initiale du facteur VII n'a pas encore été identifiée, mais une fois que la coagulation est initiée, plusieurs protéases peuvent activer ce facteur. En effet, les facteurs Xa et VIIa catalysent l'activation du facteur VII. La thrombine et le facteur XIa, au contact de surfaces chargées négativement, catalysent l'activation du facteur XI. Une fois que le facteur XIa est généré, un mécanisme additionnel augmente l'activation du facteur IX. Le complexe facteur IXa/VIIIa à la surface membranaire active le facteur X. Le complexe facteur Xa/Va active la prothrombine en thrombine. Cette dernière clive le fibrinogène en monomères, qui se polymérisent pour former le caillot de fibrine [12].

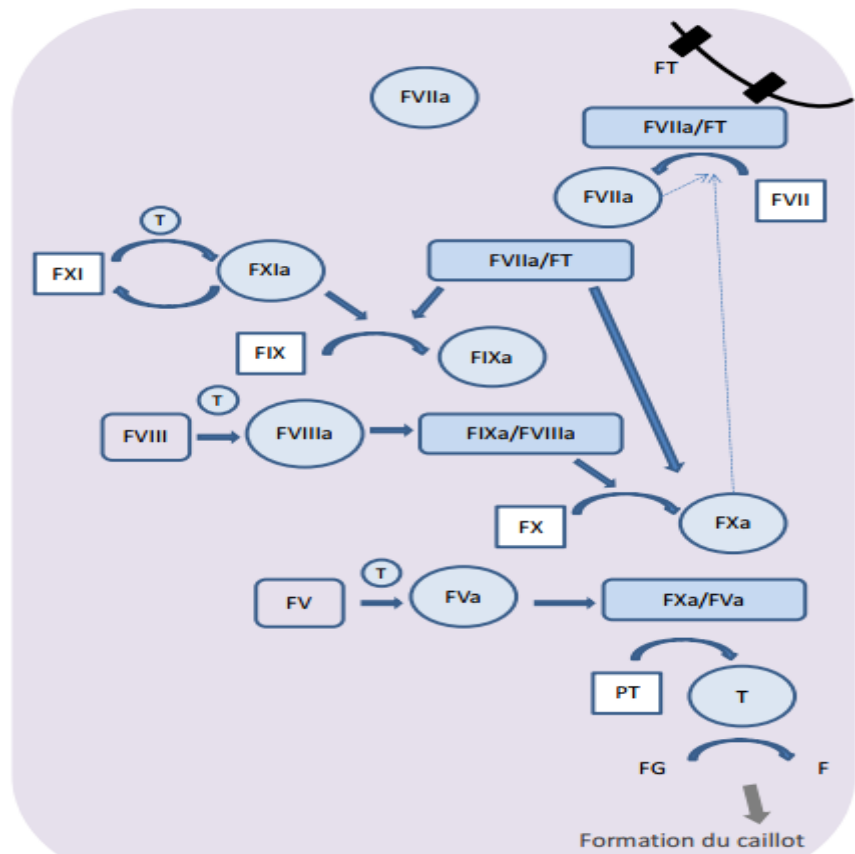


Figure 02 : Voies physiologiques de la coagulation in vivo.

In vitro, la cascade de coagulation est constituée de deux voies (**Figure 03**) qui mènent à la formation de fibrine à partir du fibrinogène : la voie extrinsèque, ou exogène, qui est la voie principale et la voie intrinsèque, ou endogène [13].

1.2.2. La voie extrinsèque

Cette voie est activée par le facteur tissulaire exposé sur le site de blessure ou de matériel de type facteur tissulaire (thromboplastine dans la mesure in vitro du temps de prothrombine [TP]).

Au niveau d'une lésion vasculaire, le complexe regroupant le facteur tissulaire (FT) et le calcium active le facteur VII (FVII), pour lequel il a une très haute affinité.

Le complexe FVIIa-FT va alors activer le facteur X, le tout en présence de calcium. S'en suit la formation du complexe prothrombinase (Xa, Va, calcium, phospholipides) qui permettra la formation de thrombine (IIa) à partir de prothrombine (II) et ainsi la formation de fibrine par action de la thrombine sur le fibrinogène.

La mesure du temps de prothrombine (TP) est l'examen de laboratoire qui permet d'évaluer la voie extrinsèque de la coagulation [12].

1.2.3. La voie intrinsèque

La voie intrinsèque est initiée par l'exposition du sang à une surface chargée négativement (comme la cérite, le kaolin ou la silice dans la mesure in vitro du temps de céphaline activée [TCA]).

Il s'agit d'une voie d'amplification qui rejoint la voie extrinsèque au niveau de l'activation du facteur X. Les facteurs intervenants sont la prekalikreine, le kininogène de haut poids moléculaire ainsi que les facteurs XII et XI.

Interviennent par la suite les facteurs antihémophiliques B et A (facteurs IX et VIII) qui forment, en présence de phospholipides, le complexe tenase, permettant en présence d'ion calcium l'activation du facteur X.

La thrombine a une activité protéasique. Ainsi, elle permet la coagulation en:

- Transformant le fibrinogène en fibrine.
- Activant le facteur XIII qui va stabiliser la fibrine.
- Activant les facteurs V et VIII.

Cependant, la thrombine dispose aussi d'un effet anticoagulant indirect en activant la protéine C qui se complexe avec la protéine S pour inactiver les facteurs Va et VIIIa.

Les deux voies convergent vers l'activation du facteur X qui, dans le complexe de prothrombinase, convertit la prothrombine en thrombine, enzyme finale de la cascade de coagulation. La thrombine convertit le fibrinogène en un caillot de fibrine [12].

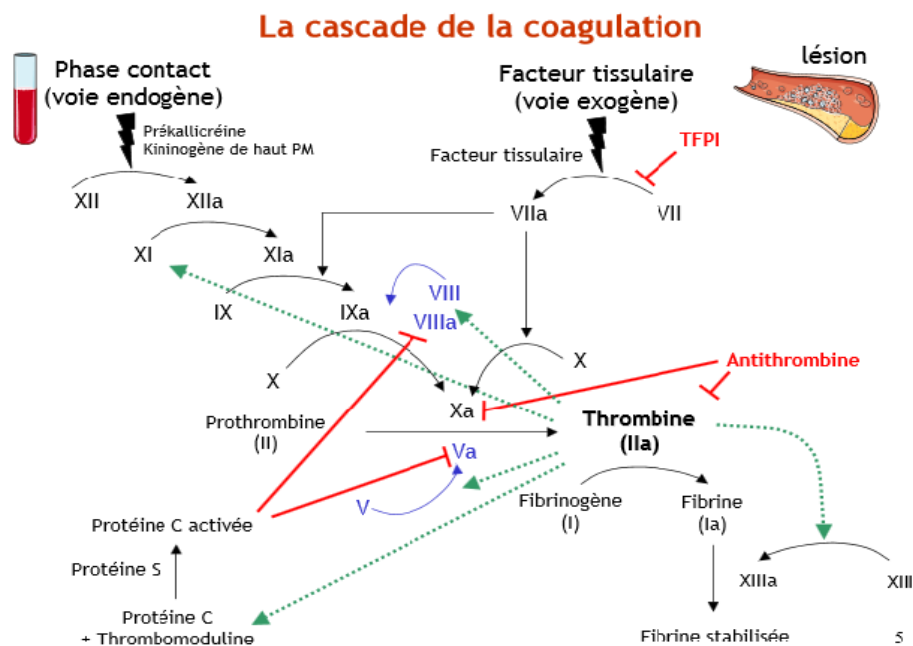


Figure 03 : Cascade de coagulation in vitro.

1.3. La fibrinolyse

Ce phénomène est un système parallèle activé concomitamment à la cascade de coagulation et qui sert à limiter son extension sans pour autant provoquer d'hémorragies en détruisant les clous hémostatiques.

La plasmine est une protéase qui hydrolyse la fibrine en fragments appelés produits de dégradation de la fibrine mais elle hydrolyse également le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation. Deux activateurs de plasminogène ont été mis en évidence dans le sang : l'activateur de plasminogène de type-tissulaire (t-PA) et l'activateur de plasminogène de type-urokinase (u-PA). Ces deux protéases scindent le pont Arg560-Val561 du plasminogène pour ainsi générer la plasmine. Les inhibiteurs des activateurs de plasminogène (PAI-1, PAI-2) ainsi que l' α_2 -antiplasmine (α_2 -AP), par inhibition de la plasmine, régulent le système fibrinolytique [14] (Figure 04).

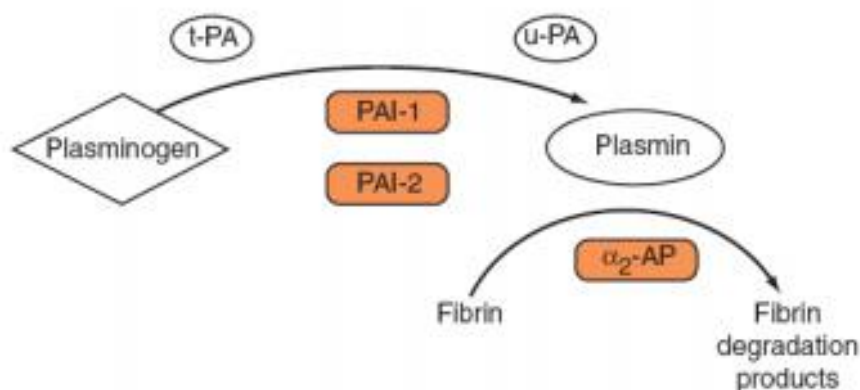
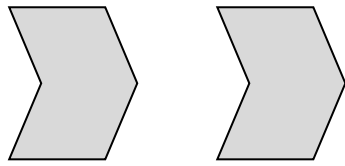


Figure 04 : Représentation schématique du système fibrinolytique.



2. PHARMACOLOGIE ET CLINIQUE DES AVK

2.1. Présentation générale

Les médicaments antivitamine K ou AVK sont des médicaments anticoagulants oraux. Utilisés depuis leur découverte dans les années 1950, ils constituent aujourd'hui l'un des traitements antithrombotiques de référence. Actuellement, trois molécules antivitamine K sont sur le marché : l'acénocoumarol, la warfarine et la fluindione.

L'acénocoumarol (Sintrom®) est le seul AVK commercialisé en Algérie [6].

2.2. Structure chimique et classification

Les AVK sont des analogues structuraux de la vitamine K. On distingue deux types de dérivés : les dérivés de la 4-hydroxycoumarine (l'acénocoumarol, la warfarine) et les dérivés de la phényl-indanedione (la fluindione) (Figure 05) [15].

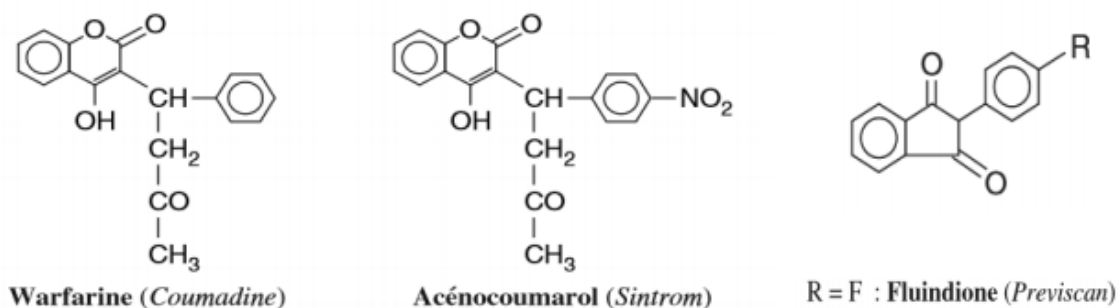


Figure 05 : Structure chimique des médicaments antivitamine K.

2.3. Mécanisme d'action des AVK

2.3.1. Rôle de la vitamine K dans le processus de coagulation

On compte deux formes naturelles de la vitamine K :

- La vitamine K1 ou phylloquinone, forme la plus importante, est essentiellement apportée à l'organisme par la consommation alimentaire de légumes verts.
- La vitamine K2 ou menaquinone est produite par la flore intestinale du colon en quantité assez importante et est également présente dans les aliments d'origine animale (fromages, viandes). Elles possèdent en commun un noyau naphtoquinoneméthylé.

La vitamine K est une vitamine liposoluble absorbée en présence de bile et parvient au foie par le système porte, où elle exerce principalement son rôle [16].

La vitamine K (quinone) est transformée dans les hépatocytes en vitamine K naphthohydroquinone ou vitamine KH₂ par une enzyme, la quinone réductase.

Cette forme réduite de vitamine K sert de cofacteur à une enzyme appelée gamma-glutamyl-carboxylase. Cette enzyme est impliquée dans la gamma-carboxylation de nombreuses protéines contenant des résidus glutamate donnant ainsi des « gla » protéines carboxylées.

Les principales « gla » protéines sont :

- Les facteurs de la coagulation II, VII, IX, X, procoagulants.
- Les protéines C et S, inhibitrices de la coagulation.

La gamma-carboxylation des résidus glutamiques de ces protéines permet leur liaison via les ions calcium aux phospholipides anioniques des membranes plaquettaires lors de leur activation et entraîne ainsi la coagulation (facteurs vitamines K dépendants II, VII, IX, X) ou une inhibition de la coagulation (Protéines C et S).

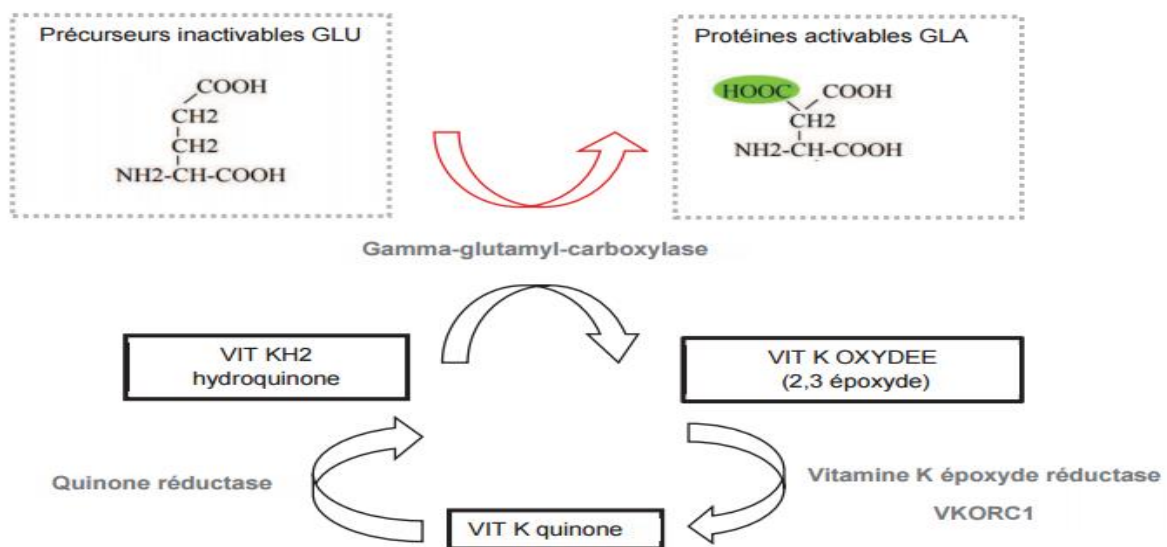


Figure 06 : Carboxylation des protéines vitamine K dépendantes dans l'hépatocyte.

Pour chaque résidu glutamate carboxylé en gamma, une molécule de vitamine K réduite (KH₂) est consommée et une molécule de vitamine K époxyde est formée (KO). Par la suite, une enzyme identifiée en 2004, l'époxyde réductase ou VKORC1 (sous unité C1) régénère la vitamine K sous forme quinone [11]. (Figure 06).

2.3.2. Effet anticoagulant des AVK

Les antivitamines K ont une structure chimique proche de celle de la vitamine K, ce qui va leur permettre de se fixer au niveau des sites d'activation de l'époxyde réductase et de la quinone réductase, inhibant ainsi ces deux enzymes. Ne pouvant être réduite, la vitamine K ne peut alors plus servir de cofacteur à la gamma-carboxylase : la synthèse des facteurs procoagulants (facteurs II, VII, IX et X) mais aussi des facteurs anticoagulants (les protéines C et S) va alors être bloquée [11].

Les AVK vont donc agir de façon indirecte sur la coagulation sanguine car ils ne bloquent que la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants mais n'agissent pas sur les facteurs déjà présents dans la circulation. L'inhibition de la synthèse des protéines vitamine K dépendantes va entraîner une chute progressive de leur concentration plasmatique.

La rapidité de leur décroissance dépend du degré d'inhibition de leur synthèse et surtout de leur demi-vie (**Tableau II**). Celle-ci, parfois longue, explique le temps de latence entre l'administration des AVK et leur effet anticoagulant [17].

Tableau II : Demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants

			Demi-vie
Procoagulants	II	Prothrombine	60 h
	X	Stuart	40 h
	IX	Antihémophilique	24 h
	VII	Proconvertine	6 h
Anticoagulants	Protéine C		9 h
	Protéine S		60 h

Ainsi, après administration d'AVK, le facteur VII et la protéine C dont les demi-vies sont courtes sont les premiers facteurs dont l'activité diminue, tandis que la prothrombine dont la demi-vie est beaucoup plus longue est le dernier facteur dont l'activité diminue.

Les facteurs procoagulants ayant une activité quantitativement plus importante que les facteurs anticoagulants, l'inhibition de la synthèse se traduit par un effet anticoagulant.

Enfin, on estime qu'après administration d'un AVK, l'état d'équilibre de l'effet anticoagulant est obtenu en 4 à 5 fois la valeur de la demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.

Ainsi, l'équilibre d'un traitement par AVK est atteint au bout de 8 jours en moyenne (entre 1 jour pour le facteur VII dont la demi-vie est de 6 heures et 10/12 jours pour le facteur II dont la demi-vie est de 60 heures) [18].

2.4. Pharmacocinétique

La warfarine et l'acénocoumarol existent sous forme racémique. Ainsi la COUMADINE®, le SINTROM® et le MINI-SINTROM® contiennent un mélange équivalent d'énantiomères R et S. Cette stéréo-isomérisie influence les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AVK [19].

2.4.1. Absorption

L'administration des AVK se fait par voie orale avec un coefficient de biodisponibilité supérieur à 75%. Comme la vitamine K, ce sont des molécules liposolubles. L'absorption digestive des AVK s'effectue au niveau de l'estomac et du jéjunum [19].

2.4.2. Distribution

Les AVK se lient de façon réversible et très importante (90 à 99 %) à l'albumine [19] :

La fraction liée représente un réservoir alors que l'activité anticoagulante dépend de la fraction libre. Cette liaison massive des AVK à l'albumine a pour conséquence :

- Une action prolongée des AVK après l'arrêt du traitement.
- Une majoration de l'activité anticoagulante chez les sujets présentant une hypoalbuminémie qu'il faut alors surveiller.
- Une majoration de l'activité anticoagulante par compétition pour la fixation sur l'albumine entraînant une augmentation de la fraction libre active, qui s'observe au cours de certaines interactions médicamenteuses.

Les AVK du fait de leur liposolubilité traversent la barrière placentaire et diffusent dans le lait maternel (sauf pour l'acénocoumarol); de ce fait, ils peuvent induire des désordres hémorragiques chez le fœtus et des fœtopathies [20] [21].

2.4.3. Métabolisme

Les AVK sont essentiellement métabolisés par l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450, pour laquelle des polymorphismes génétiques ont été décrits, puis minoritairement par les isoenzymes 1A2, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450.

Il existe une grande variabilité du traitement AVK entre les patients. Environ 40% de cette variabilité pourrait s'expliquer par la présence de polymorphismes sur le gène codant pour l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (les variants CYP2C9*2 et CYP2C9*3) et sur le gène codant pour la sous unité 1 de la complexe vitamine K époxyde réductase (VKORC1) [22].

Chez les patients ayant un polymorphisme allélique du CYP2C9, qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes, il a été constaté que la dose d'entretien de warfarine était plus faible et que le risque d'anticoagulation excessive était accru. De même, pour l'acénocoumarol, une étude portant sur 7983 patients durant 7 ans a montré que ceux qui possédaient les variants alléliques CYP2C9*2 et/ou CYP2C9*3 avaient une activité réduite de cette enzyme et un risque de survenue d'hémorragies majeures significativement augmenté [23].

2.4.4. Elimination

La demi-vie des AVK varient selon la molécule utilisée de 8 à 45h (Tableau III)

Tableau III: Demi-vie d'élimination, durée et délai d'action des AVK.

Dénomination commune internationale	Spécialités pharmaceutiques	Temps de demi-vie : T _{1/2} (en heures)	Durée d'action (en jours)	Délai d'action (en heures)
Dérivés coumariniques				
Acénocoumarol	SINTROM®	8-9	2-3	24-48
	MINISINTROM®		2-3	24-48
Warfarine	COUMADINE®	35-45	3-5	36-72
Dérivés de l'indiane-dione				
Fluindione	PREVISCAN®	30	3-4	36-72

Du fait de sa courte demi-vie, l'acécoumarol devra être prescrit en 2 prises quotidiennes, matin et soir. En effet, il a été observé des variations significatives de l'INR au cours des 24 heures lors de prise unique.

Remarquons que le simple ajout du radical –NO₂ réduit de manière importante la ½ vie de l'AVK. Les AVK à ½ vie longue (fluindione et warfarine) doivent être privilégiés à l'acénocoumarol car ils permettent d'obtenir une action anticoagulante plus stable.

L'équilibre du traitement par AVK demande entre 2 à 6 jours (environ 4 fois la demi-vie), en raison de ce temps de latence, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence.

La réversibilité de l'action dépend à la fois de la demi-vie d'élimination du médicament utilisé et de la vitesse de renouvellement des facteurs vitamine K dépendant. L'action anticoagulante peut persister 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement. L'arrêt d'un AVK à demi-vie courte entraîne une réversibilité d'action plus courte qu'avec un AVK à demi vie longue.

Mais ce point n'est pas un critère de choix en faveur des AVK à demi-vie courte car l'apport de vitamine K1 neutralise l'action des AVK. Ces médicaments sont principalement éliminés dans les urines sous forme de métabolites et sous forme inchangée [24].

2.5. Indications

Les AVK sont les médicaments de référence de nombreuses affections cardiovasculaires [25]. Les indications validées par des études cliniques ou par un consensus professionnel sont les suivantes:

- La prévention des complications thromboemboliques de certaines cardiopathies emboligènes que sont :
 - La fibrillation auriculaire : elle constitue le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Il s'agit d'une tachycardie irrégulière née de l'oreillette, ayant pour conséquence un rythme cardiaque rapide et irrégulier (tachyarythmie) et une paralysie mécanique des oreillettes source de stase sanguine, de thrombose et d'embolies [25]. Le risque embolique est alors multiplié par 5. Il s'agit de la principale indication du traitement par AVK qui sera ici prescrit à vie.
 - Certaines valvulopathies : les valvulopathies aortiques et mitrales sont les plus fréquentes (cœur gauche) et touchent 2% de la population adulte. Le traitement anticoagulant oral sera prescrit à vie [26].
 - Les prothèses valvulaires : Il existe deux types de prothèses : les prothèses biologiques et les prothèses mécaniques (destinées à substituer une valve mitrale, aortique ou tricuspide) (**Figure 07**).

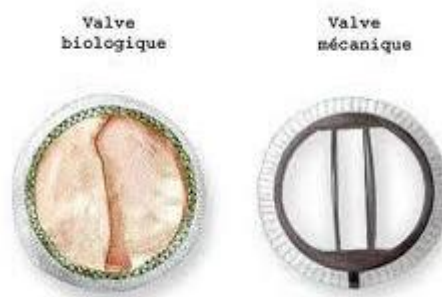


Figure 07 : Représentation des prothèses valvulaires.

En l'absence de facteur de risque thromboembolique, les AVK ne sont pas obligatoires chez les patients porteurs de prothèses biologiques excepté dans les 3 mois suivant l'implantation. En revanche, le traitement par AVK sera prescrit obligatoirement et à vie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques.

- L'infarctus du myocarde (IDM) :
 - En prévention des complications thromboemboliques artérielles, s'il s'agit d'un infarctus du myocarde compliqué (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène). Le traitement par AVK sera alors prescrit en relais de l'héparinothérapie pour une durée de 1 à 3 mois.
 - En prévention des récurrences chez les patients intolérants à l'acide acétylsalicylique. Le traitement sera alors donné au long cours.
- La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), notamment pour le traitement des thromboses veineuses profondes proximales et de l'embolie pulmonaire et la prévention de leurs récurrences, en relais du traitement initial effectué par Héparines Non Fractionnées (HNF), Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) ou fondaparinux. Dans cette indication, la durée du traitement est de 3 mois minimum.
- La prévention de thrombose sur cathéter chez les patients à risque thrombotique. Les AVK seront ici utilisés en prophylaxie primaire et à faible dose, sans modifier l'INR, avec un seul contrôle d'INR à J8 [27].

2.6. Contre-indication

2.6.1. Contre-indications absolues

Il est nécessaire de veiller à l'absence de contre-indications à l'emploi des AVK, que sont [28] [29] :

- Hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses excipients : Le Préviscan® contient de l'amidon de blé (gluten). Ainsi si une personne présente une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque), il est nécessaire de la traiter par un dérivé coumarinique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association à certains médicaments (voir paragraphe 3.2.2.2).
- Allaitement pour la classe des indanediones.

2.6.2. Contre-indications relatives

L'utilisation des AVK est déconseillée en cas[28] [29] :

- D'insuffisance rénale sévère. Si les AVK doivent absolument être utilisés, les doses initiales doivent être plus faibles et la surveillance de l'INR rapprochée, au minimum hebdomadaire.
- Avec certains médicaments (voir paragraphe 3.2.2.2).
- Dans des situations à risque hémorragique : lésion organique susceptible de saigner, ulcère gastro duodéal récent ou en évolution, varices œsophagiennes, intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale, hypertension artérielle non contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique).

2.7. Précautions d'emploi

Si l'efficacité des AVK n'est plus à démontrer à l'échelle de la population, au niveau individuel il faut tenir compte des facteurs de risque hémorragique de chaque patient. De ce fait, il convient d'étudier les situations suivantes [30] :

- En début de traitement (risques de surdosage à surveiller).
- Insuffisance hépatique modérée.
- Hypoprotidémie.
- Episode infectieux aigu ou autre événement pathologique.
- Chirurgie ou actes médicaux invasifs.
- Déficit congénital connu en protéines S ou C : l'administration d'AVK doit toujours se faire sous couvert d'une héparinothérapie pour couvrir le risque d'hypercoagulabilité. Si le déficit en protéine C est important, c'est-à-dire inférieur à 20%, une perfusion de concentré de protéine C sera nécessaire.

Pour toutes ces situations, il convient au médecin de bien évaluer le rapport bénéfice/risque de manière individuelle lors du début du traitement par le patient et dès lors que la question de continuer le traitement se pose.

2.8. Effets indésirables

2.8.1. Affections vasculaires

2.8.1.1. Risque hémorragique

Les accidents hémorragiques sont les complications les plus fréquentes et les plus graves qui peuvent survenir lors d'un traitement par anticoagulants.

On distingue les hémorragies graves (hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire) et des hémorragies non graves (hématome, épistaxis, gingivorragie, etc.) [2].

La survenue d'une hémorragie peut faire suite à la présence de différents symptômes dont les premiers sont souvent des hématomes, des épistaxis, des gingivorragies ou encore des pétéchies [29].

Le patient peut présenter une hématurie, du sang rouge ou noir dans les selles, des crachats sanglants ou encore des vomissements sanglants. Ces symptômes nécessitent l'appel immédiat du médecin, voire du Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU) dans le dernier cas [29].

Les saignements d'origine génitale peuvent correspondre à des règles plus abondantes, à des saignements entre les règles ou encore à des saignements chez la femme ménopausée. Une consultation médicale est là encore nécessaire.

Toutefois, l'hémorragie peut ne pas être extériorisée. Des symptômes tels que de la fatigue, une pâleur inhabituelle, des maux de tête qui ne cèdent pas au traitement antalgique habituel ou encore un essoufflement anormal ou un malaise inexplicable peuvent être le signe d'un saignement interne [29].

2.8.1.2. Risque thromboembolique

Durant le traitement par AVK, il persiste toujours un risque de thrombose ou d'embolie. Ce risque est d'autant plus important qu'il y a un sous-dosage en AVK [28].

2.8.2. Affections non vasculaires

2.8.2.1. Manifestations immuno-allergiques

Des manifestations immuno-allergiques ont été observées avec les AVK [2]. Ces effets indésirables paraissent plus fréquents et plus importants avec les dérivés de l'indanedione qu'avec les dérivés coumariniques [31].

- Avec la **fluindione**: elles se caractérisent par un ou plusieurs des signes suivants :
 - signes cutanéomuqueux : oedème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire, eczéma, diverses éruptions cutanées ;
 - signes biologiques : cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire, augmentation des enzymes ASAT (aspartate aminotransférase), ALAT (alanine aminotransférase) et des phosphatases alcalines pouvant aller jusqu'à l'hépatite, hyperéosinophilie.
 - autres : vascularite cutanée, insuffisance rénale, fièvre, dyspnée.

En cas d'apparition d'un de ces signes, l'arrêt du traitement s'impose. Il est en règle générale suivi d'une guérison sans séquelles, mais il sera par la suite contre-indiqué de ré-administrer un dérivé de l'indanedione [28].

- Avec les **dérivés coumariniques** (acénocoumarol, warfarine) : les manifestations sont moins graves que celles pouvant survenir avec la fluindione. Il peut s'agir d'éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles après l'arrêt du traitement, plus rarement de vascularites ou d'atteintes hépatiques [28].

2.8.2.2. Atteintes gastro-intestinales : diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée.

2.8.2.3. Affections musculo-squelettiques : arthralgies isolées (très rares).

2.8.2.4. Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie (rare), très rarement nécrose cutanée localisée [31].

2.9. Grossesse

A l'inverse des héparines, le faible poids moléculaire des AVK permet à ces molécules le passage de la barrière foeto-placentaire.

Une exposition aux AVK au cours des six premières semaines d'aménorrhée n'a pas d'effet délétère, le risque étant maximal entre la 6e et 9e semaine d'aménorrhée. En effet au cours de cette période les AVK sont tératogènes et entraînent un syndrome malformatif appelé « warfarinembryopathy » ou embryopathie aux AVK.

Tandis que des études anciennes estimaient ce risque à près de 30% des grossesses exposées, des études plus récentes et le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) minimisent ce risque avec une fréquence entre 4 et 7%.

Les manifestations principales de ce syndrome malformatif sont une hypotrophie, des malformations des os propres du nez, des malformations des ponctuations épiphysaires, un hypertélorisme. Par conséquent, la surveillance prénatale sera orientée sur la face, le squelette et la croissance fœtale.

Toujours concernant l'aspect malformatif, des anomalies du système nerveux central sont évoquées dans 1 à 2 % des cas lors d'exposition aux AVK après la 9^e semaine d'aménorrhée, notamment si le traitement est poursuivi au cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse.

Des échographies voire des examens par IRM cérébraux sont donc nécessaires à la surveillance prénatale.

De plus une exposition aux AVK au cours de la grossesse est responsable d'une augmentation du risque de fausses couches pendant toute la durée de la grossesse. Des hémorragies fœtales et/ou néonatales sont également à craindre.

Etant donné tous les risques cités, il est donc indispensable d'assurer une contraception efficace chez la femme en âge de procréer sous traitement AVK. Cependant les dispositifs intra-utérins sont contre-indiqués du fait du risque hémorragique. Il en est de même pour la contraception oestroprogestative (pilule, patch ou anneau) qui constitue un facteur favorisant de thrombose. On préconisera alors une contraception orale progestative.

En pratique, chez la femme enceinte, les AVK sont à éviter si possible pendant toute la durée de la grossesse notamment au 1^{er} trimestre, à la deuxième moitié du 3^e T et à l'accouchement. Un traitement par héparine est alors utilisé soit par une Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative ou par une Héparine non fractionnée (HNF).

Les AVK sont parfois prescrits au 2^e trimestre de grossesse et exclusivement au cas où l'héparinothérapie ne peut être utilisée, soit car elle est elle-même à risque ou soit parce qu'elle est source de complications (thrombopénies induites par l'héparine, risque de thrombose de prothèse mécanique plus élevé sous HNF que sous AVK...). Cela nécessite un avis très spécialisé et la collaboration de plusieurs professionnels de santé : médecin traitant, cardiologue et obstétricien [32].

2.10. Allaitement

L'allaitement est formellement contre-indiqué en cas de traitement par la fluindione car le passage de cette molécule dans le lait maternel est important.

En revanche, l'allaitement reste possible en cas de traitement par les dérivés coumariniques (acénocoumarol, warfarine) car ces molécules ne passent qu'en très faibles quantités dans le lait maternel.

De ce fait, leurs concentrations plasmatiques chez l'enfant sont indétectables, et les tests de coagulation normaux. Pour le moment, aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les enfants allaités.

Il faudra cependant veiller à ce que l'enfant reçoive la supplémentation en vitamine K1 recommandée lors de tout allaitement maternel exclusif (soit 2 mg par semaine) [32].

2.11. Surveillance biologique

La mise en place et le suivi d'un traitement par AVK reposent sur la surveillance régulière d'un paramètre biologique particulier : l'INR [21].

2.11.1. Définition de L'INR

L'INR (International Normalized Ratio) est un mode d'expression du temps de Quick (TQ). Le TQ est un paramètre biologique sensible à la diminution de trois des quatre facteurs de la coagulation vitamine K dépendants : les facteurs II, VII et X. Il permet donc d'explorer la voie extrinsèque de la coagulation.

L'expression du TQ en taux de prothrombine (TP) est affectée par la sensibilité du réactif de laboratoire utilisé, la thromboplastine. La sensibilité de ce réactif s'exprime par l'Index de Sensibilité International (ISI).

Cependant, la trop grande variabilité inter-laboratoire du TP a amené à le remplacer par le calcul de l'INR depuis 2003 [33].

Ainsi, l'INR est le rapport TQ du malade sur le TQ témoin élevé à la puissance ISI :

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{temps de quick patient}}{\text{temps de quick témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

L'INR n'a pas d'unité. Il reflète le degré de décoagulation du patient indépendamment de la sensibilité de la thromboplastine et est donc un moyen de standardisation du TQ.

Plus le temps de coagulation s'allonge, plus l'INR augmente [20].

Recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1983[34], l'INR est un progrès important dans la surveillance des AVK, permettant une meilleure reproductibilité inter-laboratoire ainsi qu'une amélioration du rapport bénéfice/risque des traitements AVK [20].

2.11.2. Notion d'INR cible

Différentes études cliniques ont permis de définir une valeur d'INR vers laquelle on doit se rapprocher le plus possible pour que l'efficacité du traitement soit optimale: il s'agit de l'INR cible [35]. Cette valeur diffère selon la pathologie traitée.

Le tableau suivant (**Tableau IV**) regroupe les différentes valeurs d'INR recommandées en fonction des indications [36].

Tableau IV : Recommandations des valeurs d'INR en fonction des indications

Traitement préventif	INR cible
Fibrillation auriculaire(FA)	2,5 (2 à 3)
Valvulopathie mitrale associée à une dilatation de l'oreillette gauche et/ou à une image de contraste spontané décelée en échographie transoesophagienne et/ou à un thrombus intra-auriculaire gauche	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique mitrale	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique aortique avec un autre facteur de risque embolique ou 1re génération de prothèse	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique aortique sans autre facteur de risque ou 2e génération de prothèse	2,5 (2 à 3)
Prothèse mécanique tricuspide	2,5 (2 à 3)
Prothèse biologique	2,5 (2 à 3)
Prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	2,5 (2 à 3)
Prévention de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	2,5 (2 à 3)
Syndrome des antiphospholipides avec antécédent thromboembolique artériel ou veineux	2,5 (2 à 3) plutôt que 3 à 4,5

Traitement curatif	INR cible
Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	2,5 (2 à 3)

2.12. Mise en place et surveillance d'un traitement par AVK

2.12.1. Evaluation initiale : détermination du rapport bénéfice / risque

2.12.1.1. Evaluation du risque hémorragique

Il est nécessaire de réduire les facteurs modifiables d'hémorragies, en particulier la polymédication et les chutes associés ou non à des troubles cognitifs [37].

Des systèmes de notations ont été développés pour permettre une évaluation éclairée du risque hémorragique. Une étude comparant les scores HEMMORAGES, ATRIA, HAS BLED a démontré la supériorité de la HAS BLED, par rapport aux deux autres.

Ce dernier permet d'évaluer le risque de saignement majeur chez le patient souffrant de fibrillation auriculaire à 1 an. Le calcul du score HAS-BLED est recommandé [38] (**Annexe 01**).

2.12.1.2. Evaluation du risque thrombotique

L'évaluation du risque thromboembolique est indispensable pour poser l'indication du traitement anticoagulant. Dans le cadre d'une FA, son estimation est indispensable pour adapter la prise en charge thérapeutique. Elle repose sur le calcul du score CHA2DS2-VASc, échelle permettant d'estimer le risque d'embolie artérielle lors d'une fibrillation auriculaire sans maladie valvulaire mitrale et aidant à la décision de la mise en place d'un traitement anticoagulant ou non [39] [40].

Un score supérieur ou égal à 3 indique un risque élevé de saignement et doit alerter le médecin sur la nécessité d'une certaine prudence et d'un examen régulier du patient après l'initiation du traitement anti thrombotique, que ce soit avec les AVK ou l'aspirine [38].

Le score CHA2DS2-VASc (**Tableau V**) comporte plusieurs nouveaux critères dont le sexe féminin et l'antécédent de maladie vasculaire, apportant une différence notable d'appréciation du risque par rapport au CHADS2. D'après ESC 2012 Le score CHA2DS2-VASc est fortement corrélé au risque de survenue d'un AVC :

- Risque de 1 % par an en cas de score CHA2DS2-VASc = 0
- Risque de 3 % en cas de score CHA2DS2-VASc = 3.
- Risque de 15 % en cas de score CHA2DS2-VASc = 9

Le score obtenu va pouvoir être comparé au score HAS-BLED, utilisé pour évaluer le risque hémorragique potentiel du patient s'il venait à être mis sous AVK (voir 2.12.1.1). Ainsi, si le score HAS-BLED est supérieur au score CHADS2, cela signifie que le risque hémorragique potentiel est supérieur au bénéfice attendu par la prescription d'un AVK [37] [38] [39].

Tableau V : Score CHA2-DS2-VAS

		Nombre de points
C	Insuffisance cardiaque récente ou FEVG <40%	1
H	HTA	1
A	Age ≥75 ans	2
D	Diabète	1
S	ATCD d'AVC ou AIT ou maladie thromboembolique	2
V	Maladies vasculaires (infarctus du myocarde antérieur, maladie artérielle périphérique, plaques d'athérome aortique)	1
A	Age entre 65 et 74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1

c.

2.12.2. Choix de l'AVK

La structure chimique n'a pas d'influence sur l'activité anticoagulante.

La demi-vie des molécules n'a pas vraiment d'influence sur leur délai d'action mais une influence sur leur durée d'action. L'administration de vitamine K permet une antagonisation rapide de tous les AVK en cas de problèmes hémorragiques.

Ce dernier point permet de conclure que la réversibilité d'action n'est pas un critère de choix.

En pratique il est recommandé d'utiliser une molécule à demi-vie longue permettant une meilleure stabilité du traitement au cours du nyctémère et un moindre risque hémorragique.

Le risque hémorragique est multiplié par 1,9 en cas d'utilisation d'une molécule à demi-vie courte [41].

2.12.3. Administration et posologies

2.12.3.1. Voies et rythme d'administration

L'administration des AVK se fait par voie orale, les comprimés sont à avaler avec de l'eau.

Les AVK à demi-vie longue (warfarine et fluindione) sont administrés une fois par jour à heure fixe et de préférence le soir afin de pouvoir adapter les doses suite au contrôle de l'INR.

L'acénocoumarol, AVK à demi-vie courte, peut être quant à lui administré en une à deux prises par jour à 12 heures d'intervalle. En cas de prise unique, la concentration plasmatique de l'acénocoumarol varie pendant le nycthémère mais cela n'a probablement que très peu d'influence sur l'activité anticoagulante. Il est important de noter qu'une prise unique améliore généralement l'observance du traitement par le patient. Si la prise est unique elle se fera comme pour les autres molécules de préférence le soir et à heures fixes [41].

2.12.3.2. Conduite à tenir en cas d'oubli

En cas d'oubli, il faut prendre en compte le temps écoulé entre le moment habituel de prise et celui de la prise de conscience de l'oubli.

Si ce délai est inférieur à 8 heures, la prise peut être rattrapée, en revanche s'il est supérieur à 8 heures la prise doit être sautée et le patient doit reprendre son traitement à l'heure habituelle.

Il est important de veiller à ce que le patient ne prenne jamais de double dose pour compenser un oubli. L'oubli doit être signalé et noté dans le carnet de suivi du patient [1].

2.12.3.3. Doses habituelles

La dose initiale ne sera jamais une dose de charge, en effet la sensibilité du patient à ce traitement est imprévisible ce qui peut avoir des conséquences graves.

A l'initiation on administre 5 mg de Coumadine® (warfarine), 20 mg de Préviscan® (fluindione) et 4 mg de Sintrom® (acénocoumarol). Cette dose initiale est toujours probatoire du fait d'une variabilité interindividuelle de l'effet anticoagulant des AVK. Par conséquent la dose initiale est initiée avec des doses aussi proches que possible de la dose d'équilibre et est ensuite adaptée en fonction des résultats de la surveillance biologique pour atteindre la dose d'équilibre.

Cela nécessite des paliers d'ajustements pour chaque molécule qui sont de :

- 1 mg pour la warfarine soit ½ comprimé de Coumadine® 2 mg.
- 5 mg pour la fluindione soit ¼ de comprimé de Préviscan® 20 mg.
- 1 mg pour l'acénocoumarol soit 1 comprimé de Mini-Sintrom® ou ¼ de comprimé de Sintrom® 4mg.

La posologie des AVK est donc strictement individuelle [42] [43].

2.12.4. Différentes étapes du traitement

2.12.4.1. Instauration du traitement : dose initiale et premiers contrôles d'INR.

Le traitement AVK est débuté le soir du 1er jour avec la dose initiale correspondant à la molécule employée. Le premier contrôle est réalisé dans les 48 + ou - 12 heures après la première prise d'AVK soit le matin du 4e jour. Il permet de mettre en évidence une hypersensibilité du patient au traitement, caractérisée par un premier INR supérieur à 2, annonçant un surdosage à l'équilibre.

Dans ce cas la posologie initiale du traitement AVK doit être diminuée sinon la posologie initiale reste inchangée.

Le deuxième contrôle est effectué en fonction des résultats du premier INR (entre 3 et 6 jours après le premier contrôle) et permet d'apprécier l'efficacité anticoagulante [28] [36].

2.12.4.2. Adaptation du traitement : contrôles ultérieurs d'INR et ajustement posologique.

En phase d'équilibration du traitement, les contrôles ultérieurs sont pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à ce que deux INR consécutifs soient supérieurs à deux (ou à 3 selon l'indication).

Tant que l'INR cible n'est pas atteint, la posologie de la molécule est modifiée selon ses paliers d'ajustements propres. Après adaptation posologique, le premier contrôle d'INR est effectué 3 jours plus tard et le suivant tous les 2 à 4 jours. Le procédé se répète jusqu'à stabilisation de l'INR, ce qui peut parfois nécessiter des semaines.

Lorsque l'équilibre est atteint, la posologie d'équilibre est maintenue et la réalisation des INR s'espace progressivement passant de deux fois par semaine à une fois par semaine pendant trois semaines jusqu'à un intervalle maximal d'un mois [28] [36].

2.12.4.3. Instauration et adaptation du traitement en cas de relais héparine/AVK

Certaines indications comme la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire doivent être prises en charge en urgence. Dès la suspicion clinique, en attendant la confirmation ou l'exclusion diagnostique, il est recommandé d'administrer des médicaments à action immédiate : héparine (héparine de bas poids moléculaire de préférence) ou fondaparinux (Arixta®) à doses curatives en injections sous-cutanées s'il n'existe pas de risque hémorragique. Un relais précoce par AVK est instauré si le diagnostic est confirmé, car la voie injectable est invasive et donc non adaptée à des traitements au long cours.

L'ANSM recommande l'introduction du traitement AVK entre le 1er et 2e jour de traitement par héparine. En effet en raison du délai d'action des AVK une utilisation simultanée des deux traitements anticoagulants est nécessaire jusqu'à ce que le traitement AVK ait une activité anticoagulante jugée suffisante. Les 1er et 2e contrôles sont réalisés au même rythme que précédemment (**Figure 08**). Quand 2 INR consécutifs sont supérieurs à 2, l'AVK a une activité anticoagulante suffisante, le traitement héparinique peut donc être stoppé [44] [42].

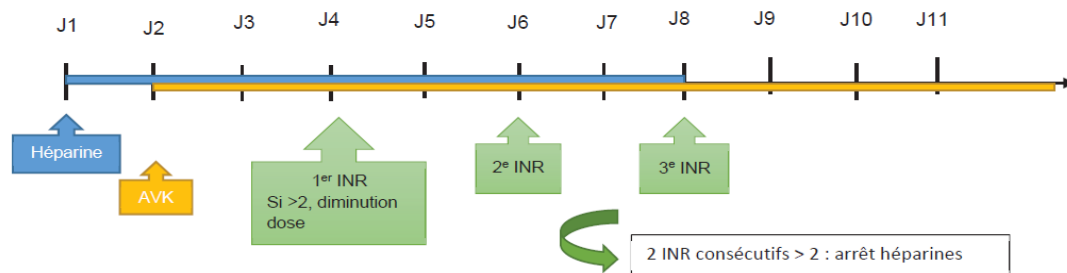


Figure 08 : Relais héparine-AVK

En pratique l'héparine est utilisée au minimum 5 jours et quelle que soit la valeur de l'INR (temps minimum considéré pour obtenir un plein effet antithrombotique) et au maximum 10 jours (pour éviter le cumul des effets indésirables hémorragiques) [36].

2.12.4.4. Arrêt du traitement

Pour les pathologies qui ne nécessitent pas un traitement AVK à vie, l'arrêt s'impose. Il peut se faire de façon brutale ou progressive sur 3 à 4 semaines. Il est soupçonné un « effet rebond d'hypercoagulabilité » lors d'un arrêt brutal du traitement, cependant cela n'a jamais été démontré cliniquement. Cela n'argumente donc pas la réalisation systématique d'un arrêt progressif [45].

2.13. Conduites à tenir en cas de situations à risques

2.13.1. Attitude à adopter en cas de surdosage

2.13.1.1. Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique

Si le résultat de l'INR est supra- thérapeutique, découvert le plus souvent lors d'un contrôle habituel, avec absence de saignement, une prise en charge ambulatoire est privilégiée. Le patient et son entourage, doivent alors être avertis de l'existence d'un risque hémorragique à court terme et doivent savoir reconnaître les signes d'alerte amenant le patient à une nouvelle consultation médicale dans les plus brefs délais.

L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel : âge > 75 ans, risque de chute, trouble cognitif sans entourage aidant, antécédent hémorragique, comorbidités (ulcère gastroduodéal, cirrhose..), conditions précaires. En cas de doute une hospitalisation courte est recommandée jusqu'au retour à l'INR cible [46].

La cause du surdosage par AVK doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie : introduction d'un nouveau traitement, automédication, observance, alimentation.

Afin de corriger un surdosage par AVK, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande les mesures présentées dans le (**Tableau VI**) [47].

Dans tous les cas [47] :

Un contrôle de l'INR doit être réalisées le lendemain ; les recommandations du **Tableau VI** restent valables et doivent être reconduites.

La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement

Tableau VI : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	–	–
$4 \leq \text{INR} \leq 6$	-Saut d'une prise. -Pas d'apport de vitamine K	–
$6 \leq \text{INR} \leq 10$	-Arrêt du traitement par AVK -1 à 2 mg de vitamine K par voie orale	-Saut d'une prise -Un avis spécialisé est recommandé pour discuter d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
INR ≥ 10	-Arrêt du traitement par AVK - 5 mg de vitamine K par voie orale	-Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandée

2.13.1.2. Conduite à tenir en cas d'hémorragies

Chez un patient présentant une hémorragie spontanée ou victime d'un traumatisme, la prise en charge dépend du degrés de gravité effective ou potentielle de l'hémorragie.

Dans le cas particulier d'un traumatisme crânien, sont recommandées :

- L'hospitalisation systématique et une surveillance d'au moins 24 heures.
- La réalisation d'un scanner cérébral (immédiatement si symptômes neurologiques ou différé à 4 ou 6 heures dans les autres cas).
- Comment classer les hémorragies en fonction de leur gravité ?

Une hémorragie grave ou potentiellement grave issue d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmhg ou diminution de 40 mmhg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmhg, ou tout signe de choc.
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie.
- Nécessité de transfusion de culots globulaires.
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
 - Hémorragie intracrânienne et intra spinale.
 - Hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire.
 - Hémothorax.
 - Hémopéritoine.
 - Hémopéricarde.
 - Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge.
 - Hémorragie digestive aiguë.
 - Hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave [48].

➤ Conduite à tenir en cas d'hémorragies non graves

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est préférable, si le contexte médico-social du patient le permet. Cependant l'absence de contrôle de l'hémorragie par les moyens usuels justifie une prise en charge hospitalière.

Si l'INR contrôlé en urgence est supra-thérapeutique, la même conduite que lors d'un surdosage asymptomatique est entreprise.

➤ **Conduite à tenir en cas d'hémorragies graves**

Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessitera une hospitalisation. La **figure 09** synthétise les recommandations professionnelles validée par l'HAS pour la prise en charge des cas d'hémorragies graves.

2.14. Conduites à tenir en cas d'interventions chirurgicales

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique et hémorragique propre au patient et du type de chirurgie [28] [48].

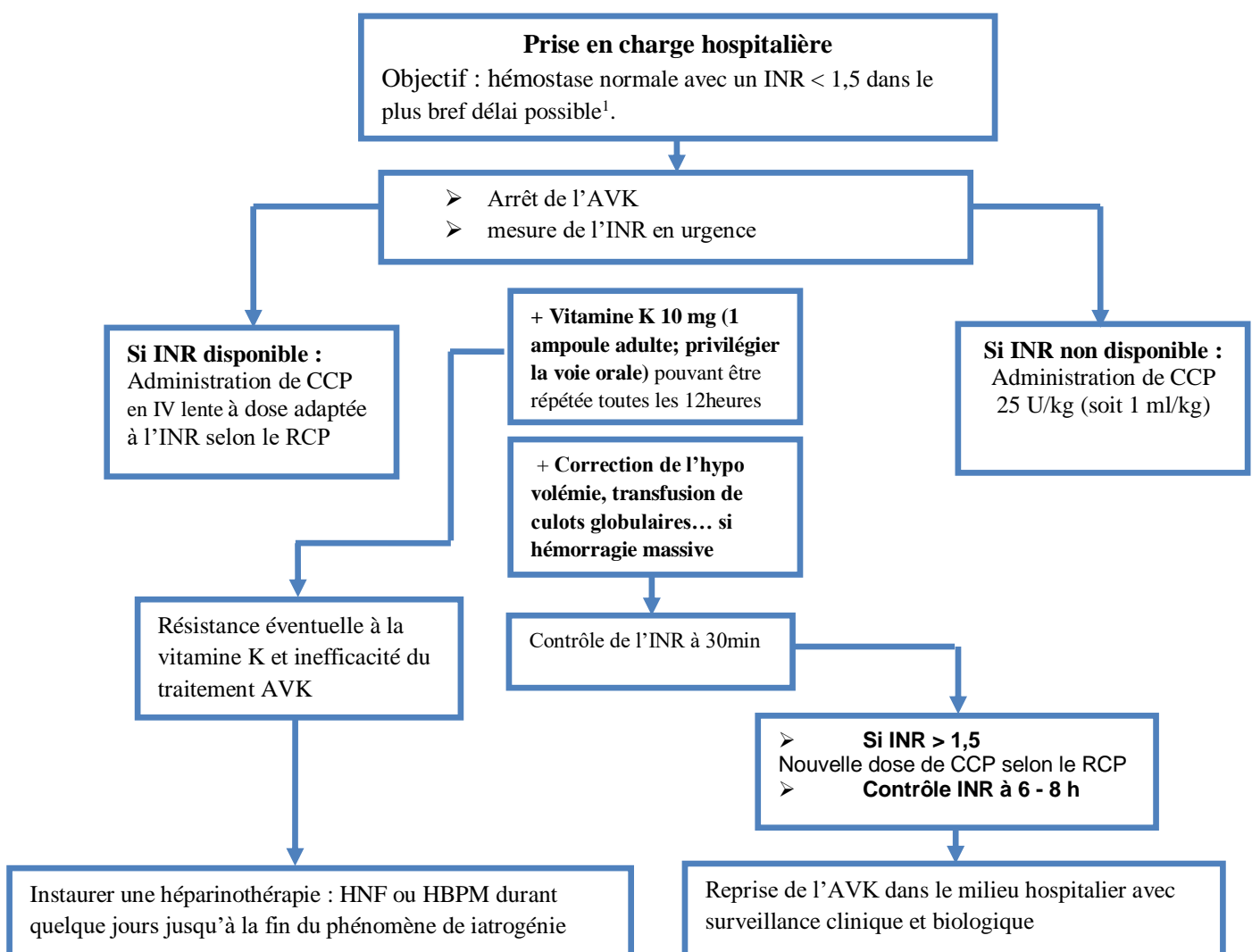


Figure 09 : Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave.

2.14.1. Chirurgie ou acte invasif programmée

2.14.1.1. Actes invasifs programmés ne nécessitant pas l'interruption des AVK

Pour certains actes, à faible intensité de saignements et aisément contrôlés, l'interruption du traitement AVK n'est pas nécessaire, sous réserve de :

- Un INR compris entre 2 et 3, contrôlé avant le geste.
- Absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement).
- Aptitude à assurer une surveillance postopératoire pendant le temps nécessaire.

Ces actes sont principalement :

- Chirurgie cutanée.
- Chirurgie de la cataracte.
- Actes de rhumatologie à faible risque hémorragique.
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire.
- Certains actes d'endoscopie digestive.

2.14.1.2. Actes invasifs programmés nécessitant l'interruption des AVK

Certains gestes invasifs nécessitent l'interruption du traitement par AVK. Le relais héparinique pré et post opératoire est alors discuté en fonction du risque thromboembolique de l'indication initiale de l'AVK.

L'ACFA avec antécédent embolique, tous les types de valves mécaniques ainsi que la MTEV à haut risque (TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique) sont toutes des situations à haut risque où le relais héparinique préopératoire est jugé nécessaire.

L'objectif sera un INR < 1.5 lors de l'intervention.

- **Modalités d'arrêt préopératoire des AVK**
 - Mesurer l'INR 7 à 10 jour avant l'intervention.
 - Si l'INR est en zone thérapeutique, les AVK sont arrêtées 4 à 5 jours avant l'intervention.
 - Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médicochirurgicale doit être pris.
 - La mesure de l'INR se fait la veille de l'intervention. Il est suggéré que les patients ayant un INR > 1,5 la veille de l'intervention bénéficient de l'administration de 5 mg de vitamine K per os.
 - Un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

- **Modalités d'administration préopératoire d'une héparine**
 - Il est recommandé d'introduire les héparines :
 - 48 h après la dernière prise de fluindione (Previscan) ou de warfarine (Coumadine)
 - 24 h après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom).
 - Les héparines (HNF ou HBPM, sauf contre-indication) doivent être administrées par voie sous-cutanée à dose curative.
 - HNF sous-cutanée (2 ou 3 injections/j) à la seringue électrique.
 - HBPM sous-cutanée (2 injections/jour)
 - L'utilisation à dose curative d'HBPM en une injection par jour ou du fondaparinux ne peut être actuellement recommandée.
 - une interruption du traitement héparinique la veille de l'intervention peut être envisagée.
- **L'arrêt préopératoire des héparines, si envisagé, doit se faire comme suit :**
 - HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 h avant la chirurgie.
 - HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 h avant la chirurgie.
 - HBPM : dernière dose 24 h avant l'intervention.

Après la réalisation de l'acte chirurgical, l'AVK peut être repris dans les 24 - 48H, si ceci n'est pas possible et à réserve de risque hémorragique non contrôlé, un traitement héparinique à dose curative est administré à 6h de l'intervention jusqu'à l'obtention de 2 INR successifs dans cette zone.

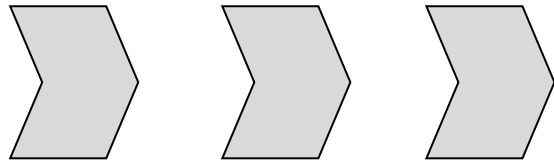
2.14.2. Prise en charge lors chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique

Il existe un délai quand on administre de la vitamine K pour que le seuil hémostatique soit atteint c'est-à-dire pour que l'INR soit inférieure à 1,5. On définit un acte urgent lorsqu'il est impossible d'attendre ce délai pour réaliser l'intervention.

La mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.

Ces actes peuvent être : une chirurgie abdominale, une chirurgie orthopédique, une neurochirurgie ou une ponction lombaire.

Le traitement par CCP et vitamine K1, si possible par voie entérale, est nécessaire. L'INR doit être réalisé dans les 30 minutes suivant la prise de CCP et avant la réalisation de l'acte. En fonction de l'INR, un complément de dose en CCP pourra être nécessaire. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée [47].



3. IATROGENIE DES AVK

3.1. Définition et état des lieux

La iatrogénie médicamenteuse vient du grec *iatros* qui signifie médecin et *gènes* : qui signifie est engendré. Au sens littéral, la iatrogénie est donc ce qui provoqué par un médecin [48].

L'iatrogénie médicamenteuse est définie comme l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique lors de l'utilisation d'un médicament. Certaines pathologies iatrogènes sont inévitables car inhérentes à l'usage des médicaments dans les conditions normales d'emploi ou dues à une allergie inconnue auparavant. Mais dans la majorité des cas les risques iatrogéniques sont évitables car ils proviennent d'utilisations non conformes aux indications et recommandations [49].

Malgré les recommandations existantes, les AVK représentent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récurrences thrombotiques).

Selon l'enquête ENEIS (Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins), les anticoagulants, dont les AVK sont la première classe pharmacologique, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004, 31 % en 2009) [2]. la moitié des effets indésirables graves (EIG) dus à un traitement anticoagulant est liée à un problème de pratique, le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK est estimé entre 5000 et 6000 chaque année [49].

3.2. Facteurs influençant la iatrogénie des AVK

3.2.1. Facteurs liés au patient

3.2.1.1. Données démographiques relatives aux patients

- **Âge**

La dose d'AVK nécessaire décroît avec l'âge, probablement en raison de la diminution du catabolisme des AVK. Une diminution de l'ordre de 10 % de la dose d'équilibre par décennie est observée [50]. Soit, si un patient de 30 ans a besoin d'une dose de warfarine de 6 mg/jour, un patient de 70 ans aura besoin d'une dose de 4 mg/jour et un sujet âgé de 85 ans ne nécessitera plus que de 3,5 mg/jour.

Par ailleurs, de nombreuses études (niveau de preuve 2 pour le plus élevé) sont en faveur d'une association entre l'âge et le risque hémorragique [34].

- **Sexe**

Les femmes auraient besoin d'une dose plus faible d'AVK par rapport aux hommes [50].

- **Indice de masse corporel**

Plusieurs études ont montré une corrélation significative entre le poids du patient et la dose nécessaire au bon équilibre du traitement par AVK [50].

3.2.1.2. Caractéristiques clinico-biologiques :

- **Comorbidités**

Les principales comorbidités qui affectent le contrôle de l'anticoagulation sont la maladie hépatique, la dysfonction rénale et l'insuffisance cardiaque. En outre, d'autres comorbidités telles que le cancer métastatique, le diabète, l'hyperthyroïdie ou l'hypertension peuvent également jouer un rôle.

- **Insuffisance hépatique**

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique grave présentent un risque accru de résultats irréguliers d'INR ainsi que de complications hémorragiques. Une attention plus soutenue à la surveillance et aux ajustements de dose est souvent indiquée dans ces terrains et, dans certains cas, les risques d'un traitement anticoagulant peuvent l'emporter sur le bénéfice potentiel.

- **Insuffisance rénale**

La warfarine subit une excrétion partielle dans le rein. Les patients souffrant d'insuffisance rénale peuvent recevoir la warfarine et la prise en charge est généralement similaire à celle de la population sans insuffisance rénale; cependant, la dose requise peut être plus faible. Cela a été illustré dans une cohorte qui a révélé que la diminution de la fonction rénale était corrélée avec une dose de warfarine plus faible, avec des réductions de dose d'environ 10 et 20% chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère.

- **Insuffisance cardiaque**

Des études ont observé des corrélations entre l'insuffisance cardiaque et l'instabilité de l'INR [51].

- **Pathologies intercurrentes**

Des maladies aiguës peuvent modifier l'anticoagulation par des effets sur l'apport en vitamine K, ou entre autre sur le métabolisme des AVK telles que [14] [52] :

- Une pathologie hépatique aiguë entraînant une insuffisance hépatocellulaire (diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation et/ou diminution du catabolisme des AVK).
- Une pathologie intestinale interférant avec la synthèse endogène de vitamine K (problème de malabsorption des graisses).
- Une hyperthyroïdie ou de la fièvre produisant un hypermétabolisme, d'où une augmentation du catabolisme de l'AVK.
- Des vomissements, des diarrhées et une cholestase.

3.2.1.3.Facteurs génétiques

Des polymorphismes génétiques ont été impliqués dans une sensibilité altérée à la warfarine et à d'autres antagonistes de la vitamine K.

Les principaux gènes impliqués dans la sensibilité à l'AVK sont la vitamine K époxyde réductase, sous-unité 1 (VKORC1), cible du médicament et l'isoforme hépatique 2C9 du cytochrome P450 (CYP2C9), qui métabolise le médicament en une forme inactive.

Le CYP2C9 a pour allèle sauvage l'allèle 1. Son polymorphisme varie en fonction de l'ethnie.

Dans la population caucasienne, les variantes les plus fréquents sont les allèles 2C9*2 (8 à 19% des sujets) et 2C9*3 (6 à 10 % des sujets). On considère ainsi qu'un tiers de la population générale possède au moins un allèle muté.

Les enzymes mutées sont moins actives que les enzymes sauvages, entraînant une diminution du métabolisme des dérivés coumariniques et donc une sensibilité accrue dite «hypersensibilité aux AVK ». Les patients présentant ces allèles mutés sont dits « métaboliseurs lents ». L'étude d'Higashi et coll, entre autres, a montré que la possession d'au moins un allèle muté du CYP 2C9 est associée à un risque accru de surdosage, à un délai plus long pour la stabilisation du traitement à son initiation et/ou à un risque accru de saignements.

Dans la population caucasienne, on compte pour le gène codant l'enzyme VKORC1, deux haplotypes différents A et B. Les sujets homozygotes AA sont des individus « hypersensibles » aux AVK nécessitant des doses significativement plus faibles d'AVK que les sujets homozygotes sauvages pour un même INR cible. Lors de l'initiation d'un traitement chez les patients mutés, le délai d'atteinte de l'INR est rapide mais l'INR est souvent supérieure à 4 et

l'équilibration du traitement est délicate. De même la possession d'au moins un allèle muté de VKORC1 est associée à un risque accru de surdosage, un délai plus long pour la stabilisation du traitement à son initiation et/ou à un risque accru de saignements [51].

3.2.1.4.Tabac et alcool

Des études ont révélé que le tabagisme augmentait la dose requise de 12%, ce qui correspond à une exigence de 2,26 mg supplémentaires de warfarine par semaine.

Le tabagisme interagit avec le métabolisme de la warfarine en provoquant une amélioration de la clairance du médicament par l'induction de l'activité hépatique du cytochrome P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) par des hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la fumée de cigarette.

Les composants de la marijuana sont des inhibiteurs puissants de l'activité CYP2C9; cependant, des informations cliniques pertinentes manquent quant aux effets de la marijuana sur l'anticoagulation AVK.

L'interaction entre la consommation excessive d'alcool et l'anticoagulation par la warfarine a été évaluée dans une étude cas-témoins. Le risque de saignements majeurs a été augmenté avec une consommation modérée à sévère d'alcool et avec une forte consommation d'alcool.

Il doit être conseillé aux patients de cesser de fumer pour des raisons de santé et d'éviter une consommation excessive ou irrégulière d'alcool.

Les personnes qui participent à un programme de sevrage tabagique peuvent bénéficier d'une surveillance plus fréquente de l'INR car elles peuvent nécessiter une réduction de la dose d'AVK [51].

3.2.1.5.Observance du traitement par le patient

- **Le concept d'observance thérapeutique**

En 2003, L'OMS propose la définition suivante de l'observance : « C'est la correspondance existant entre le comportement d'une personne et les recommandations concernant un traitement préventif ou curatif » [53].

L'observance thérapeutique est donc le degré avec lequel le patient suit les recommandations médicales englobant la prise de son médicament, les régimes alimentaires prescrits, ainsi que les comportements sains adoptés, tel que l'exercice physique, éviter de fumer, se rendre au rendez-vous du médecin...etc.

Actuellement, le terme d'observance est controversé de par le fait qu'il suppose une certaine « obéissance » du patient vis-à-vis des conseils et des avis donnés par les soignants [54].

- **Facteurs influençant l'observance**

Ces facteurs peuvent être regroupés en trois grands axes selon qu'ils sont liés au sujet lui-même, à la maladie ou/et à l'environnement du patient.

- **Les facteurs liés au sujet**

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte:

- **Age**

Des problèmes spécifiques de non-observance concernent aussi bien la personne âgée (difficultés fonctionnelles diverses limitant l'adhésion au traitement) que la personne jeune (dépendance des enfants vis-à-vis des parents, psychologie particulière de l'adolescent...) [55].

- **Savoirs théoriques**

Entreront en compte le niveau d'alphabétisation médicale du patient ainsi que ses connaissances et sa compréhension de la maladie. De manière générale, plus le patient aura acquis de connaissances sur son traitement et sur l'importance qu'il représente vis-à-vis de sa maladie, et plus son adhésion sera importante [55].

- **Savoirs pratique, savoir-faire, compétences d'auto-soin et méta-savoirs**

La capacité du patient à réaliser les gestes techniques en lien avec son traitement, que ce soit couper des comprimés, réaliser une injection ou une auto-mesure de surveillance sont des facteurs importants pour une bonne adhésion [56].

- **Expériences antérieures**

Un vécu d'effets indésirables aura un impact très négatif sur la prise de médicament du patient. En contrepartie, la sensation d'amélioration notable de son état de santé aura un impact positif sur son adhésion [55].

- **Représentations liées à la maladie et aux médicaments**

Ces représentations sont façonnées par la maladie elle-même, par le parcours de vie du patient, l'histoire de son entourage familial, les expériences vécues en interface avec son environnement. La représentation de la « bonne santé » que se fait le patient aura une influence sur son adhésion [57].

- **Emotions**

Les sentiments de peur, d'anxiété, de craintes ou encore de honte ou culpabilité sont responsables d'une diminution de l'adhésion du patient [55].

- **Ressources du patient**

Les ressources externes et internes dont dispose le patient seront à l'origine d'une amélioration ou d'une dégradation de son adhésion vis-à-vis de son traitement. En ressources externes, le rôle de la famille, des professionnels de santé, de la société ou encore des médias présenteront un impact. Les ressources internes ou compétences psychosociales qui joueront un rôle dans son adhésion seront « l'estime de soi », le sens qu'il donnera à sa maladie et son traitement médicamenteux, la croyance que possède la personne sur un contrôle possible des événements (les événements sont-ils dépendant de la fatalité, du hasard ou au contraire a-t-on un contrôle sur les événements ?), le sentiment d'efficacité personnelle qui est souvent différent de son auto-efficacité réelle [55] [56] [57].

- **Présence d'addiction**

Des études ont montré que des patients consommateurs d'alcool, de drogues ou de tabac présentaient une diminution d'adhésion à leur traitement comparé à des patient non consommateurs « addictifs » [58].

- **Facteurs liés à la maladie**

- **Présence de troubles cognitifs, visuels, de la personnalité**

Des troubles comportementaux, cognitifs, visuels peuvent gêner la compréhension et l'apprentissage des objectifs thérapeutiques et du traitement médicamenteux [55].

- **Absence de symptômes**

Prenons l'exemple de la prise d'un antiagrégant qui nécessite la prise quotidienne de médicament alors que le patient ne ressent aucun symptôme ni gêne. Son adhésion au traitement sera d'autant plus difficile que le traitement est donné à titre préventif pour éviter la survenue d'une éventuelle complication [59].

- **Facteurs liés au traitement**

- **Complexité du plan de prise**

Trois facteurs sont à prendre en compte dans cette partie.

- *Le nombre total de médicaments à prendre par jour* : Une simplification des traitements en diminuant le nombre de co-médication, en utilisant des formes à libération prolongée auraient un impact positif sur l'adhésion. Paradoxalement, une étude de 2007 a montré que chez les patients insuffisants cardiaques, plus le nombre de médicaments est important et plus l'adhésion est importante.

Il semblerait d'après les auteurs que l'importance d'attention demandée quotidiennement pour la prise de ces traitements avec plusieurs prises par jour est à l'origine d'une meilleure adhésion [56] [60].

- *La répartition (fréquence) des prises dans la journée* : La fréquence des prises a une plus grosse influence sur l'adhésion du patient à son traitement que le nombre de comprimés à prendre par jour ou par prise [61].
- *Les contraintes associées à la prise des médicaments* : telles que l'association du traitement à une prise alimentaire ou à distance d'une prise alimentaire, ont montré une diminution de l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux [59].
 - **Modalités d'administration des médicaments**

La voie d'administration, la forme galénique et la nécessité d'adapter les doses ou de couper des comprimés ont un impact négatif sur l'adhésion du patient. La voie injectable de par la douleur ressentie au moment de l'injection ou la peur de l'aiguille explique ce manque d'adhésion [59].

- **Durée de la thérapeutique médicamenteuse**

La nécessité de prise médicamenteuse de manière continue et sur une longue durée a un impact négatif direct sur l'adhésion [59].

- **Facteurs liés au système de soins**

- **Qualité de la relation thérapeutique patient-soignant**

La qualité de l'alliance thérapeutique est primordiale pour l'adhésion du patient vis-à-vis de son traitement. La perception qu'a le patient de l'utilité de son traitement, son sentiment d'auto-efficacité sont très importants. Au contraire, une relation « pauvre » est un facteur de faible adhésion Il est important que le patient accorde une grande confiance au soignant, qu'il y ait une bonne concordance entre le patient et le soignant en ce qui concerne les objectifs thérapeutiques, que le soignant développe une attitude empathique, ait des compétences en communication, multiculturelles et reste attentif à toute résistance du patient dans leur relation [62][63].

- **Organisation des soins**

A ce niveau, la disponibilité des soignants à court et long termes influe sur l'adhésion du patient. La fréquence des rendez-vous, la difficulté d'en obtenir un, le temps de consultation impactent sur l'adhésion [60]. En plus de cela, la cohérence entre les différents soignants

favorise l'adhésion et la confiance du patient envers son traitement. Au contraire, un patient qui entendra « différents sons de cloches » aura tendance à diminuer sa confiance [64].

- **Evaluation de l'observance du patient**

Aucune méthode ne peut évaluer l'observance de façon précise et non biaisée. Il convient d'associer des mesures objectives, comme le décompte de comprimés à des mesures subjectives telles qu'un entretien avec le patient pour obtenir une meilleure approximation de la fidélité au traitement.

- **Les méthodes de mesure directes**

Ces méthodes permettent de mesurer l'impact du traitement, et donc de l'observance, sur la maladie en observant le patient et son fonctionnement. On citera :

- Directly Observed Therapeutic : Elle concerne la prise du médicament sous la supervision visuelle d'un professionnel de santé.
- L'usage de piluliers électroniques, enregistrant chaque prise et son horaire.
- La mesure des concentrations sanguines ou urinaires du produit administré.
- L'observation de l'effet thérapeutique clinique.
- La mesure des effets indésirables : lorsqu'ils sont présents, ils permettent d'attester de la prise médicamenteuse du patient [65].

- **Les méthodes de mesure indirectes**

La plupart des moyens sont indirects et étudient le comportement et les idées du patient. On citera :

- **La ponctualité du patient aux rendez-vous**

La ponctualité est un reflet de l'observance et un facteur modifiant celle-ci.

- **Le comptage des comprimés restants.**
- **L'interrogatoire du patient**

Informel ou à l'aide d'un questionnaire structuré est couramment utilisé. Les demandes portent sur la réalité des prises, leurs horaires, la fréquence des oublis. Des questions plus indirectes estiment les difficultés que le malade ressent pour adhérer au traitement, le bénéfice ou les effets indésirables qu'il en ressent, sa volonté de le poursuivre ou de l'interrompre en fonction de son état de santé perçu, les circonstances où la prise le gêne. Il est important de différencier le comportement du patient vis-à-vis de son traitement (le fait qu'il le suive bien ou pas) de son attitude vis-à-vis de ce-dernier (le fait qu'il apprécie ou non de le prendre, parce qu'il sent que cela lui fait du bien, qu'il ne se sente pas gêné par des effets indésirables, parce qu'il ne veut pas présenter une rechute.)[66]. Les moyens utilisés sont :

- *Une grille de qualité de vie :*

Cette méthode est subjective mais donne de bonnes indications sur l'état d'esprit du patient et donc sur son ressenti par rapport à la maladie et à son traitement. Cette méthode est une approche plus à l'écoute du patient.

- *L'entretien avec le patient*

Le médecin peut demander de manière empathique sans jugement si le patient a des difficultés à prendre son traitement, s'il le prend correctement. Il doit être à l'écoute et le patient doit se sentir à l'aise pour en parler sans se sentir juger. Le patient peut avoir peur de décevoir son médecin, il peut donc surestimer son observance ou à l'inverse dire très honnêtement qu'il ne prend pas son traitement.

- *L'auto-questionnaire*

Les auto-questionnaires ont l'avantage de canaliser les réponses des patients et d'établir un score d'observance. Ils ont moins tendance à surestimer l'observance des patients qu'un simple interrogatoire (par peur de déplaire au médecin ou par oubli de leur non-observance) [65].

Le questionnaire de Morisky a été utilisé dans plusieurs maladies chroniques dont l'hypertension, le VIH et le diabète, il est aussi utilisé pour l'évaluation des traitements oraux dans d'autres maladies [67].

Le Score de Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K a été créé en 2001, initialement pour évaluer l'observance dans l'hypertension artérielle en milieu spécialisé, il a été validé en consultation en médecine générale. L'utilisation de ce questionnaire a été élargie à tout traitement chronique. Il comporte six questions binaires oui/non permettant d'évaluer l'observance médicamenteuse au cours d'une consultation médicale [68].

3.2.2. Facteurs liés à la qualité du traitement et à ses potentielles interactions

3.2.2.1. Caractéristiques propres au traitement

Le risque hémorragique est augmenté par l'intensité anticoagulante du traitement requise à la situation pathologique. Ainsi l'incidence de saignement majeur est doublée par points d'INR.

Le risque hémorragique est particulièrement important au cours de l'initiation du traitement AVK. En effet le risque est augmenté dans les 90 jours suivant l'initiation et notamment au cours du premier mois [69].

3.2.2.2. Interactions médicamenteuses

De très nombreux médicaments sont susceptibles d'interférer avec les AVK (**Annexe 02**) :

- soit en augmentant leur effet, conduisant à un risque hémorragique,
- soit en le diminuant, ce qui expose à un risque de thrombose.

Il convient d'effectuer un contrôle de l'INR dès lors qu'un traitement sera nouvellement instauré, modifié ou supprimé [28]. Il sera effectué 3 à 4 jours après chaque modification puis tous les 4 à 8 jours jusqu'à stabilisation de l'INR. L'automédication est une conduite qui doit être proscrite [41].

On distingue deux grands types d'interactions médicamenteuses :

- **Les interactions pharmacocinétiques**
 - **Interaction par diminution de l'absorption intestinale**

Ces médicaments vont réduire la biodisponibilité des AVK et donc entraîner un risque de thrombose. Ces interactions médicamenteuses doivent faire l'objet de précautions d'emploi :

- Les laxatifs et l'orlistat (inhibiteur des lipases gastro-intestinales) diminuent la résorption intestinale des AVK lorsqu'ils sont pris conjointement [70]. Le contrôle de l'INR sera alors renforcé et la posologie de l'AVK adaptée si besoin.
- La colestyramine et le sucralfate co-prescrits avec les AVK vont adsorber l'anticoagulant. Il faudra donc espacer ces prises d'au minimum 2 heures [28].

- **Interaction par déplacement de la liaison des AVK à l'albumine plasmatique**

Les AVK ont un nombre restreint de sites de fixation sur l'albumine, de ce fait, ils vont rentrer en compétition avec d'autres médicaments utilisant les mêmes sites. Cette compétition va provoquer une augmentation de la fraction libre active des AVK et donc une distribution tissulaire plus importante et potentialisation de leur effet entraînant un risque hémorragique [70].

Parmi les médicaments à forte affinité pour les protéines du plasma, en plus des AVK, on peut trouver :

- Les fibrates : fénofibrate (99% de fixation), ciprofibrate (97% de fixation).
- Les sulfamides hypoglycémiants : glicazide (95% de fixation), dlibenclamide (99% de fixation), glimépiride (99% de fixation).
- Le valproate de sodium (99% de fixation).
- Des AINS : aspirine (90% de fixation), naproxène (99% de fixation), indométacine (90% de fixation).

- Le sulfaméthoxazole, sulfaméthizol.
- Les androgènes par voie orale.
- **Les interactions pharmacocinétiques par induction enzymatique** (risque thrombo-embolique).

L'effet des inducteurs enzymatiques peut être lent à se manifester (2 à 3 semaines) et persister quelques semaines après l'arrêt du médicament [71].

- Le millepertuis est **contre-indiqué** avec les traitements anticoagulants AVK car il en diminue la concentration plasmatique par induction du 450CYP3A4.
- **Interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi**
 - ❖ Les anticonvulsivants (carbamazepine, primidone inducteurs du 2C9, 3A4 et phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne inducteurs du 2C9, 2C19, 3A4).
 - ❖ Les Immunosuppresseurs (Azathioprine, 6-mercaptopurine).
 - ❖ Le Bosentan (2C9, 3A4).
 - ❖ Les antirétroviraux : Efavirenz, névirapine (3A4).
 - ❖ La rifampicine (2C9, 2C19, 3A4).
 - ❖ L'aminogluthétimide (décrit pour la warfarine et l'acénocoumarol).
 - ❖ La griseofulvine.
 - ❖ L'aprépitant.
- **Interactions médicamenteuses à prendre en compte**

L'alcool est un inducteur en enzymatique de l'isoenzyme 3A4 du CYP450. Il augmente donc le métabolisme des AVK lors d'alcoolisme chronique avec pour conséquence une diminution de l'action anticoagulante des AVK. Par contre, en cas d'intoxication aiguë, l'effet anticoagulant est augmenté (effet inhibiteur enzymatique).

- **Les interactions pharmacocinétiques par inhibition enzymatique (risque hémorragique)**

L'impact de ces interactions va dépendre de l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale de l'AVK et des concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité enzymatique retournera progressivement à la normale (environ après 4 demi-vies) [71].

- **Interactions médicamenteuses contre-indiquées**

Le miconazole est contre-indiqué avec les traitements anticoagulants AVK car il va augmenter la concentration plasmatique de l'AVK par inhibition du CYP450 et engendrer de ce fait un risque hémorragique [28].

- **Interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi**

Les médicaments suivants associés aux AVK vont diminuer leur métabolisme hépatique et donc augmenter le risque hémorragique :

- ❖ La cimétidine (à dose > 800 mg par jour) inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du CYP450.
- ❖ Les nitro-5-imidazolés par voie générale (métronidazole (450CYP2C9), ornidazole, secnidazole, tinidazole).
- ❖ L'amiodarone est un inhibiteur majeur des isoenzymes 2C9 et 3A4 du CYP450.
- ❖ L'allopurinol.
- ❖ Le disulfirame.
- ❖ La propafénone [28].

Par conséquent, lors de co-prescription des AVK avec ces médicaments, le contrôle de l'INR sera plus fréquent et la posologie de l'anticoagulant adaptée si nécessaire.

Ces interactions au niveau du métabolisme des AVK peuvent s'avérer stéréo-sélectives ou non. C'est-à-dire que l'inhibition enzymatique affecte soit l'énantiomère S soit R ou les 2. Ainsi, par exemple, phénylbutazone, sulfinpyrazone, métronidazole, et trimethoprim sulfaméthoxazole altèrent le métabolisme de la S-warfarine potentialisant de façon importante l'effet de l'AVK car l'énantiomère S est le plus actif. En revanche, les médicaments tels que la cimétidine et l'oméprazole, inhibent le métabolisme de l'isomère R ce qui impacte que modérément l'effet anticoagulant [72].

- **Les interactions pharmacodynamiques**

- **Les interactions pharmacodynamiques contre-indiquées**

- L'acide acétylsalicylique

Pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour)

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise ou < 3 g par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

- Les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) pyrazolés : la phénylbutazone (sous toutes ses formes) [73].

- **Les interactions pharmacodynamiques déconseillées**

- L'acide acétylsalicylique.

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal)

Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.

- AINS (sauf pyrazolés).

- **Les interactions pharmacodynamiques nécessitant des précautions d'emploi**

- Le paracétamol :

Via un de ces métabolites inhibe l'époxyde réductase, enzyme permettant de régénérer la vitamine K. De ce fait, des précautions devront être prises, c'est-à-dire, un contrôle plus fréquent de l'INR et une adaptation éventuelle de la posologie des AVK pendant et après le traitement antalgique, dès lors que le paracétamol sera utilisé aux doses maximales soit 4g par jour durant plus de 4 jours [28].

- Les androgènes (ex : danazol) :

Augmentent l'effet anticoagulant des AVK selon un mécanisme agissant par modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation [28].

- Les glucocorticoïdes :

Par voie générale ou rectale (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) utilisés à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours augmentent le risque hémorragique des AVK. De plus, ils engendrent une fragilité vasculaire ainsi qu'un risque de saignement de la muqueuse digestive. Si l'association AVK/glucocorticoïdes est justifiée, un contrôle de l'INR sera réalisé au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

- HBPM ou apparentés et HNF (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) :

Augmentent le risque hémorragique car comme les AVK ce sont des anticoagulants, utilisées, elles, par voie parentérale. La surveillance sera accrue lors du relais héparines-AVK [28].

- Les hormones thyroïdiennes (lévothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol) accroissent l'effet des AVK par augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique. Une adaptation posologique pourra être envisagée lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage en hormones thyroïdiennes.

Le contrôle de l'INR sera alors plus fréquent. Cela n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable [41].

- Les antibiotiques de la classe des céphalosporines de 2ème et 3ème génération (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone) :

Interfèrent avec l'hémostase au niveau du cycle de la vitamine K [72]. La posologie de l'AVK sera éventuellement adaptée pendant le traitement anti-infectieux et après son arrêt [28].

- **Les interactions pharmacodynamiques à prendre en compte**

Les antiagrégants plaquettaires, l'acide salicylique aux doses antiagrégantes en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal, le fondadarinux ARIXTRA®, les thrombolytiques majorent le risque hémorragique des AVK par action synergique [28].

La vitamine K agit par antagonisme de compétition par les AVK. Son apport exogène doit être surveillé et pris en compte.

- **Cas particulier des antibiotiques**

Le déséquilibre de l'INR par l'association antibiotiques/AVK cumule à la fois une interaction d'ordre pharmacocinétique mais également une interaction d'ordre pharmacodynamique. En effet, certains antibiotiques agissent comme inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 provoquant la diminution de la métabolisation des AVK et par conséquent l'augmentation de leur concentration plasmatique avec un risque hémorragique accru [74].

Parallèlement à cela, l'augmentation des effets antivitamines K pourrait également être provoquée par l'action des antibiotiques sur la flore intestinale du patient. En effet, la destruction de bactéries productrices de vitamine K serait susceptible d'augmenter l'action des AVK. Sans compter le contexte infectieux ou inflammatoire, l'âge et l'état général du patient qui apparaissent comme des facteurs de risque supplémentaires. On constate que certaines classes sont plus impliquées comme des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et certaines céphalosporines [28]. Dans ces co-prescriptions, une surveillance renforcée de l'INR s'impose et la posologie du traitement anticoagulant devra être ajustée si nécessaire.

3.2.2.3. Apport exogène en vitamine K

De grandes variations dans la vitamine K alimentaire peuvent entraîner une thrombose et ou une instabilité de l'INR, un contrôle adéquat de ce dernier nécessite alors une attention particulière à la quantité de vitamine K ingérée à partir des sources alimentaires et autres.

Il est recommandé de maintenir un niveau modéré, constant d'apport plutôt que d'éliminer la vitamine K de l'alimentation. En général, les patients sont conseillés de consommer une alimentation saine, et ne devraient pas éviter les fruits et légumes de peur d'une modification d'INR, Il est souhaitable qu'ils soient au courant des sources possibles de vitamine K (Tableau VII).

Plusieurs études ont démontré la relation entre l'apport de vitamine K et le contrôle INR.: Dans une cohorte prospective d'adultes recevant une thérapie AVK à long terme, ceux qui avaient un bon contrôle INR, défini comme un temps dans la plage thérapeutique ≥ 66 pour cent, avaient un apport quotidien plus régulier et moins variable de vitamine K.

Les personnes qui souffrent de malnutrition sévère avec une déficience grave en vitamine K peuvent être plus sensibles aux AVK, mais cela est rare en l'absence d'un antibiotique à large spectre, en particulier chez les patients externes [51].

Tableau VII: Répartition des aliments selon leur teneur en vitamine K

Teneur en vitamine K (µg/100g)	Produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits et légumes	Oeufs	Poissons et crustacés
100 - 1000				Brocoli, Chou vert Laitue, Cresson Persil, Huile colza Huile soja, Épinard Choux de Bruxelles		
10 - 100				Haricot vert Fève, Chou rouge Chou-fleur Concombre Reine-claude Poireau Margarine Huile d'olive, Pois		
1 - 10	Crème Beurre Fromage	Orge Avoine Pain complet Son de blé Céréales de petit déjeuner	Boeuf haché Foie de génisse et d'agneau	Pomme, Aubergine Myrtille, Carotte Céleri, Huile maïs Courgette, Date Figue, Raisin Huile de palme Pêche, Prune Rhubarbe, Fraise Tomate Huile de tournesol		
0,1 - 1,0	Lait de vache Yaourt	Maïs Pain blanc Spaghetti Riz complet Farine blanche Pétale de maïs	Bifteck Cuisse de poulet Côte de porc maigre Saucisse (porc et boeuf) Bacon maigre	Avocat, Banane Huile de coprah Pomelo, Mangue Melon, Pastèque Champignon Orange, Navet Cacahuète Ananas Pomme de terre	Oeuf	Pilchard conserve Saumon conserve Thon conserve

3.2.2.4. Phytothérapie et médecine douce

De nombreuses plantes interagissent avec les AVK, elles sont capables de potentialiser leur action ou au contraire de l'antagoniser.

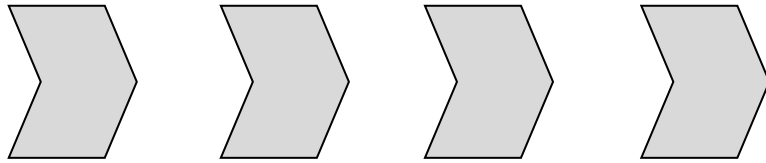
Les interactions plantes-AVK retrouvées dans la littérature sont répertoriées dans le **tableau VIII**. Parmi ces plantes, 27 augmentent l'INR et 6 le diminuent. Cependant les mécanismes d'interactions décrits restent incertains. En effet, la plupart des observations retrouvées dans la littérature sont issues de simples cas rapportés, les études chez l'Homme sont insuffisantes pour affirmer l'effet de chaque plante sur les AVK.

Pour autant, il ne faut en aucun cas banaliser l'utilisation de la phytothérapie associée à un traitement AVK.

De façon générale, chez un patient traité par AVK, chaque fois qu'un autre médicament, y compris de phytothérapie, est débuté ou arrêté ou que sa posologie est modifiée, l'INR doit être surveillé de façon rapprochée, d'autant plus si le médicament ou la plante sont connus pour interagir avec l'anticoagulant [75] [76] [77].

Tableau VIII: Principales interactions des AVK avec les plantes utilisées en médecine douce.

Plantes augmentant l'effet des AVK	
Nom français	Mécanisme
Angélique Anis Arnica Asafoetida Celeri Camomille Allemand Camomille Romaine Fucus Frêne épineux du nord/du sud Quassier Trèfle rouge Grande Camomille	Constituants coumariniques
Raifort	Isothiocyanates aux propriétés Antiagrégants
Ginkgo Gingembre Ail	Inhibition de l'agrégation plaquettaire
Fenugrec Ginseng Palmier nain	Mécanisme inconnu
Canneberge	constituants flavonoïdes inhibiteurs du CYP450
Marronnier d'Inde	Plantes circulatoires à flavonoïdes
Réglisse	constituants coumariniques et flavonoïdes
Jus de Pamplemousse Baie (Baie de goji)	Inhibition enzymatique du Cyp450
Reine-des-prés Peuplier Saule	Constituants salicylés
Plantes diminuant l'effet des AVK	
Ortie Algues (la Chlorella et la spiruline) Théier Luzerne Soja	Contient de la vitamine K
Millepertuis	Induction enzymatique



**4. MOYENS DE LUTTE CONTRE LA
IATROGENIE DES AVK**

4.1. Les recommandations destinées aux professionnels de santé

Depuis de nombreuses années, du fait de leur potentiel iatrogène, l'utilisation des AVK a fait l'objet de plusieurs recommandations. Des recommandations ont notamment été éditées, par le Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose et l'HAS, à destination des professionnels de santé sur la problématique du surdosage et sur les conduites à tenir en cas d'hémorragie, spontanée ou traumatique ainsi que lors de la prise en charge pré et post-hospitalière des patients quand une intervention chirurgicale est programmée [43].

L'ANSM met également à disposition, des professionnels de santé amené à suivre des patients nécessitant un traitement anticoagulant oral par antivitamine K, des documents d'information, disponible sur le site www.ansm.sante.fr [78] tels que:

- Schéma commun des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités AVK.
- Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK).
- Médicaments antivitamine K : conseils pratiques pour le personnel soignant.

4.2. Documents destinés aux patients

L'ANSM met à la disposition des patients différents documents :

- Un support informationnel sous forme de questions/réponses expliquant le traitement AVK au patient, son suivi, ses contre-indications et les principaux points à retenir.
- Le carnet-patient « Vous et votre traitement anticoagulant » édité par l'ANSM et réalisé avec la participation de la Fédération française de cardiologie et le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française [79]. Il est remis au patient idéalement lors de l'instauration du traitement par l'infirmière d'éducation, le médecin traitant, le cardiologue ou le pharmacien. Il constitue un support informationnel et éducatif auquel le patient pourra se référer à tout moment, Il permet aussi de noter les INR au fur et à mesure des contrôles biologiques afin d'impliquer le patient et de faciliter son suivi par les différents professionnels de santé. Il comporte une carte détachable à conserver dans le portefeuille signalant la prise d'un traitement par AVK.
- L'ANSM permet également aux patients traités par AVK de tester leur connaissance sur le site internet www.ansm.sante.fr[79] au travers d'un quizz interactif, intitulé « Dix questions pour éviter un accident ».

4.3. Les cliniques d'anticoagulants

Afin de réduire les complications liées à l'utilisation des AVK, des structures spécialisées dans la gestion des traitements anticoagulants ont vu le jour en Amérique, en Europe, en Asie et en Afrique [80]. Il s'agit de cliniques d'anticoagulants (CAC) et du centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants (CSCTA).

La première CAC a été fondée aux Pays-Bas en 1949 [81]. L'Amérique du Nord, l'Espagne, l'Allemagne et l'Angleterre possèdent aussi ces structures sanitaires publiques ou privées spécialisées dans la gestion des traitements par AVK, mais à degré moindre [81]. En France, la mise en place de telles structures est plus récente, encore rare et souvent le fait de structures hospitalières.

Le centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulant (CSCTA) est une structure extra hospitalière qui fut fondée par l'Union régionale des médecins libéraux (URML) de Haute Normandie [28].

Les CAC ont un double rôle :

- Améliorer le suivi des patients sous anticoagulants par un personnel multidisciplinaire spécialisé (médecins, biologistes, infirmières, *etc.*) et grâce à des logiciels de gestion et d'aide à la prescription.
- Education thérapeutique des patients par un matériel pédagogique adapté [81].

Dans la plupart des pays étrangers les patients sont adressés au CAC dès le début de leur traitement par AVK et toute la prise en charge y est réalisée [82].

En France, cette organisation n'a pas été retenue afin de ne pas substituer la CAC au médecin traitant du patient [83].

L'étude réalisée en 1998 par Chiquette et al [84], comparant des patients suivis par une prise en charge ambulatoire classique contre des patients avec une prise en charge dans une CAC, a montré plusieurs avantages en faveur des services spécialisés dont :

- Une augmentation du temps passé dans les valeurs cibles de l'INR.
- Une réduction du nombre des complications hémorragiques majeures et mineures et de leurs récidives.
- Une réduction du nombre de décès par complications hémorragiques.
- Une économie financière pour l'État.

Cependant, l'installation de telles structures est coûteuse [81].

4.4. L'auto-surveillance de l'INR

Les appareils d'auto-mesure de l'INR existent depuis 1986 et sont commercialisés dans de nombreux pays.

Ce sont des lecteurs qui permettent d'afficher en quelques minutes la valeur de l'INR du patient, à partir d'une goutte de sang capillaire prélevée au bout du doigt qui est appliquée sur une bandelette et insérée dans le lecteur.

Leur fiabilité a été étudiée dans plusieurs études et semble correcte avec toutefois une différence significative selon les modèles de lecteurs. La variation avec l'INR veineux observée était de de 3 à 6 % selon les modèles [47].

Cela En effet des outils intéressants pour les patients éduqués à l'auto-surveillance, ce qui permet de développer différentes stratégies de surveillance de l'INR :

- Dans le cadre d'une surveillance en auto-mesure (self-monitoring), le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et l'ajustement thérapeutique est réalisé par le médecin traitant.
- Dans le cadre d'une surveillance en autocontrôle (self-management), le patient ajuste lui-même la posologie de son traitement en fonction de l'INR selon un algorithme préétabli.

En France, deux appareils sont disponibles depuis le 7 juillet 2008 :

CoaguChek® XS (Figure 10) de la société Roche Diagnostics et INRatio® de la société Hemosense.



Figure 10 : Appareil d'auto-mesure de l'INR

L'utilisation de ces dispositifs a démontré une amélioration significative de la période passée dans la zone thérapeutique ainsi qu'une diminution significative du risque d'hémorragie majeure, d'incident thromboembolique majeur et de décès [85].

En France ,Le rapport de la HAS conclue, qu’au vu de l’absence d’éducation des patients à leur traitement et une absence d’organisation en CAC, la mise en place de programmes d’éducation thérapeutique reste la priorité, l’auto-surveillance ne pouvant être efficace que chez les malades capables de l’effectuer mais aussi de prendre en charge de manière globale leur traitement [86].

4.5. Les logiciels d’aide à la prescription

Apparus au début des années 80 [87], les logiciels d’aide à la prescription des AVK se sont développés depuis. Ils cherchent à améliorer le contrôle thérapeutique des traitements par AVK.

En fonction du dernier résultat d’INR, le logiciel détermine, via des algorithmes, l’ajustement posologique nécessaire pour obtenir un INR cible et prévoit également la date du prochain contrôle biologique.

Les logiciels les plus utilisés en Europe sont DAWN-AC (origine anglaise) et PARMA (origine italienne) [83].

Les résultats de différentes études ont conduit à proposer des modèles prédictifs de la dose afin d’envisager une prescription personnalisée du traitement par AVK. Le meilleur modèle d’algorithme proposé à ce jour est celui de Gage et al. qui a été validé prospectivement dans une cohorte de réplication et qui intègre non seulement l’indication du traitement, les médicaments associés, les facteurs démographiques (âge, sexe, etc.), génétiques (CYP2C9, VKORC1), mais aussi d’autres facteurs importants comme le statut tabagique et l’ethnie [17].

Différentes études ont essayé de prouver l’avantage d’un logiciel d’adaptation posologique versus l’adaptation faite via l’expérience du praticien.

Une étude clinique multicentrique [87], débutée en juin 2002 et terminée en décembre 2006, a été réalisée au sein de cliniques spécialisées de 13 pays différents .où un logiciel (DAWN AC ou PARMA-5) a été utilisé ainsi que 193 424 adaptations faites de manière classique. Les conclusions apportées sont une diminution significative des événements iatrogènes et une augmentation du temps passé dans la zone d’INR cible pour les patients dont les adaptations posologiques se sont faites par un logiciel.

L’utilisation de ces logiciels d’aide à l’adaptation posologique par les patients doit toujours être assortie d’une éducation thérapeutique du patient (ETP). Ils sont donc surtout utilisés au sein des cliniques d’anticoagulants (CAC).

4.6. L'éducation thérapeutique du patient

4.6.1. Définition

En 1998, l'OMS soumet une définition de l'ETP :

« L'éducation thérapeutique a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris le soutien psychosocial. Cela a pour but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge afin de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. » [88].

L'approche de l'ETP s'est inspirée des techniques du « Disease Management» (DM) qui s'est développé aux États-Unis dans les années 90. C'est une démarche globale qui intègre toutes les étapes de la prise en charge de la maladie chronique, de la prévention à l'éducation pour la santé. Le suivi dans le DM est fondé sur l'observance.

Cette discipline émergente se situe à l'intersection de la médecine et des sciences humaines et sociales, en particulier des sciences de l'éducation. Elle doit être comprise comme un apprentissage à des compétences décisionnelles, elle ne se résume donc pas à la délivrance d'une information orale ou écrite lors d'une consultation, d'un acte de soin, ou la délivrance de médicaments, ceci ne suffisant pas à aider les patients à gérer leur maladie au quotidien. Elle vise plutôt à aider le sujet à devenir le premier acteur de ses soins, il va non seulement acquérir des compétences spécifiques mais aussi apprendre à maintenir un projet de vie. Il devient ainsi un véritable partenaire thérapeutique [89].

4.6.2. Objectifs

L'ETP cherche dans un premier lieu à établir un accord sur le rôle de chacun (le patient et le(s) professionnel(s) de santé). Puis, conformément aux recommandations de la HAS, les finalités spécifiques de l'éducation thérapeutique chez les patients sont [90] :

4.6.2.1.L'acquisition et le maintien de compétences d'auto-soins :

- Soulager les symptômes, réaliser des gestes techniques et des soins.
- Prendre en compte les résultats d'une auto-mesure ou d'une auto- surveillance.
- Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, *etc.*), adapter des doses de médicaments.

- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie et prévenir des complications évitables.

4.6.2.2. La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation :

- Se connaître soi-même et avoir confiance en soi.
- Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- Prendre des décisions et résoudre un problème.
- Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
- S'observer, s'évaluer et se renforcer.

4.6.3. Modalités pratique de l'ETP

Le mécanisme d'ETP est basé sur une approche centrée sur le patient qui relève d'une démarche éducative systémique en 4 étapes [91] :

4.6.3.1. Le diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif est une étape fondamentale de l'éducation thérapeutique des patients atteints de maladie chronique. Pour être efficace, il est important qu'il soit conçu de manière à rendre significatives des informations produites par le patient. De la qualité du diagnostic éducatif découlent des programmes d'éducation qui auront pour but de rechercher avec le patient la meilleure alliance entre certains impératifs du traitement et son projet de vie. Il s'agit de concevoir des entretiens pouvant être soutenue par des guides d'entretien, des techniques, elle comporte cependant une part d'inconnue qui laisse place aux capacités créatives du soignant et du patient pour mieux se comprendre.

Les différentes dimensions explorées par le diagnostic éducatif

- Dimension bio médicale: qu'est-ce qu'il a ? (autres problèmes de santé, la maladie, son évolution, sa gravité, son traitement).
- Dimension socio professionnelle: qu'est-ce qu'il fait ? (travail, habitat, loisirs, son environnement familial) cela permet d'appréhender les compétences sociales du patient ^pour concevoir des stratégies adaptatives qu'il peut mettre en œuvre dans sa vie quotidienne pour concilier sa maladie et son traitement.
- Dimension cognitive: qu'est-ce qu'il sait ? (représentations, croyances, connaissances, expériences de la maladie, comment la personne explique sa maladie, à quoi il l'attribue, maîtrise de la langue...).

- Dimension psycho affective: qui est-il ? (traits psychologiques, aspects du vécu de la maladie, déni, état dépressif).
- Dimension motivationnelle: quel est son projet ? (repérer la source de motivation, car sans motivation il n'y a pas d'apprentissage possible).

4.6.3.2.Le projet thérapeutique

il est constitué du contrat d'éducation entre le patient et les soignants où le patient doit atteindre des objectifs de sécurité ou de soins communes à tous les patients atteints de la même maladie et des objectifs particuliers à sa situation et ses besoins. Elles sont formulées par le patient ainsi que par l'équipe soignante. La non-réalisation du projet thérapeutique doit faire questionner les difficultés d'apprentissage du patient et faire questionner l'équipe au sujet de ses qualités pédagogiques.

4.6.3.3.La mise en place de l'ETP

Des séances individuelles, collectives et des techniques pédagogiques mise en jeu dans le programme d'ETP sont centrées sur des mécanismes cognitifs d'apprentissage.

- Les séances individuelles, d'une durée de 30 à 45 minutes, facilitent entre autre l'accès aux séances aux patients ayant une dépendance physique, sensorielle ou cognitive ou des difficultés à se trouver en groupe. Elles permettent dans certaines situations une meilleure adaptation à la réalité de vie du patient et à son rythme.
- Les séances collectives, d'une durée de 45 minutes chez l'adulte, rassemblent au minimum 3 personnes (au maximum 8 à 10 adultes). Elles ont comme avantages de rassembler en un même lieu des patients qui ont en commun les mêmes objectifs éducatifs, d'optimiser la disponibilité des ressources et des professionnels qui dispensent l'ETP. Elles sont propices au partage d'expériences et à la transmission des savoirs d'expérience. Elles permettent des échanges entre les participants et, par leur convivialité, sont susceptibles de rompre l'isolement et d'augmenter la réceptivité du patient à la démarche d'éducation.

Les techniques et les outils sont variés :

- Techniques de communication centrées sur le patient (écoute active, entretien motivationnel à utiliser en particulier au moment de l'élaboration du diagnostic éducatif, au cours du suivi éducatif et du suivi médical, pour initier un changement chez le patient, soutenir sa motivation au fil du temps) ;

- Techniques pédagogiques telles des exposés interactifs, des études de cas, des tables rondes, des simulations à partir de l'analyse d'une situation ou d'un carnet de surveillance, des travaux pratiques, atelier, simulations de gestes et de techniques, des activités sportives, des jeux de rôle, des témoignages documentaires.
- Outils variés, affiches, classeur-imagier, bandes audio ou vidéo, cédéroms, brochures, représentations d'objets de la vie courante, etc. [90].

4.6.3.4.L'évaluation

Il s'agit de chercher la qualité et l'efficacité de l'éducation, sur plusieurs axes :

- *Evaluation pédagogique* : acquisition des compétences.
- *Evaluation biomédicale* : amélioration des paramètres biologiques, cliniques, diminution des complications et de la fréquence des situations de crises.
- *Evaluation psycho-sociale* : amélioration de la qualité de vie, du fonctionnement social.
- *Evaluation du processus d'ETP* en termes d'organisation, de coordination et de coût.

4.6.4. Intervenants concernés par l'éducation thérapeutique du patient

4.6.4.1.Professionnels de santé

L'ETP fait intervenir l'ensemble des professionnels de santé. En effet, les activités d'éducation thérapeutique nécessitent une équipe pluridisciplinaire composée de différents professionnels, formés à l'éducation thérapeutique, dont un médecin généraliste ou spécialiste de la maladie, un(e) infirmier (ière) et, en fonction de la pathologie concernée, des pharmaciens, psychologues, kinésithérapeutes, podologues, diététiciens, etc.

Les professionnels de santé doivent avoir des compétences en ETP au cours de leur formation initiale et continue ou à travers une expérience reconnue par une validation des acquis.

- Compétences relationnelles : communiquer de manière empathique, recourir à l'écoute active, choisir des mots adaptés, soutenir la motivation du patient, tout au long de la prise en charge de la maladie chronique.
- Compétences pédagogiques et d'animation : utiliser de manière adéquate des techniques et des outils pédagogiques employées lors des séances d'ETP.
- Compétences méthodologiques et organisationnelles : planifier les étapes de la démarche d'ETP (conception et organisation d'un programme individuel d'ETP négocié avec le patient, mise en œuvre et évaluation).

- Compétences biomédicales et de soins : avoir une connaissance de la maladie chronique et de la stratégie de prise en charge thérapeutique concernées par le programme d'ETP [90].

4.6.4.2. Patients et associations

Les patients, individuellement ou leurs associations, sont sollicités dans les phases de conception, de mise en œuvre et d'évaluation d'un programme d'ETP spécifique à une ou des pathologies chroniques. L'intervention de patients dans les séances collectives d'éducation thérapeutique peut être complémentaire de l'intervention des professionnels de santé [90].

4.6.5. Contexte de l'ETP

4.6.5.1. Education thérapeutique du patient en ambulatoire

L'éducation thérapeutique intégrée aux pratiques des professionnels de santé libéraux est très hétérogène. La conception qu'ils ont de cette pratique et de ses objectifs est extrêmement variable, oscillant entre information, incitation à l'observance ou à de véritables démarches éducatives [92].

Alors que les patients souffrant de maladies chroniques sont essentiellement dépistés et suivis par leur médecin traitant en secteur ambulatoire, l'offre en éducation thérapeutique du patient est essentiellement hospitalo-centrée [93].

La mise en place de l'ETP en exercice libéral nécessite de constituer une équipe pluridisciplinaire avec des partenaires libéraux de proximité car l'ETP concerne toutes les pathologies chroniques et toutes les spécialités médicales. Elle nécessite aussi d'inventer les outils de suivi et de communication qui respectent les principes d'apprentissage et d'organiser autour d'un référentiel commun les équipes libérales multisites et multidisciplinaires formées dans des écoles différentes [94].

4.6.5.2. Education thérapeutique du patient à l'hôpital

L'éducation thérapeutique a été conçue par des équipes hospitalières du fait de la complexité des traitements mis en œuvre et la disposition de l'ensemble des professionnels concernés par les programmes transversaux d'ETP (médecins, infirmières, diététiciens, pharmaciens, psychologues, masseurs kinésithérapeutes...).

On distingue plusieurs modalités au sein des établissements de santé tel que des programmes d'ETP intervenant dans le cadre d'un séjour ou en dehors de tout séjour sous forme de consultations ou séances, des plates-formes structurées dédiées à l'éducation du patient et ayant vocation à fédérer de manière transversale les actions au sein de l'établissement [93] [95].

4.6.5.3. Coordination ville- hôpital

La majorité des programmes ne prévoit pas une liaison entre l'hôpital et la ville et sont mis en œuvre lors d'un séjour hospitalier destiné au traitement de la maladie chronique dont souffre le patient. Alors qu'il prendra le relais des équipes soignantes hospitalières, le médecin traitant n'est généralement pas informé de la participation à un programme d'ETP du patient qu'il suit habituellement. Il ne peut donc pas évaluer si cette ETP a été assimilée par le patient ni assurer son suivi régulier. De la même façon, il n'existe que trop rarement de lien entre la structure ambulatoire réalisant un programme d'ETP et l'hôpital pour un patient suivi à la fois en ambulatoire et en établissement de santé, alors que cet échange d'informations serait très utile et qu'une action concertée permettrait d'accroître l'efficacité de l'ETP [95].

4.6.5.4. ETP et industrie

L'industrie pharmaceutique s'est très largement impliquée dans le développement de l'éducation thérapeutique du patient. Sans son appui, la conception des programmes aurait été plus difficile et moins rapide. Même si aucun chiffrage n'est disponible, son aide financière apparaît conséquente par entre autres la conception et impression de documents supports, les formations directes de professionnels de santé, le financement de certaines associations de patients promoteurs de l'ETP et le partenariat financier avec des sociétés savantes [93].

4.6.6. ETP des patients sous AVK

Les informations médicales communiquées lors de l'acte éducatif doivent être adaptées à chaque patient ainsi qu'à ses proches et ajuster dans le temps de manière à ce que le patient acquière les compétences nécessaires à une prise en charge optimale de sa maladie.

Concernant le traitement par AVK, il s'agit de connaissances de base sur l'anticoagulation, son but, le mode de surveillance, le choix de l'INR cible, l'importance des contrôles réguliers,

le carnet de suivi, les interactions médicamenteuses, les problèmes liés à l'alimentation, les attitudes appropriées lors de signes de complications [96].

Conformément aux recommandations de l'ANSM, six objectifs d'éducation ont été définis :

Le patient doit être en mesure de [97]:

- Prendre régulièrement son traitement, conformément aux recommandations,
- Avoir une conduite adéquate en cas d'oubli de prise,
- Repérer les signes d'un effet indésirable lié au traitement et prendre une décision appropriée,
- Identifier un acte de soin à risque hémorragique (soins dentaires, vaccination,...) et en informer le professionnel de santé,
- Comprendre un résultat biologique exprimé par l'INR et en informer rapidement le médecin,
- Résoudre un problème complexe lié au traitement, comme pouvoir déterminer les facteurs potentiellement responsables d'une variation de l'INR.

L'étude pilote de Léger et al évaluant l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène des patients sous AVK démontrait que le risque hémorragiques était en moyenne 4 fois moins élevé chez un patient ayant suivi un programme d'éducation. En plus de l'amélioration de qualité de vie du patient et de l'efficacité des soins, l'ETP a également un intérêt économique. En effet, de par la diminution des visites aux urgences, du nombre et de la durée des hospitalisations, des arrêts de travail et des complications liés aux AVK, l'éducation permet de réduire les coûts de prise en charge [98].

De ces moyens pour lutter contre la iatrogénie des AVK, nous pouvons conclure que quel que soit la méthode de surveillance du traitement, la diminution des risques iatrogéniques dépend essentiellement d'une bonne compréhension de la thérapeutique par le patient et de son suivi par les professionnels de santé.

CHAPITRE II
POPULATION ET METHODES

1. Présentation de l'étude

Les antivitamines K (AVK) ont démontré leur large efficacité clinique dans le traitement et la prévention des pathologies thromboemboliques. Ils sont néanmoins grevés d'un pourcentage important d'événements iatrogènes, notamment de type hémorragique pouvant mener au décès du patient.

Informé le patient sur sa thérapie et l'aider à prendre part dans la gestion de son traitement constitue un des mécanismes pouvant contrecarrer cette iatrogénie.

Eduquer le patient représente aujourd'hui une pratique indissociable de la thérapeutique. Il s'agit d'une véritable formation devant aboutir à un transfert de compétences du soignant vers le soigné. Cette formation fait appel à une équipe pluridisciplinaire et le pharmacien, professionnel de santé spécialiste du médicament, doit participer à la prise en charge des patients à travers l'ETP.

Notre étude est une démarche d'éducation thérapeutique des patients traités par AVK, planifiée afin de leur permettre de mieux gérer au quotidien leur traitement anticoagulant et de réduire au maximum les risques qui lui sont inhérents.

Cette étude avait pour objectifs :

Objectif primaire

Elaborer des outils d'information et d'éducation sur le traitement AVK à destination des patients et des professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge.

Objectifs secondaires

- Recueillir des données détaillées sur les connaissances, les attitudes de gestion, l'observance, et le profil de stabilité biologique des patients sous AVK avant l'instauration du programme d'ETP.
- Déterminer les principaux facteurs qui favorisent une bonne connaissance, une bonne gestion et un équilibre biologique du traitement.
- Etudier les interactions médicamenteuses détectées au sein de notre population, en termes de fréquence, de niveau de gravité et de principes actifs impliqués
- Evaluer l'impact de notre intervention auprès de ces patients quant à leur compréhension, leur aptitude à gérer leur traitement et leur observance de ce dernier.
- Illustrer l'intérêt de l'ETP à travers quelques cas cliniques.

2. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective interventionnelle avant/après sans groupe témoin, réalisée sur un échantillon de patients traités par AVK. Les données collectées portaient sur une période étalée sur huit mois, du 01 octobre 2016 au 25 mai 2017.

3. Population étudiée

Elle était constituée de 43 patients venant consulter au :

- Service de cardiologie du CHU de Tlemcen.
- Service des urgences cardiologiques du CHU de Tlemcen.
- Centre de consultation spécialisé de Boudghène - Tlemcen.

3.1. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans l'étude, les patients adultes (âge >18 ans) traités par AVK, externes ou hospitalisés au niveau du service de cardiologie, toutes indications confondues, quelle que soit leur date de début de traitement et acceptant de participer à l'étude et de fournir les renseignements nécessaires.

3.2. Critères d'exclusion

Etaient exclus de l'étude, les patients traités par AVK de moins de 18 ans et/ou refusant de participer au programme d'éducation.

3.3. Taille de L'échantillon

Aucun effectif représentatif n'a pu être calculé faute de données épidémiologiques permettant de le déterminer. Le recrutement s'est fait de façon aléatoire sur les membres de la population étudiée. L'objectif était de recruter un minimum de 30 patients participant aux séances d'éducation thérapeutique sur conseil du médecin épidémiologiste.

4. Déroulement de l'étude

4.1. Intégration au sein de l'équipe médicale du service de Cardiologie

Dans le cadre de notre étude, nous avons proposé la réalisation d'un programme d'éducation thérapeutique des patients traités par AVK au professeur en Cardiologie du service qui nous a accordé son approbation (**Annexe 03**) et a manifesté son intérêt envers l'initiative proposée.

De même, les médecins du service étaient motivés par cette démarche et dans l'optique d'une collaboration interdisciplinaire, ont répondu à nos questions et nous ont aidé dans notre tâche : convocation et entretien avec les patients après consultation médicale lors du recrutement.

Nous avons reçu aussi une grande aide de la part des autres personnels médicaux et paramédicaux du service (pharmacienne, secrétaires, coordinatrice) pour l'accès aux dossiers médicaux ainsi que dans l'accueil des patients venant assister aux entretiens éducatifs, les psychologues du service nous ont d'ailleurs cédés leur bureau à cette fin.

Tous les outils et les différentes étapes envisagées ont été présentés au médecin responsable.

4.2. Planification et mise en œuvre d'un programme d'éducation thérapeutique des patients traités par AVK

La démarche d'éducation thérapeutique suivie était inspirée du guide méthodologique émis par la HAS en juin 2007 à l'intention de tous les professionnels de santé avec pour objectif de structurer un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques (telles que les pathologies cardiaques) [90]. Ce modèle comporte quatre étapes :

- Diagnostic éducatif.
- Définition des compétences à acquérir par le patient.
- Mise en œuvre des séances d'ETP.
- Evaluation des compétences acquises et actualisation du diagnostic éducatif.

4.2.1. Diagnostic éducatif

Il s'agit de la première étape d'une démarche d'ETP. Elle permet de recueillir les informations concernant la situation bioclinique, éducative, psychologique et sociale du patient.

Elle est nécessaire pour réaliser des outils éducatifs adaptés et adopter une approche personnalisée répondant aux besoins réels des patients.

Au cours de notre travail, le diagnostic éducatif s'est effectué à travers l'interaction avec les patients lors d'entretiens individuels de recrutement, interaction qui fut structurée par l'utilisation d'un questionnaire préétabli destiné aux patients (**Annexe 04**).

4.2.2.1. Recrutement

Sélection 1 : Nous avons ciblé les patients venant consulter aux services précédemment cités.

Sélection 2 : Nous avons retenu les patients qui correspondaient aux critères de l'étude.

Sélection 3 : Sensibilisation et Consentement des patients

Nous leur avons exposé l'objet de notre travail, ses étapes ultérieures et leur avons assuré la confidentialité des informations obtenues afin de limiter certaines hésitations.

43 patients ont adhéré et accepté de répondre au questionnaire, ils ont consenti à l'enregistrement de l'entretien par un magnétophone et se sont engagés à participer aux entretiens suivants inclus dans l'étude.

Le recrutement s'est étendu sur une durée d'un mois.

4.2.2.2. L'entretien de diagnostic éducatif

Il s'agissait d'entretiens individuels semi-directifs (d'où la nécessité du magnétophone) permettant au patient de s'exprimer librement sur le vécu de sa maladie, son traitement, ses appréhensions, ses attentes thérapeutiques et communicatives et de créer une relation de confiance limitant les barrières fonctionnelles ou émotionnelles.

Il durait trente minutes en moyenne et se déroulait suite aux consultations médicales en présence du médecin cardiologue pour certains. Au fil de l'entretien, les patients répondaient aux items du questionnaire établi.

4.2.2.3. Le questionnaire

➤ Elaboration :

Un guide d'entretien destiné aux pharmaciens chargés de la prise en charge des patients sous AVK a été mis en place en France par l'assurance maladie. Nous nous en sommes inspirés et l'avons complété par des questions visant les notions importantes du carnet d'information et de suivi des patients sous AVK diffusé par L'ANSM en 2004 et mis à jour en 2016 [99] [100].

➤ Contenu :

Le questionnaire comportait plusieurs parties :

Partie I : Identité du patient

Ce premier volet portait sur les informations générales du patient. Il permettait de renseigner son nom et prénom, âge, profession, région de résidence, profil socioculturel et socio-économique ainsi qu'un numéro de téléphone pour le convoquer par la suite aux séances d'ETP.

Partie II : Mode de vie du patient

Cette partie permettait de connaître les habitudes du patient : sport, loisirs, tabac, régime alimentaire...

Partie III : Santé perçue

Cette partie avait pour objet de rapporter les comportements de santé du patient (automédication, phytothérapie, recours aux compléments alimentaires...), l'aspect organisationnel de son traitement (heure de prise, modification de dose, respect des dates de visites, implication d'un tiers dans la gestion de la maladie ...) ainsi que son état de santé tel qu'il le percevait. Ainsi, les handicaps de tout ordre et les effets indésirables (nature /gravité / fréquence...) ressentis ont été signalés (partie III et questions santé perçue SP1 à SP5)

Partie IV : Santé objective

Cette partie concernait l'historique médical, biologique, chirurgical et le profil médicamenteux du patient, grâce à :

- L'étude minutieuse des dossiers médicaux des patients hospitalisés et des carnets de suivi en possession des patients externes (qui leur ont été distribués par l'hôpital lors de l'instauration du traitement AVK) faisant office de dossier médical.
- La consultation des résultats biologiques d'INR archivés au niveau du laboratoire d'hémo-biologie du CHU Tlemcen.
- La conciliation médicamenteuse auprès des patients.

Partie V : Savoirs

Cette partie évaluait la connaissance des patients sur le traitement AVK (Question 1- Q7, Q9 - Q12, Q14, Q15, Q16, Q18 - Q21).

Ici, un système de score a été instauré afin de quantifier les réponses des patients, pour cela nous avons demandé conseil au médecin épidémiologiste. Chaque question était notée sur 1 point. Les deux items de la question 19 ont été notés chacun 0,5 point.

Lorsque la question comportait plusieurs réponses justes devant être citées par le patient, la réponse était notée partiellement.

Le score obtenu a été utilisé pour l'analyse statique de l'étude et pour répartir les patients en 3 groupes :

- Groupe des patients avec bonne connaissance : score $\geq 13,5$ points.
- Groupe des patients avec moyenne connaissance : $9 \text{ points} \leq \text{score} < 13,5$ points.
- Groupe des patients avec mauvaise connaissance : score < 9 points.

Partie VI : Savoir-faire

Cette partie évaluait la gestion du traitement par les patients et leur attitude lors de situations de la vie quotidienne ou nécessitant des précautions particulières. (Q8, Q13, Q17).

Un système de score a été ici aussi élaboré, 1 point a été attribué à chaque question.

Deux groupes étaient ainsi constitués :

- Groupe des patients avec bonne gestion : score $\geq 1,5$.
- Groupe des patients avec mauvaise gestion : score $\leq 1,5$.

Partie VII : Savoir- être

Cette section questionnait l'adaptation du patient à son environnement dans le contexte de sa maladie (signalement au médecin traitant des effets indésirables, d'une automédication, d'un désir de grossesse, attitude en cas de voyage, prévenir les différents professionnels qu'il consulte de son état de santé et du traitement qu'il suit...)

Son appréciation du degré d'implication des différents acteurs de santé dans son traitement était aussi abordée (Q22-Q28).

Partie VIII : Observance

Cette partie évaluait l'observance du patient vis-à-vis de son médicament AVK. Pour cela le questionnaire de Girerd (**Figure 11**) a été utilisé.

Les questions étaient formulées aux patients dans un langage simple et accessible. Les questions étaient toutes, à l'exception de 16 d'entre elles, à réponses ouvertes, permettant aux patients de s'exprimer librement. Des cases à cocher ont été utilisées pour reporter plus facilement les réponses des patients. Un item « Autre » a été inséré pour que le patient puisse ajouter une réponse à laquelle nous n'aurions pas pensée.

QUESTIONS	OUI	NON
Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?		
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?		
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?		
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?		
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?		
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?		
Si aucun OUI : Bonne observance, Si 1 ou 2 OUI : Minime problème d'observance, Si 3 OUI ou plus : Mauvaise observance		

Figure 11 : Score de Girerd pour l'évaluation de l'observance thérapeutique.

Le questionnaire fut relu et corrigé par le médecin responsable puis testé auprès de 4 patients afin d'en vérifier le réalisme et la pertinence. Ce test a permis de réviser l'enchaînement des questions afin de transformer l'interrogatoire en un entretien. Il a permis aussi de reformuler certaines questions mal comprises par les personnes interrogées.

Exemple : La question : « Est-il nécessaire de suivre un régime alimentaire particulier lors du traitement AVK ? » était originellement : « Suivez-vous un régime alimentaire particulier ? »

4.2.2. Définition des compétences à acquérir par le patient

L'ETP consiste en l'acquisition par le patient de compétences d'auto-soins et d'adaptation : savoir surveiller quotidiennement son état, savoir vivre avec la maladie et établir un nouveau rapport à soi, aux autres et à l'environnement.

Il existe plusieurs références bibliographiques listant les compétences spécifiques à transmettre aux patients sous AVK. Nous nous sommes référés aux documents suivants diffusés par l'ANSM en 2015 [78] :

- Les questions/réponses.
- La notice commune à tous les médicaments antivitamine K.

Nous avons adaptés ces objectifs aux spécificités biomédicales, cognitives et motivationnelles de nos patients définies lors du diagnostic éducatif, ceci en élaborant des fiches d'intervention .Ces fiches mentionnaient les problématiques, les interventions pharmaceutiques et les outils à utiliser (**Annexe 05**).

4.2.3. Mise en route de l'ETP

Afin d'atteindre les objectifs fixés, nous avons défini les modalités de l'ETP ainsi que les outils pédagogiques à utiliser :

Des séances d'ETP collectives où seraient utilisés quatre outils d'éducation et d'information :

- Une présentation de diapositifs explicatives.
- Un carnet d'information et de suivi sur le traitement AVK.
- Un guide de conduites à tenir dans les situations particulières de la vie quotidienne.
- Un dépliant informatif à l'intention des professionnels de santé.

4.2.3.1. Réalisation d'une présentation

Un classeur imagé regroupant 3 rubriques a été utilisé :

- Rubrique explicative sur le mécanisme de la pathologie pour laquelle le traitement AVK a été indiqué.
- Rubrique énonçant les modalités de prise, de surveillance biologique, clinique, les facteurs modifiant le traitement AVK et les différents conduites à tenir.
- Rubrique dénombrant certaines situations : grossesse, voyage, activités à risque...pour lesquelles certaines précautions sont à respecter.

Cette présentation englobait 39 planches où des symboles explicites (interdiction /danger /flèches...) ont été utilisés pour une meilleure mémorisation des consignes .Un langage simplifié et vulgarisé a été employé pour expliquer les images.

4.2.3.2. Elaboration du carnet d'information et de suivi

Il s'agissait d'un support écrit informant sur le traitement AVK, sa gestion et son suivi pour lequel nous nous sommes inspirés des documents suivants :

- Le carnet d'information et de suivi émis par l'ANSM et mis à jour en avril 2016 [99].
- Les Fiches d'information sur le traitement AVK mis au point par l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM) en 2012 [101].
- Interaction des AVK avec les médicaments et les aliments – Le guide des interactions « Prescrire » 2016 [77].

4.2.3.3. Elaboration du guide du traitement par AVK

Regroupait les situations particulières et les conduites à tenir de façon simplifiée et schématisée. Il a été élaboré à partir du :

- « Carnet AVK enfant » réalisé par l'association AVK control' [102].
- « Carnet antivitamine K » émis par les hôpitaux universitaires de Genève (HUG) [103].
- « Anticoagulants oraux, guide à l'intention des patients » réalisé par l'hôpital de Luzerne [104].

Ces outils étaient lus par 3 patients avant la mise en route des séances d'ETP, aucune modification n'a semblait être nécessaire.

4.2.3.4. Le dépliant à l'usage des professionnels de santé

Nous avons regroupé pour la réalisation de ce dépliant les principales interactions des AVK avec les médicaments et les plantes utilisées en médecine douce retrouvées lors de la revue de la littérature.

4.2.3.5. Les entretiens d'ETP

Il est idéal d'effectuer plusieurs séances d'éducation thérapeutique pour renforcer et améliorer le suivi des patients dans leur quotidien avec la maladie .Cependant, nous n'avons pu planifier qu'une seule séance d'ETP faute de temps.

- **Convocation des patients**

Les patients ont été contactés par téléphone plusieurs jours avant les séances d'entretien. Les personnes de leur entourage les aidant à gérer leur traitement ont été eux aussi sollicités à y assister.

Parmi notre population initiale, 4 patients sont décédés et 6 étaient non joignables durant toute la période des convocations. Au total, 33 patients ont assisté aux entretiens.

D'autres patients, ayant reçu des échos positifs sur les entretiens réalisés, ont demandé à y assister, nous les avons inclus au même titre que notre échantillon dans le programme d'ETP sans les inclure dans l'étude des données.

- **Lieu et date**

Les entretiens éducatifs se sont déroulés dans les bureaux aménagés à cette fin au niveau de l'unité de pharmacologie de la pharmacie centrale du CHU Tlemcen ainsi qu'au niveau du service de cardiologie. Le planning des entretiens a été fixé selon la disponibilité des patients et s'est étendu sur 6 semaines.

- **Déroulement**

Les entretiens réunissaient 2 à 3 personnes (tiers accompagnant le patient y compris) partageant la même indication et pour lesquels le même plan d'intervention était planifié. Ceci a permis l'enrichissement de l'entretien par l'échange d'expérience et de vécu entre les patients.

L'entretien a débuté en mettant en exergue la iatrogénie des AVK et l'intérêt d'une bonne gestion, adhérence et suivi des consignes se rapportant au traitement pour une meilleure qualité de vie.

Le classeur imagé était diffusé par ordinateur et expliqué au patient. Une démonstration du fractionnement des comprimés était réalisée, des exemples et des cas cliniques étaient proposés aux patients. Ils étaient encouragés à participer et à poser des questions.

La durée des séances était de 45 minutes. A l'issue de l'entretien les outils écrits étaient remis au patient pour compléter l'information orale, en expliquant l'intérêt de s'y référer souvent, d'y notifier tout événement en relation avec leur traitement et de s'en accompagner lors de consultations chez tout professionnel de santé.

4.2.4. Evaluation de l'ETP

Une évaluation de notre démarche d'ETP était nécessaire afin d'apprécier le degré d'atteinte des objectifs initialement fixés ainsi que la nécessité de poursuivre, compléter ou réorienter cette démarche.

4.2.4.1.Première évaluation

Une première évaluation par la partie V et VI du questionnaire précédant était effectuée à la fin des entretiens éducatifs pour évaluer la compréhension immédiate des informations données .Si un aidant était présent, il était aussi questionné. Les réponses erronées étaient rectifiées.

Au cours de cette première évaluation les patients exprimaient leurs remarques quant au lieu, à l'horaire, au déroulement et à leurs degrés de satisfaction du contenu de la séance.

4.2.4.2.Secnde évaluation

Dans l'objectif de renforcer notre intervention et d'évaluer l'impact pédagogique de notre programme d'éducation thérapeutique, les patients étaient recontactés un mois après les premières séances d'ETP et étaient invités à un second entretien éducatif collectif (comprenant 8 patients). Cependant, la non-disponibilité de la totalité des patients durant la période de temps impartie à l'étude, nous a incités à réorienter notre démarche vers un entretien téléphonique.

Les patients étaient évalués sur l'acquisition des connaissances, des aptitudes de gestion et leur observance du traitement en utilisant les parties V, VI, VI et VIII du même questionnaire précédemment cité.

Les réponses erronées fut rectifiées et les consignes de bonne gestion rappelées.

5. Analyse des données

5.1. Analyse des prescriptions

Pour analyser les prescriptions médicales de nos patients, nous avons, dans un premier temps, réalisé un tableau (**Annexe 02**) regroupant les interactions médicamenteuses signalées dans les références suivantes :

- Les données des RCP des médicaments du Dictionnaire Vidal® 2016 (versions papier et électronique) [105] ;
- Le module de détection des Interactions médicamenteuses du Dictionnaire Vidal® ;
- La base de données Thériaque® : Banque de données agréée par la haute autorité française de santé HAS mis à jour quotidiennement par les pharmaciens du Centre national hospitalier d'information sur le médicament CNHIM, accessible gratuitement après identification [106] ;
- Les interactions médicamenteuses de la revue Prescrire - 2017 [107].

Ceci nous a permis d'avoir un profil plus exhaustif des associations pouvant interagir avec les AVK .Cet outil a été aussi utilisé pour l'élaboration du dépliant à l'usage des professionnels de santé .

Dans un deuxième temps, les prescriptions ont été analysées en se basant sur le tableau des interactions précédemment réalisé.

Après analyse, les IAM propres à chaque prescription sont reprises sur un formulaire (**Figure 12**) en détaillant classes médicamenteuses, la source de détection, les niveaux de gravité et les conséquences cliniques, afin de faciliter notre travail.

Fiche d'interactions médicamenteuses			
N° de prescription :			
Classe	Sources Vidal /autre source	Niveau de gravité	Conséquences cliniques

Figure 12 : Fiche d'analyse de prescription.

5.2. L'analyse descriptive

Dans un premier temps, une analyse descriptive a été réalisée. Les variables quantitatives ont été exprimées par leurs moyennes et leurs écart-types ; quant aux variables qualitatives, elles ont été décrites avec des pourcentages, le tout réalisé à l'aide du logiciel SPSS version 21.

5.3. L'analyse statistique

Une analyse statistique a été réalisée afin d'identifier les variables pouvant influencer le score des réponses des patients. Ainsi, le lien entre deux variables quantitatives a été étudié par les corrélations multivariées. La comparaison entre les moyennes des scores avant et après l'éducation thérapeutique était étudiée par le test t de Student et la comparaison entre deux variables qualitatives a été étudiée par le test de χ^2 de Mc Nemar. Ces tests étaient réalisés à l'aide du logiciel SPSS version 21.

Le calcul du TTR à partir des INR recueillis a été réalisé au biais de mécanismes de calcul Excel (**Figure 13**) élaboré par le médecin responsable Dr Abbou Amine.

The screenshot shows the Excel interface with the following data in the spreadsheet:

	A	B	C	D	E	F	G
1	INR MIN	3		MOUNA ZOHRA			
2	INR MAX	4,5					
3	Date	INR	Jours ds cible	Jours tot	J Cible Cum	J Tot Cum	TTR
4	25/09/16	1,69	0	0	0	28	0,00%
5	23/10/16	2,52	0	28	0	28	178,57%
6	18/12/16	3,08	150	56	150	84	151,97%
7	30/01/17	3,41	43	43	193	127	126,86%
8	05/03/17	2,17	11,2419355	34	204,241935	161	111,67%
9	26/04/17	4,49	33,6206897	52	237,862625	213	
10							
11							
12							
13							
14							
15							

Figure 13 : Exemple d’une feuille de calcul du TTR sur Excel

CHAPITRE III
RESULTATS

1. Etude descriptive

1.1. Données épidémiologiques

Nombre de patients recrutés

Le nombre de patients recrutés lors de notre étude était de 43 patients.

Répartition selon l'âge

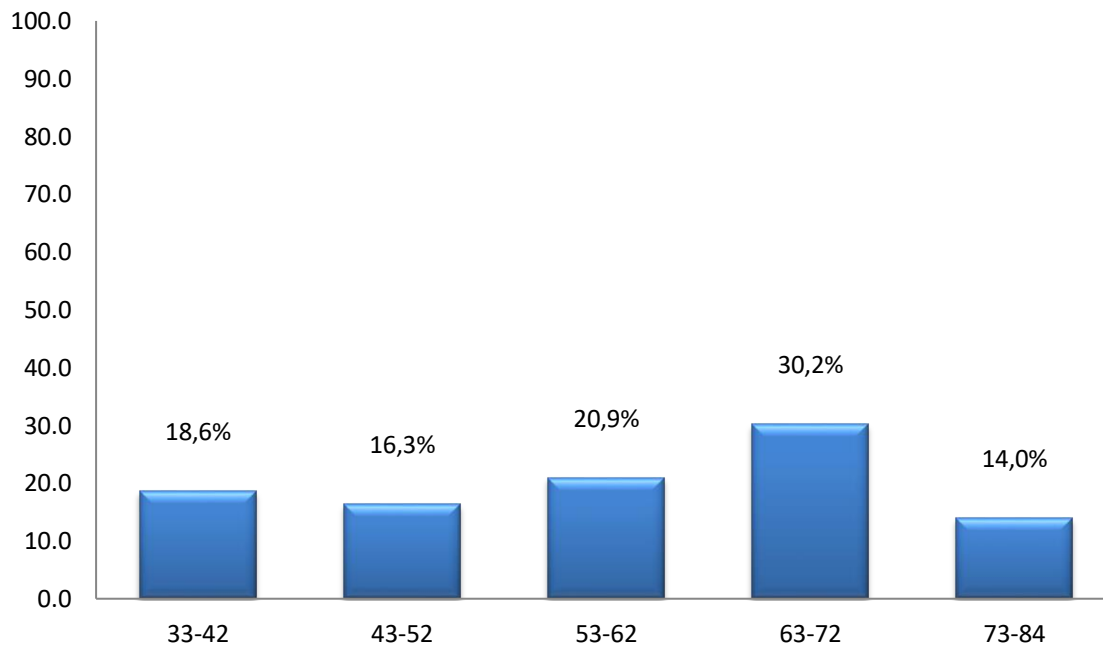
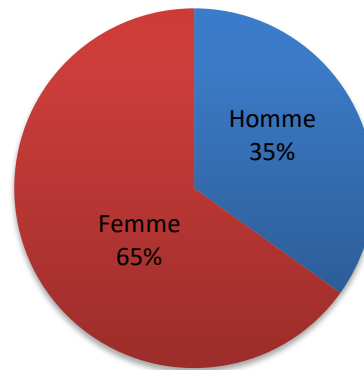
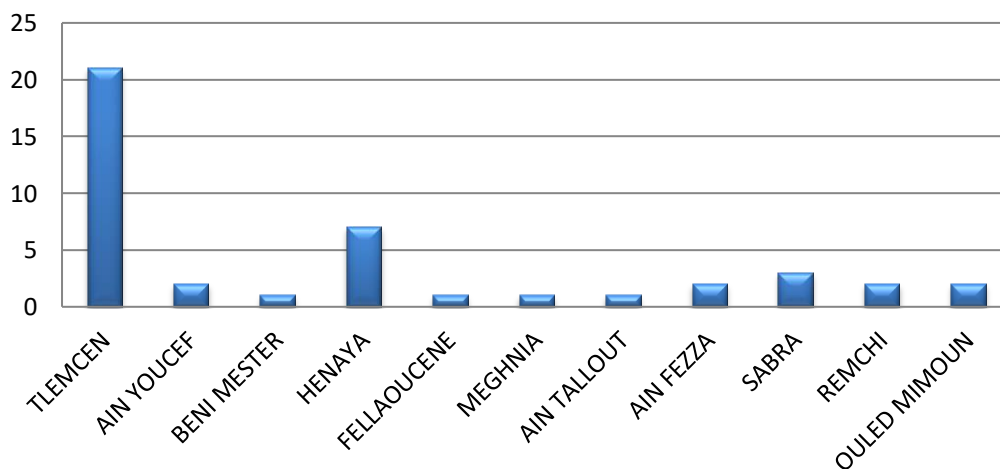


Figure 14 : Répartition des patients selon leur tranche d'âge.

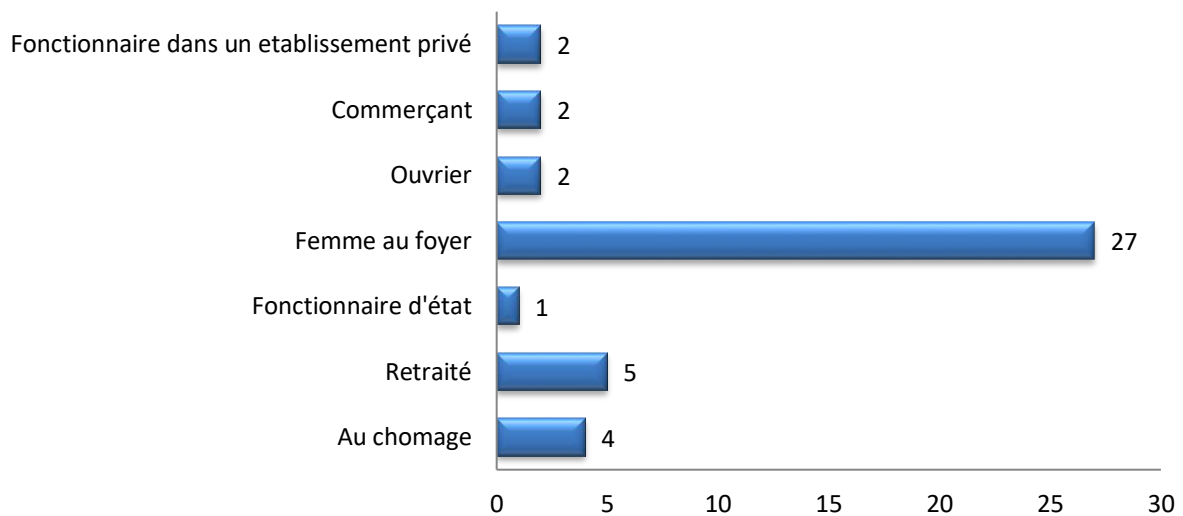
Les extrêmes d'âges des patients étaient de 33 et 82 ans avec une moyenne d'âge de 58 ans ($\pm 13,22$). L'âge médian était de 61 ans et 65,1% des patients avaient plus de 53 ans.

Répartition selon le sexe**Figure 15 : Répartition des patients selon le sexe**

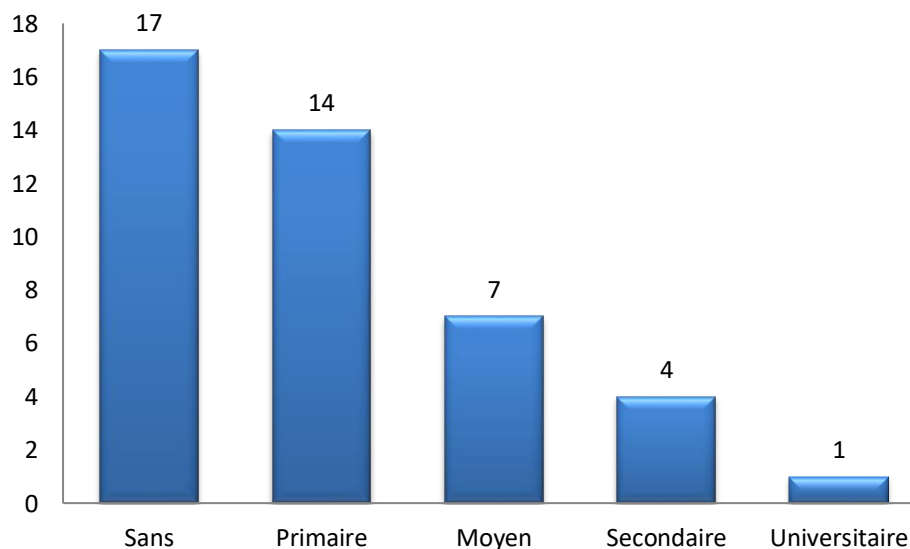
Notre échantillon se composait de 35% (n=15) d'hommes et de 65% (n=28) de femmes, le sexe ratio était de 0,81.

Répartition selon les communes**Figure 16 : Répartition des patients selon leur commune de provenance**

Tous les patients inclus dans notre étude étaient de la wilaya de Tlemcen .Ils provenaient de plusieurs communes. La commune de Tlemcen occupait la première place avec 48,83% (n=21) de patients suivie par la commune de Henaya avec 16,22 % (n=7) de patients. Les autres communes de la wilaya comptaient 1 à 2 patients.

Répartition selon la profession**Figure 17 : Répartition des patients selon leur profession**

63% (n=27) des patients étaient des femmes au foyer ce qui représentait 96% des patients de sexe féminin. Les retraités représentaient 12% (n=5) de l'échantillon et les patients au chômage 9 % (n=4) de ce dernier.

Répartition selon le niveau d'étude**Figure 18 : Répartition des patients selon leur niveau d'étude**

39% (n=17) de nos patients étaient analphabètes. Le niveau scolaire primaire et moyen étaient représentés respectivement par 32% (n=14) et 16% (n=7) des patients. 1 seul patient était du niveau universitaire.

1.2. Mode de vie

L'exposition au tabac

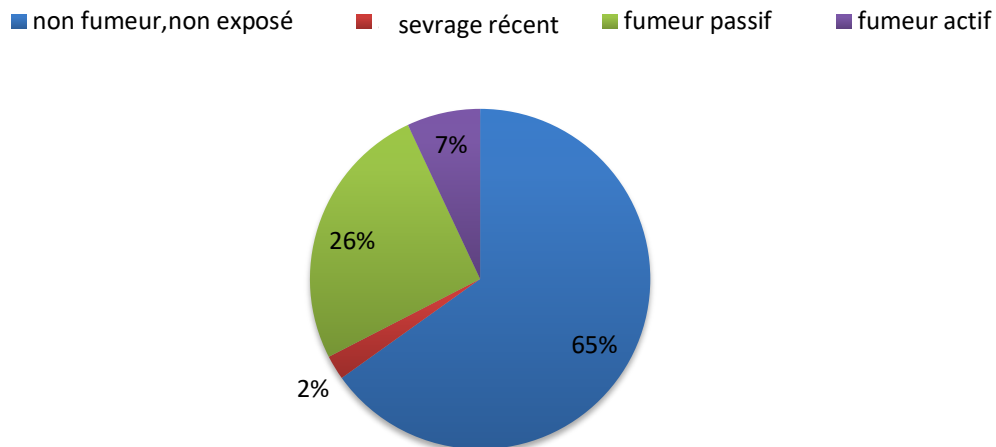


Figure 19 : Répartition des patients selon leur exposition au tabac

65% (n=28) des patients affirmaient être non-fumeurs et non exposés au tabac. 7% (n=3) étaient fumeurs et 26% (n=11) étaient directement exposés au tabac (tabagisme passif). 1 patient était en sevrage récent depuis moins d'un mois.

Activité physique

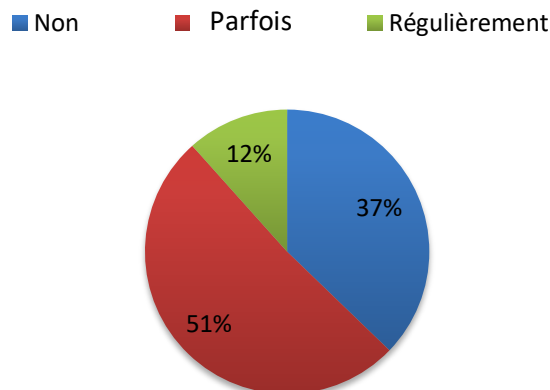


Figure 20 : Répartition des patients selon la fréquence d'activités physiques

Dans notre échantillon, 12% (n=5) des patients pratiquaient une activité physique régulière contre 37% (n=16) qui n'en pratiquaient pas. 51% (n=6) de la population disaient en pratiquer parfois.

1.3. Santé objective

Antécédents pathologiques

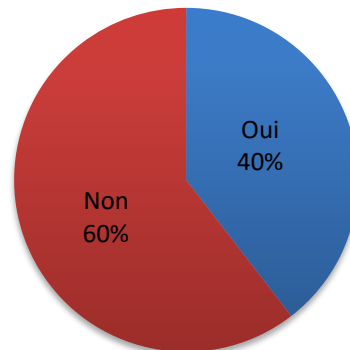


Figure 21 : Répartition des patients selon la présence ou non d'antécédents pathologiques

40% (n=17) des patients inclus dans l'étude avaient des antécédents pathologiques. 60% (n=26) n'en avaient pas.

Les différents antécédants pathologiques

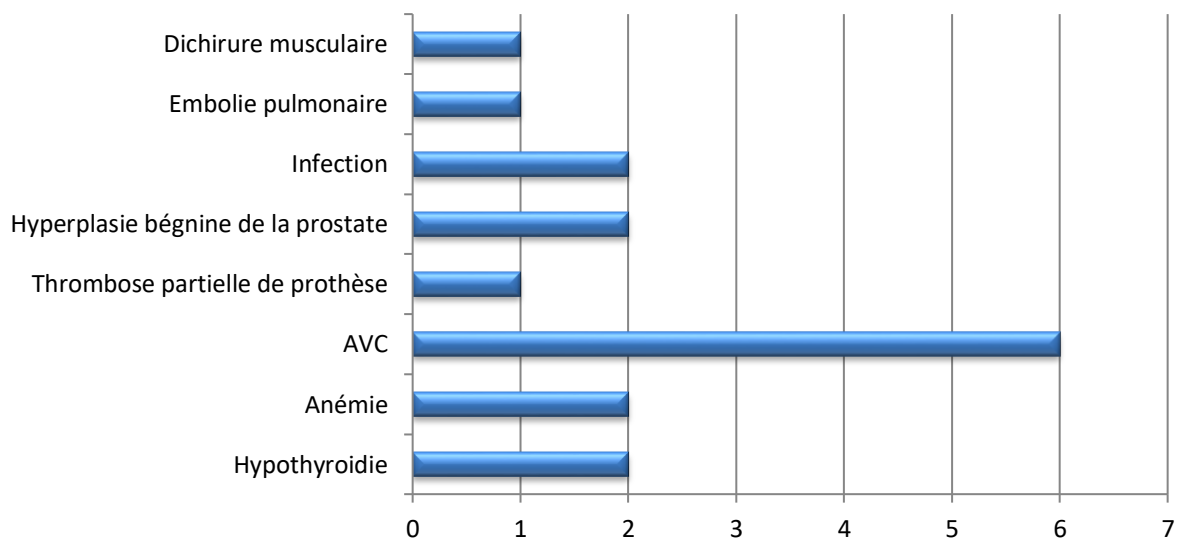


Figure 22 : Répartition des antécédents pathologiques selon le nombre de patients

Avec une fréquence de 14% (n=6), l'accident vasculaire cérébral était l'antécédent pathologique éminent au sein de la somme de notre échantillon et était présent chez 35% des patients à antécédent médical. L'embolie pulmonaire, la thrombose partielle de prothèse et la déchirure musculaire étaient des événements retrouvés chacun chez 1 patient.

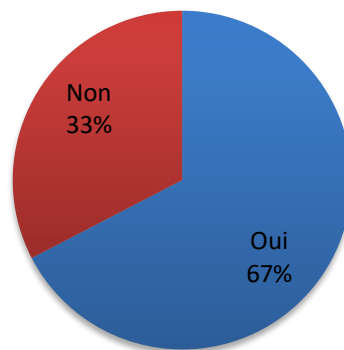
Antécédents chirurgicaux

Figure 23 : Répartition des patients selon la présence ou non d'antécédents chirurgicaux

67% des malades (n=29) ont eu un antécédent chirurgical. 33% (n=14) n'en ont pas eu.

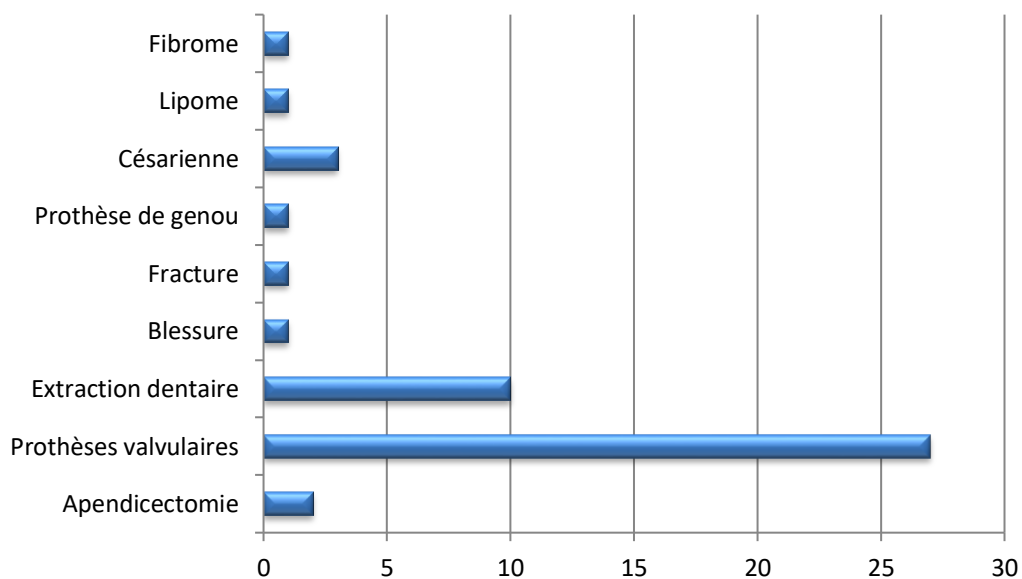
Les différents antécédents chirurgicaux

Figure 24 : Répartition des antécédents chirurgicaux selon le nombre de patients

62,8 % (n=27) de nos patients ont subi une chirurgie cardiaque pour remplacement valvulaire. L'extraction dentaire était retrouvée chez 23,25% (n=10) des patients. D'autres antécédents chirurgicaux étaient présents chez 1 seul patient comme le fibrome ou le lipome.

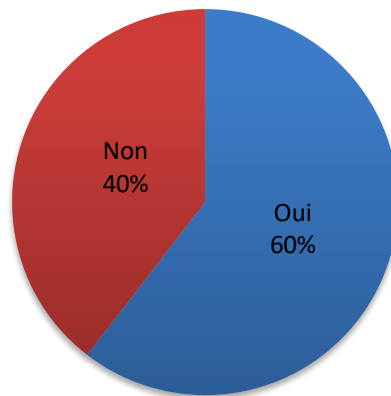
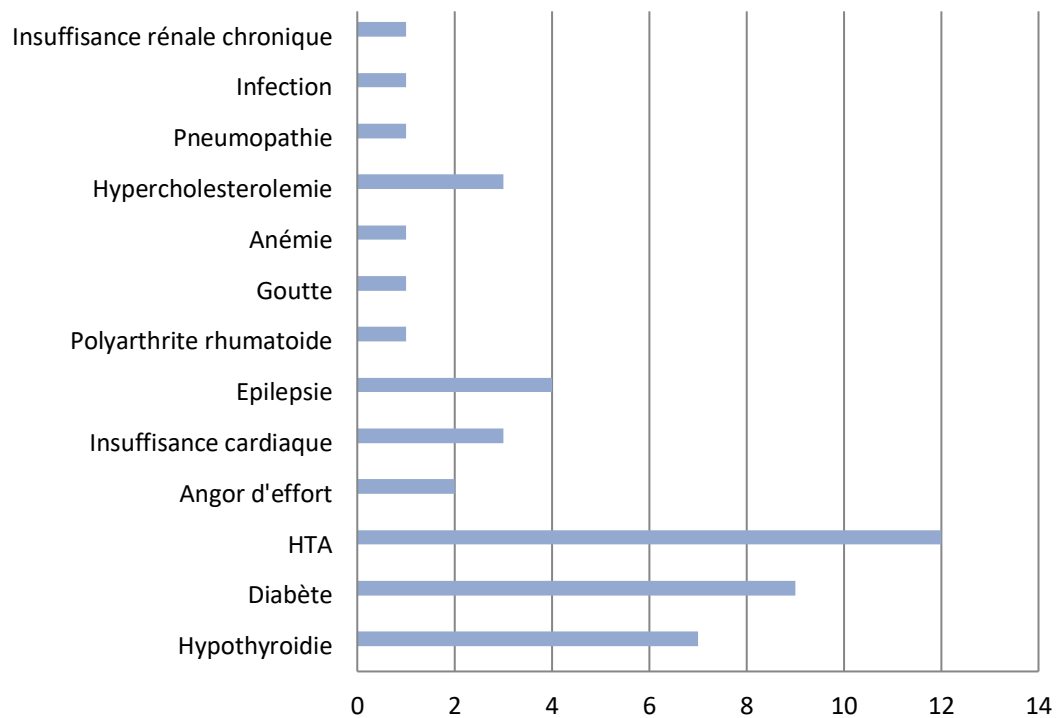
Pathologies associées

Figure 25: Répartition des patients selon la présence ou non de pathologies associées

60% (n=27) des patients de notre échantillon présentaient une maladie associée à celle pour laquelle le traitement AVK a été prescrit contre 40% (n=16) qui n'en présentaient pas.

Les différentes pathologies associées**Figure 26 : Répartition des pathologies associées selon le nombre de patients**

L'hypertension artérielle était la pathologie la plus fréquemment retrouvée chez nos patients, elle comptait 28% (n=12) de l'ensemble de l'échantillon et 44,5% des patients ayant des maladies associées.

Le diabète comptait 9 patients soit 21% de l'échantillon et 33% des patients ayant des maladies associées.

Les autres maladies associées telles que l'angor d'effort ou la polyarthrite rhumatoïde étaient présentes chez 1 à 2 patients.

Les traitements en cours

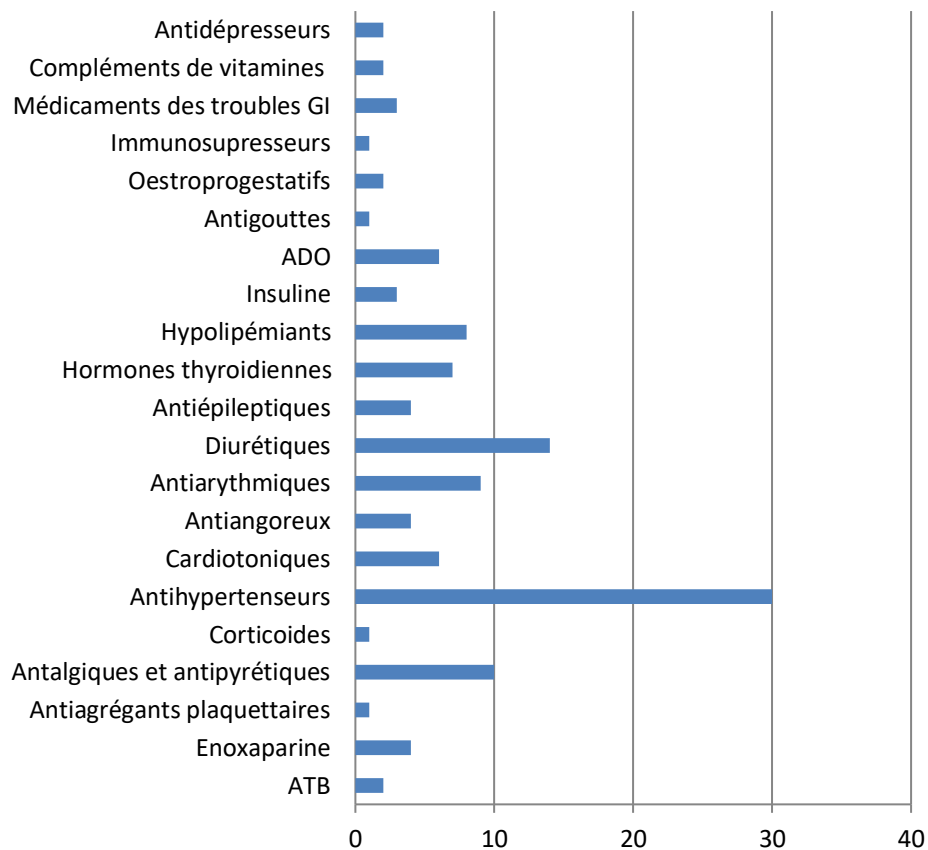
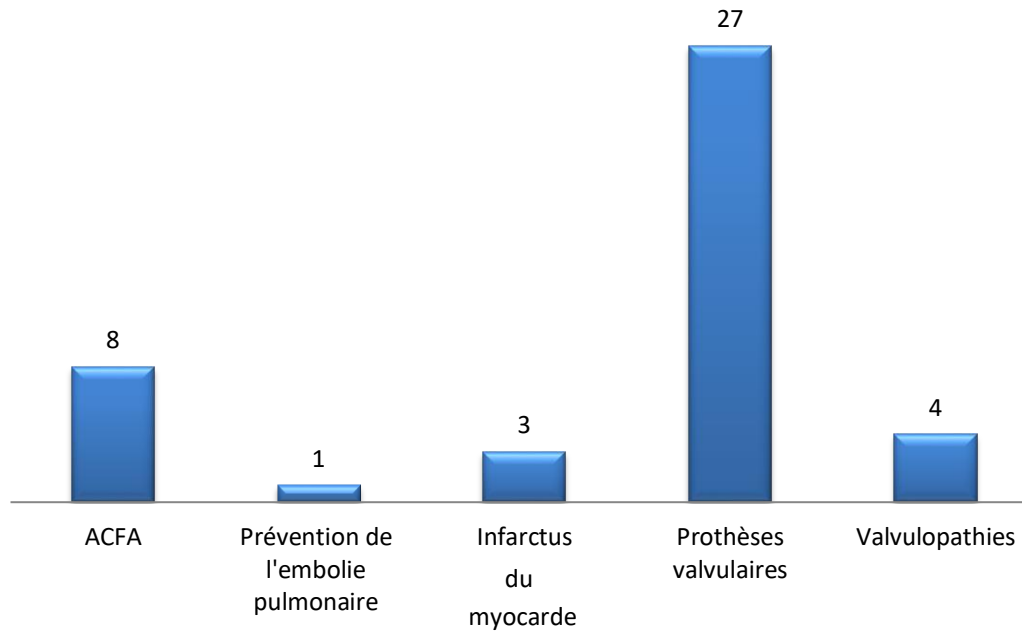


Figure 27 : Répartition des traitements en cours selon le nombre de patients.

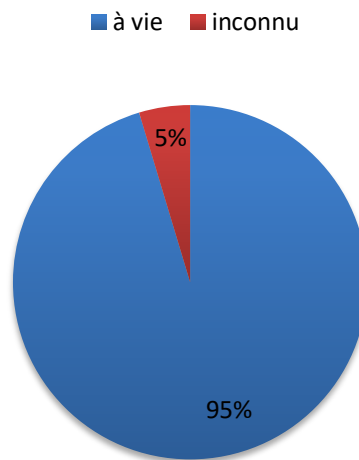
La classe médicamenteuse la plus prescrite au sein de notre population était celle des antihypertenseurs, étant retrouvée chez 70% (n=30) des patients. Les diurétiques venaient en seconde place avec 32% (n=14), suivis par les médicaments antalgiques et antipyrétiques retrouvés chez 23,25% des patients (n=10).

D'autres traitements tels que les immunosuppresseurs ou les médicaments de la goutte étaient moins fréquents et étaient chacun pris par 1 patient.

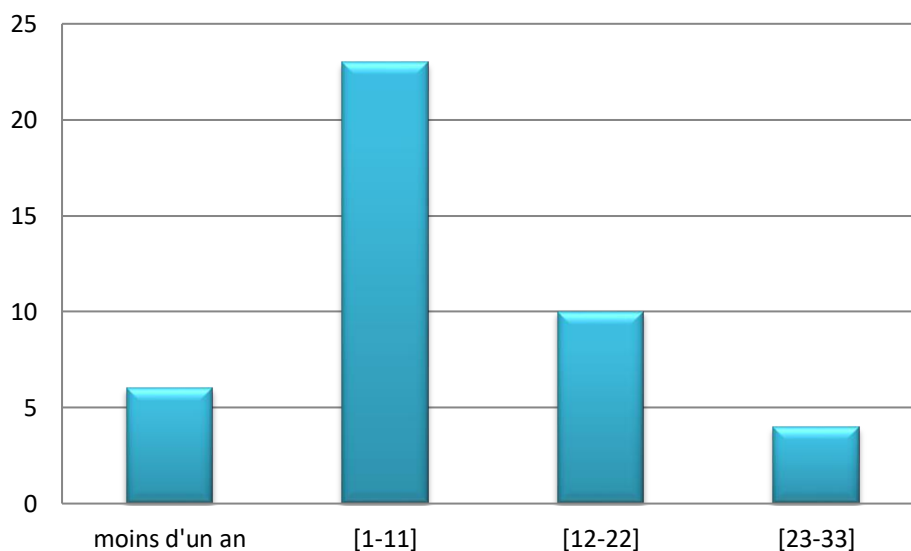
Le maximum de médicaments associés était de 9.

Traitement par AVK**Répartition selon l'Indication du traitement****Figure 28 : Répartition des patients selon l'indication de l'AVK**

La plus fréquente des indications des AVK au sein de notre échantillon était celle des prothèses valvulaires avec 62,8% (n=27) des patients. 18,6% (n=8) de nos malades étaient sous AVK pour fibrillation atriale et 9,3 % (n=4) pour valvulopathies. 3 patients le prenaient suite à un infarctus du myocarde et 1 seul pour prévenir la récurrence d'une embolie pulmonaire.

Répartition selon la durée du traitement**Figure 29 : Répartition des patients selon la durée du traitement**

41 patients soit 95% de l'échantillon suivaient un traitement AVK à long cours. Pour 5% d'entre eux, c'est-à-dire 2 patients, la durée effective du traitement n'était pas encore fixée.

Répartition selon la date d'instauration du traitement AVK**Figure 30 : Répartition des patients selon la date d'instauration du traitement**

La durée de traitement par AVK au sein de notre population était en moyenne de 9,64 ans (\pm 8,2) variant de 1 mois à 31 ans. Pour 67,44% (n=29) des patients, le traitement par AVK était instauré il y a moins de 12 ans.

1.4. Comportement de santé

Recours à l'automédication

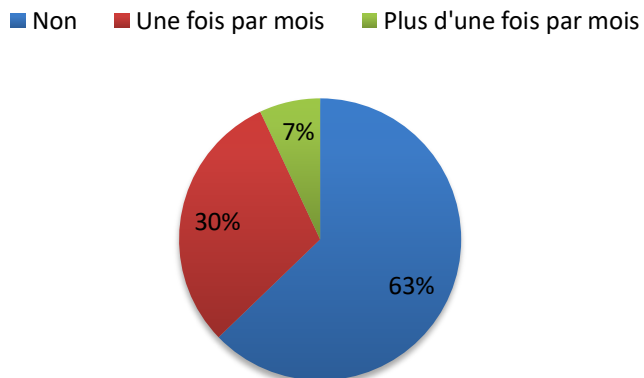


Figure 21 : Répartition des patients selon la fréquence d'automédication

63% (n=27) des patients disaient ne jamais avoir recours à l'automédication. 30% (n=13) y avaient recours une fois par mois. 7% (n= 3) avaient recours à l'automédication plus d'une fois par mois.

Classes médicamenteuses concernées

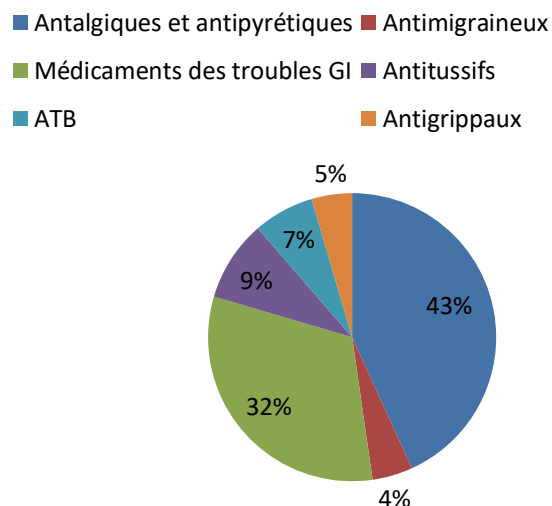


Figure 32 Répartition des médicaments retrouvés en automédication

Les antalgiques et antipyrétiques venaient en tête de liste des médicaments utilisés en automédication et représentaient 43% (n=19) des utilisations. Les antimigraineux représentaient 4% (n=2) des utilisations au sein de notre population.

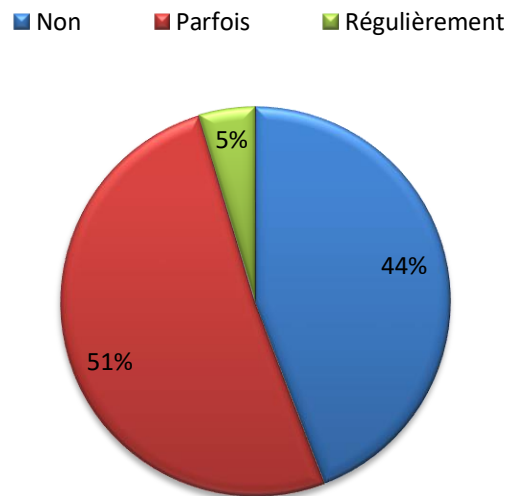
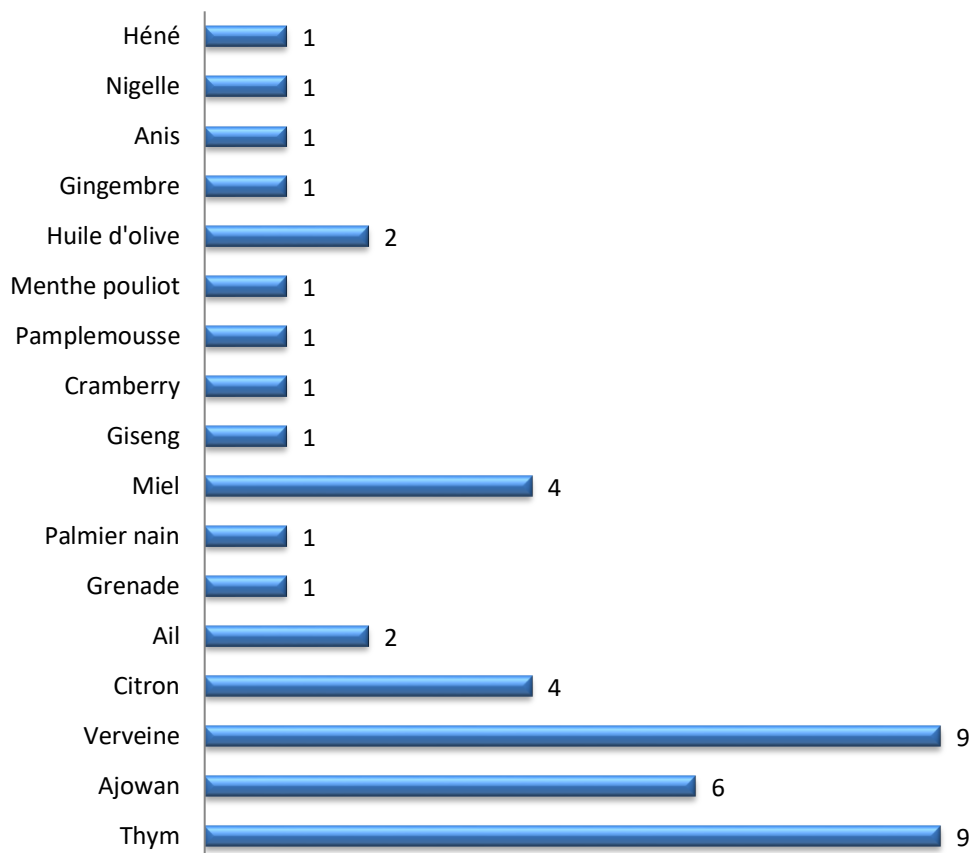
Recours à la phytothérapie

Figure 33 : Répartition des patients selon leur utilisation de la phytothérapie

5% (n=2) de nos patients utilisaient fréquemment la phytothérapie, 44% (n= 22) des patients ne l'utilisaient pas et 51% (n=19) disaient y avoir parfois recours.

Plantes concernées**Figure 34 : Répartition des plantes utilisées selon le nombre de patients**

17 plantes utilisées en phytothérapie ont été dénombrées lors de notre étude. Les plantes les plus consommées étaient la verveine et le thym avec toute deux 21% des utilisations, suivies par l'Ajowan qui représentait 14% des utilisations. Le miel et le citron représentaient 9% des utilisations.

D'autres plantes étaient beaucoup moins utilisées comme le Nigelle, le Henné ou les baies de Cranberry, ces dernières ont été citées chacune par 1 patient.

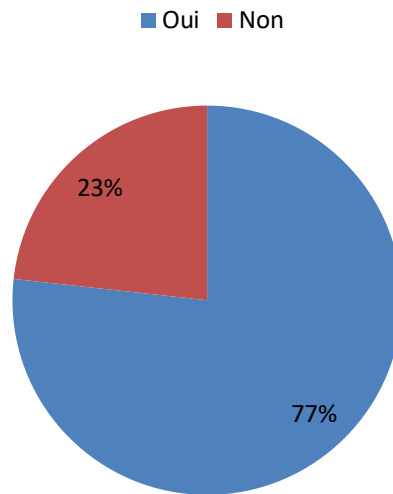
Soulignons qu'un seul patient peut utiliser jusqu'à 5 plantes différentes.

Interactions avec les produits de phytothérapie

Parmi les produits de phytothérapie recensés, 7 interagissent avec le traitement AVK :

Anis, Gingembre, Cramberry, Giseng, Palmier nain, Ail, Pamplemousse.

Sur l'ensemble des 46 associations dénombrées, 8 interactions ont été détectées soit 17,39% des utilisations.

Recours aux compléments alimentaires**Figure35 : Répartition des patients selon leur utilisation des compléments alimentaires**

77% (n=33) des patients n'avaient pas recours aux compléments alimentaires contre 23% (n=10) qui disaient s'en servir.

Le seul supplément vitaminé décrit par notre population était la vitamine C, déclaré par 3 patients.

1.5. Santé perçue

Effets indésirables

Fréquence des effets indésirables

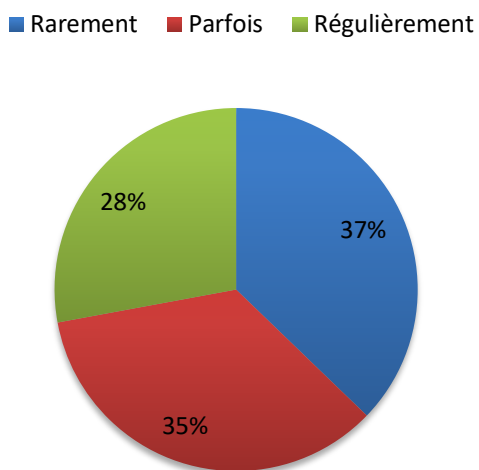


Figure 36 : Fréquence des effets indésirables chez les patients

37% (n=16) des patients déclaraient ne ressentir que rarement des effets indésirables liés à leur traitement. 35% (n=15) des patients disaient les subir parfois contre 28% (n=12) des patients qui affirmaient en être victimes régulièrement.

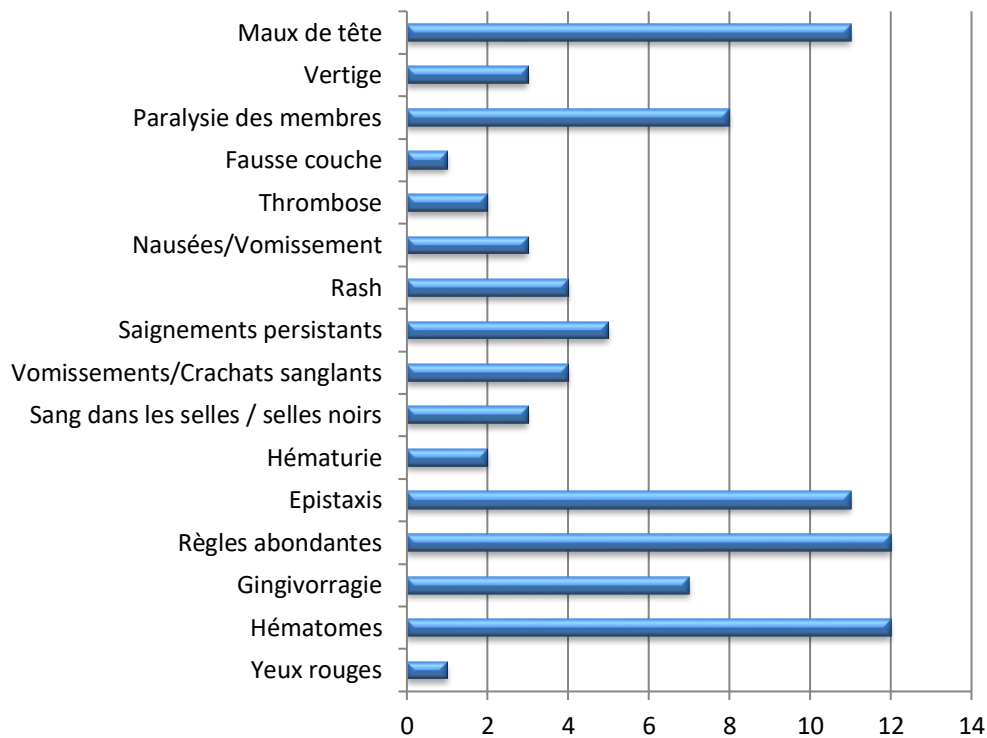
Type d'effets indésirables

Figure 37 : Types d'effets indésirables selon le nombre de patients

Nous avons dénombré 16 types d'effets indésirables déclarés par nos patients.

L'apparition d'hématomes ainsi que l'abondance des menstruations chez les patientes représentaient les effets indésirables les plus déclarés, en effet, ils apparaissaient chacun chez 27,9 % (n=12) des patients.

La survenue d'épistaxis et maux de tête étaient fréquents chez 25,58 % (n= 11) des patients.

L'apparition de gingivorragies était déclarée par 16,27% (n=7) des patients.

D'autres effets indésirables comme l'hématurie, les crachats sanglants ou les saignements persistants étaient fréquents chez 2 à 5 patients.

Handicaps

Handicaps moteurs

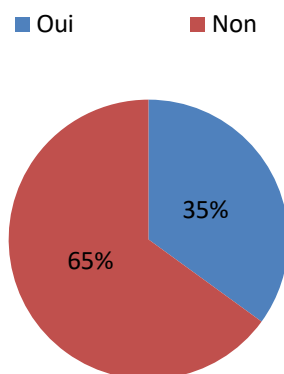


Figure 38 : Répartition des patients selon la présence ou non d'handicaps moteurs

35% (n=15) des patients décrivaient un handicap moteur, 65% (n=28) d'entre eux n'en citaient pas

Type d'handicaps moteurs décrits

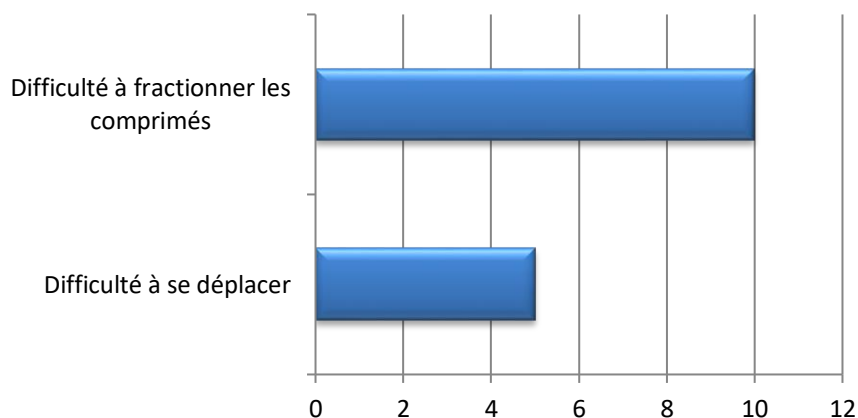


Figure 39 : Type d'handicaps moteurs décrits selon le nombre des patients

12% (n=5) des patients déclaraient avoir des difficultés à se déplacer et 23% (n=10) des patients rencontraient des difficultés à prendre et à manipuler leurs comprimés.

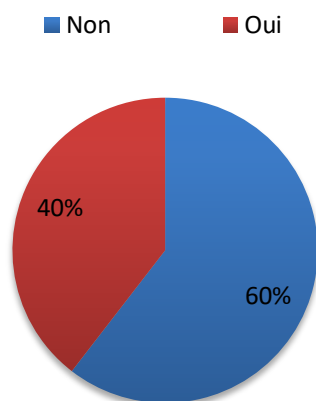
Handicaps sensoriels

Figure 40 : Répartition des patients selon la présence ou non d'handicaps sensoriels

60% (n=26) des patients déclaraient avoir un handicap sensoriel contre 39,5% (n= 17) qui ont déclaré n'en avoir aucun.

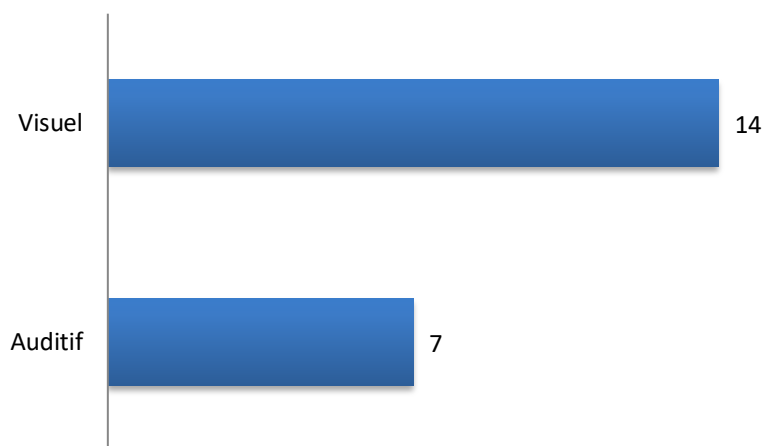
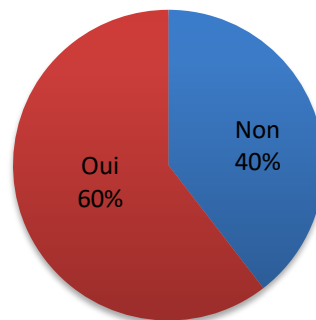
Type d'handicaps sensoriels

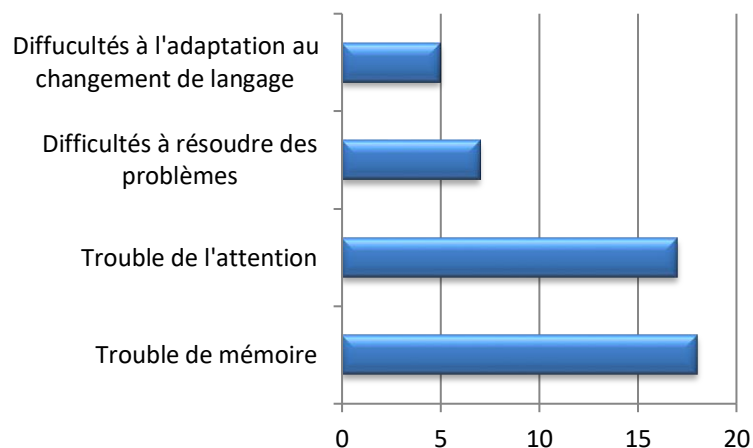
Figure 41 : Types d'handicaps sensoriels déclarés selon le nombre de patients

33% (n=7) des patients affirmaient avoir un handicap auditif .Un handicap visuel a été mentionné par 33% (n=14) des patients.

Signalons qu'un même patient peut présenter à la fois un handicap auditif et visuel.

Handicaps cognitifs**Figure 42 : Répartition des patients selon la présence ou non d'handicaps cognitifs**

60% (n=26) des patients présentaient un handicap cognitif contre 40% (n=17) qui n'en présentaient pas.

Type d'handicaps cognitifs détectés**Figure 43 : Type d'handicaps cognitifs décrits selon le nombre de patients**

18 patients présentaient des troubles de mémoire cela représentait 38% des troubles cités.

Le trouble de l'attention venait en seconde place avec 36% étant mentionné par 17 patients. 16,27% (n=7) des patients avaient des difficultés à résoudre des problèmes complexes liés à leur traitement et 11,62% (n=5) des patients déclaraient avoir des problèmes d'adaptation au changement de langage.

Un patient pouvait présenter jusqu'à trois difficultés cognitives concomitamment.

.Gestion du traitement

■ Seul ■ Avec un membre de l'entourage ■ Un membre de la famille

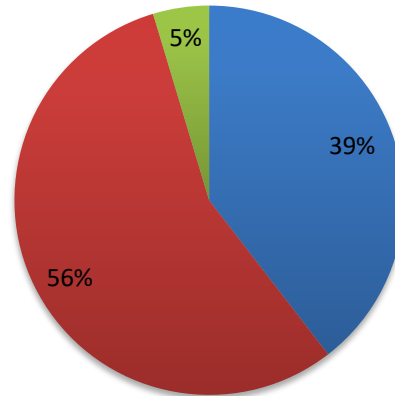


Figure 44 : Répartition des patients selon la personne qui gère leur thérapeutique

56% (n=24) des patients géraient leur traitement par eux même ,39%(n=17) se faisaient aider par un membre de leurs familles alors que 5% (n=2) disaient reléguer la gestion de leur traitement à un membre de leur entourage.

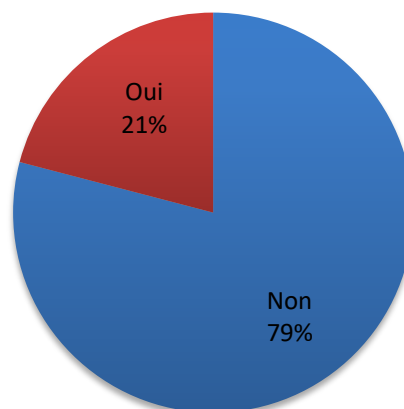
Prise d'initiative pour modifier le traitement

Figure 45 : Répartition des patients selon l'auto-remédiation du traitement

21% (n=9) des patients modifiaient le schéma thérapeutique de leur traitement de leur propre initiative. 79% des patients (n=34) affirmaient ne jamais y avoir recours.

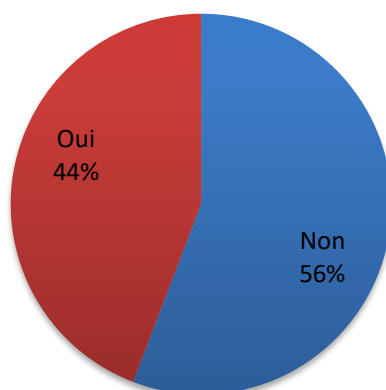
Respect des dates d'examens médicaux

Figure 46 : Répartition des patients selon leur respect des dates de visites médicales

56% (n=23) des patients disaient ne pas atteindre tous les rendez-vous d'examens médicaux ou d'analyses biologiques contre 44% (n=20) d'entre eux qui affirmaient respecter le calendrier médical.

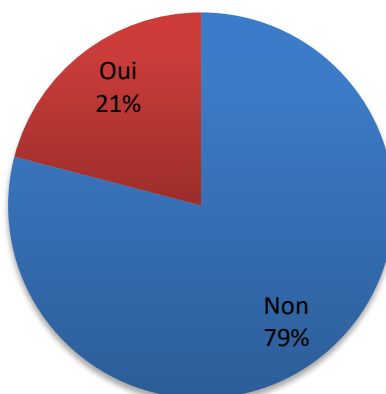
Pense que le traitement l'empêche de mener une vie normale

Figure 47 : Pourcentage des patients pensant que le traitement les empêche de mener une vie normale.

21% (n=9) des patients pensaient que leur traitement les empêchait de mener une vie normale, 79% (n=34) des patients ne partageaient pas cet avis.

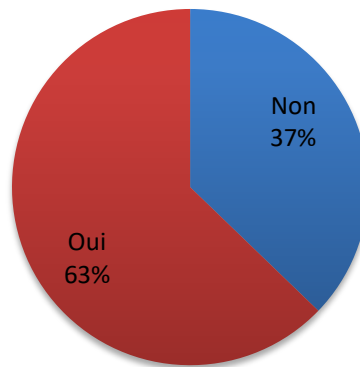
Contraintes liées au traitement

Figure 48 : Pourcentage des patients pensant que le traitement est contraignant.

63% (n=27) des patients disaient ressentir des contraintes liées à la gestion de leur traitement contre 37% (n=16) qui ne ressentaient pas ces désagréments.

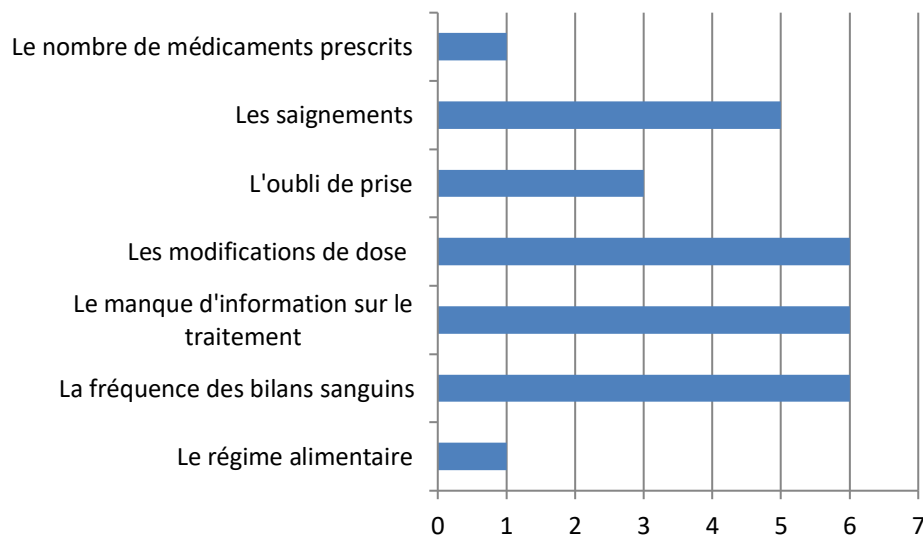


Figure 49 : Répartition des contraintes citées par nombre de patients

Le manque d'information sur le traitement apparaissait avec les modifications de dose et la fréquence des bilans sanguins comme principales contraintes liées au traitement selon nos patients, citée chacune à 6 reprises. Le nombre de médicaments prescrits et le régime alimentaire étaient citées comme contraintes par 1 patient.

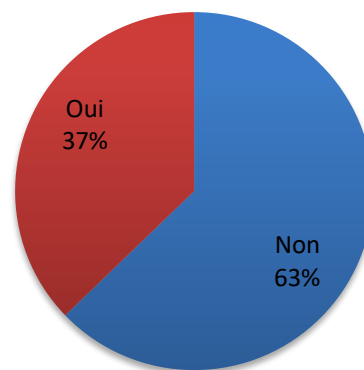
Informations dispensées par le pharmacien

Figure 50 : Pourcentage des patients pensant que le pharmacien les a suffisamment informés

37% (n=16) des patients disaient avoir reçu des informations suffisantes sur leur traitement de la part de leur pharmacien contre 63% (n=27) des patients qui disaient ne pas avoir reçu suffisamment d'informations sur leur traitement de sa part.

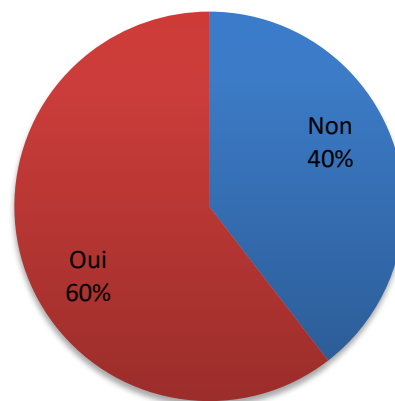
Information dispensées par le médecin

Figure 51 : Pourcentage des patients pensant que le médecin les a suffisamment informés

60% (n=26) de nos patients disaient avoir reçu des informations sur leur traitement de leur médecin, 40% (n=17) disaient n'avoir pas reçu suffisamment d'informations sur le traitement de la part du médecin traitant.

2. Etude analytique avant l'ETP

2.1. Connaissances des patients sur le traitement AVK (Savoirs)

Score de « connaissance »

Le score moyen des réponses des patients aux items de « connaissance » était de **6,51/18** ($\pm 2,2$) soit **36,16 %** de bonnes réponses.

Niveau de connaissance du traitement

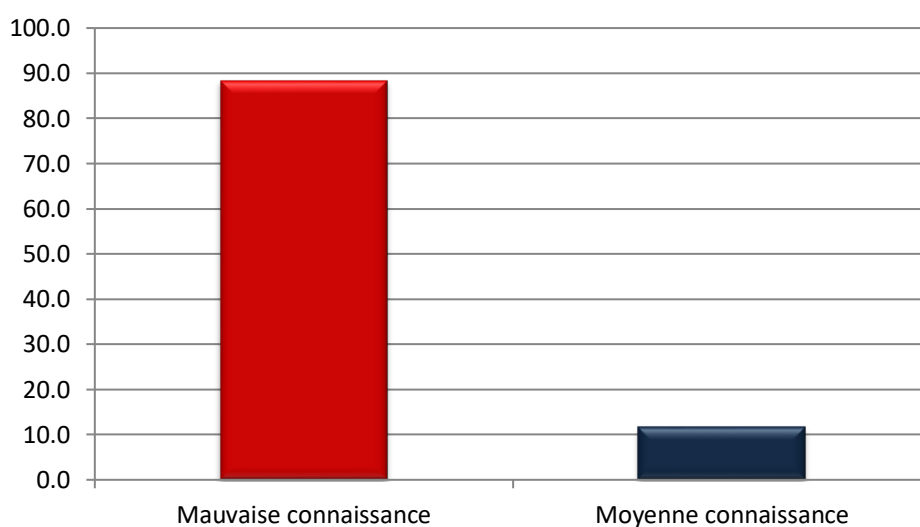


Figure 52 : Répartition des patients selon leur niveau de connaissance du traitement

88,4 % (n=38) des malades avaient un mauvais niveau de connaissance. 11,6% (n=5) avaient un niveau de connaissance moyen.

Réponses aux items « connaissance » sur le traitement AVK

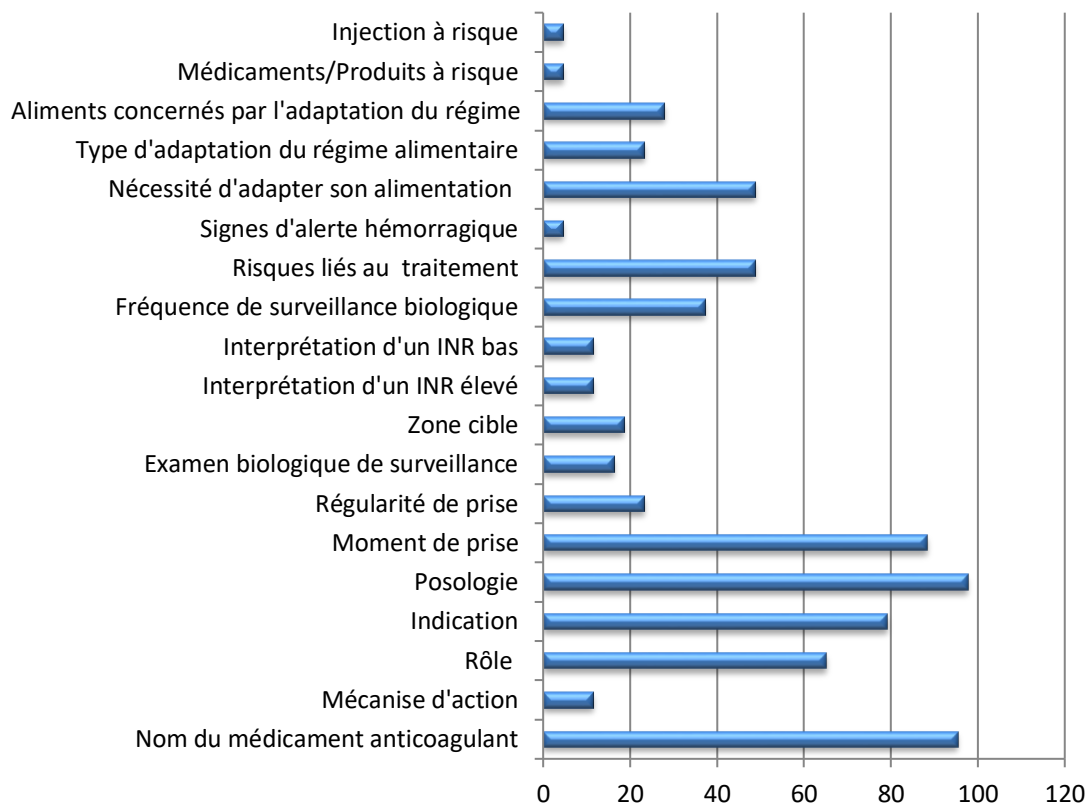


Figure 53 : Pourcentage de bonnes réponses aux items de connaissance

Le nom et la posologie du traitement anticoagulant étaient les items ayant reçu le plus grand pourcentage de bonnes réponses avec 95,3% et 97,7% respectivement.

Les signes d'alerte hémorragique, les médicaments et les produits à éviter ainsi que les soins à risque ont reçu seulement 4,7% de réponses justes.

Paramètres influençant le score des connaissances des patients sur leur traitement par AVK

En analyse multivariée, l'âge apparaissait comme paramètre diminuant significativement le score de « connaissance » des patients sur leur traitement AVK ($p=0,002<0,05$).

2.2. Gestion des patients de leur traitement AVK (Savoir-faire)

Score de « gestion »

Le score moyen des réponses aux items « gestion du traitement AVK » était de **1,51/3 ($\pm 1,03$)** soit **50,33%** de bonnes réponses .

Niveau d'aptitude à gérer le traitement

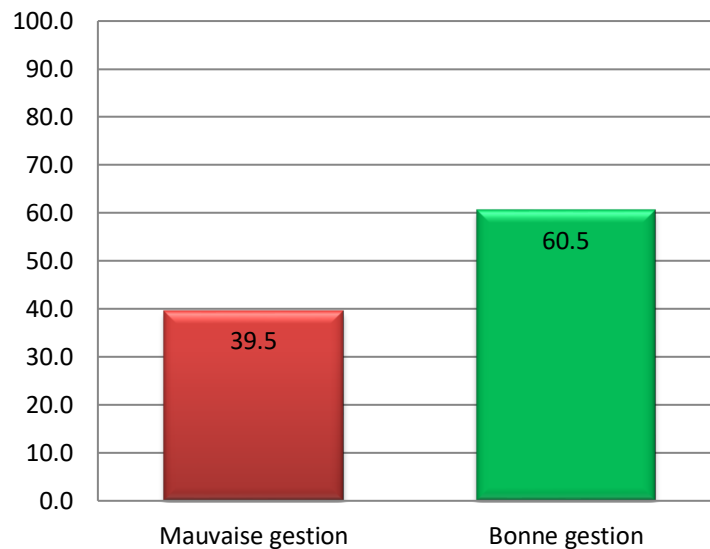
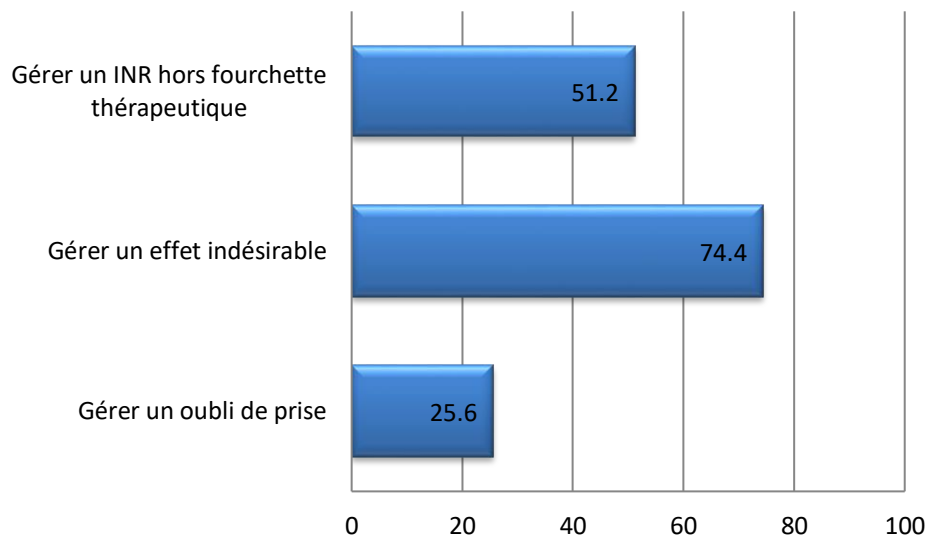


Figure 54 : Répartition des patients selon leur niveau d'aptitude à gérer leur traitement

60,5% (n=26) de nos patients appartenaient au groupe de « bonne gestion » contre 39,5% (n=17) qui faisaient partie du groupe « mauvaise gestion ».

Réponses aux items « Gestion du traitement AVK »**Figure 55 : Pourcentage de bonnes réponses sur la gestion du traitement AVK**

74,4% (n=32) des patients savaient gérer un effet indésirable lié au traitement AVK . 25,6% (n=11) connaissaient la conduite à tenir en cas d'oubli de prise .

Paramètres influençant la gestion du traitement AVK

En analyse multivariée, l'ancienneté du traitement apparaît comme paramètre favorisant la bonne gestion du traitement AVK ($p=0,035 < 0,05$)

Aussi, La bonne connaissance du traitement était liée à une bonne gestion de ce dernier ($p=0,000 << 0,05$).

2.3. Observance du traitement AVK

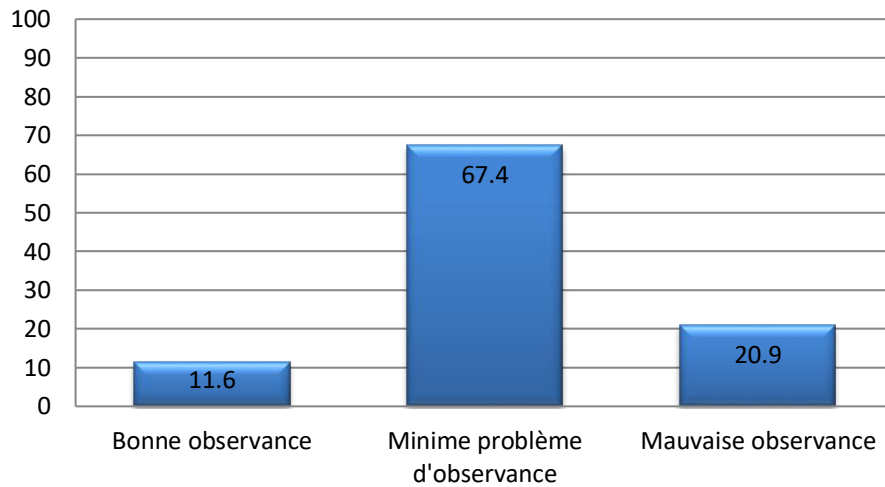


Figure 56 : Profil d'observance des patients

67,4% (n=29) des patients avaient un minime problème d'observance. 20,9% (n=9) avaient une mauvaise observance et 11,6%(n=5) étaient bons observants.

Réponses au questionnaire de Girerd

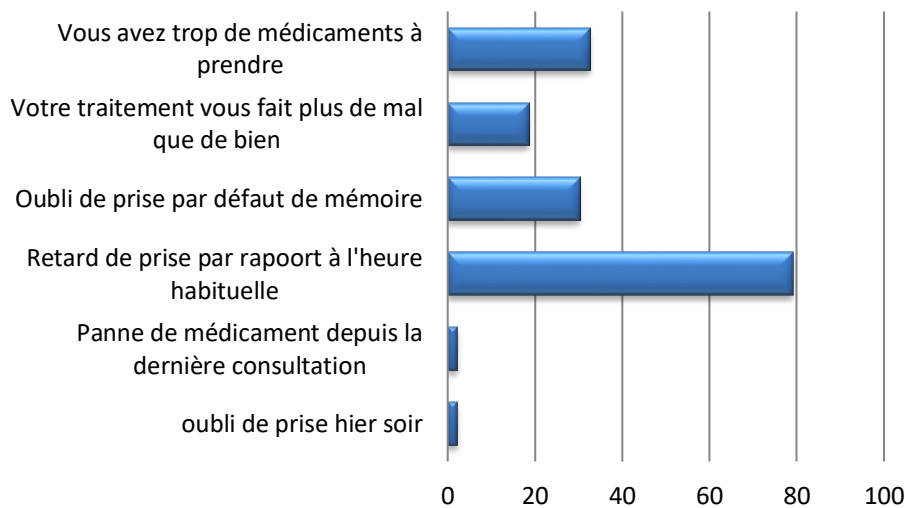


Figure 57 : Pourcentage de réponse « oui » au questionnaire de Girerd

80% des patients déclaraient qu'il leur arrivait de prendre leur médicaments en retard par rapport à l'heure habituelle .Les autres problèmes d'observance étaient principalement liés à l'oubli de prise (30,2%) et au fait que les patients pensaient qu'ils avaient trop de médicaments à prendre (32,6%) ou que leur médicament anticoagulant leur faisaient plus de mal que de bien (18,6%).

2.4. Analyse des associations médicamenteuses

Nombre moyens d'interactions par prescription

Dans les 37 prescriptions analysées, 166 interactions ont été détectées.

Le nombre moyen d'interactions par prescription était de 4,5 interactions.

Répartition des interactions avec les médicaments co-prescrits et ceux pris en automédication

■ IAM AVK avec médicaments co-prescrits ■ IAM AVK en automédication

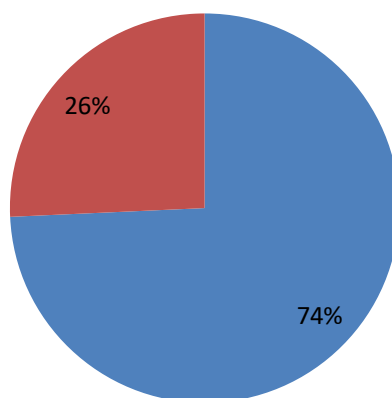


Figure 58 : Répartition des interactions détectées.

Parmi les 166 interactions détectées, 74% (n=119) étaient retrouvées avec les médicaments co-prescrits. 26% (n=47) étaient retrouvées avec les médicaments pris en automédication.

Nombre moyen des interactions liées aux AVK par prescription

Parmi les 166 IAM détectées, 70 interactions étaient associées aux AVK soit 42,16% de l'ensemble des IAM.

Le nombre moyen d'interaction des AVK par prescription est de 1,89.

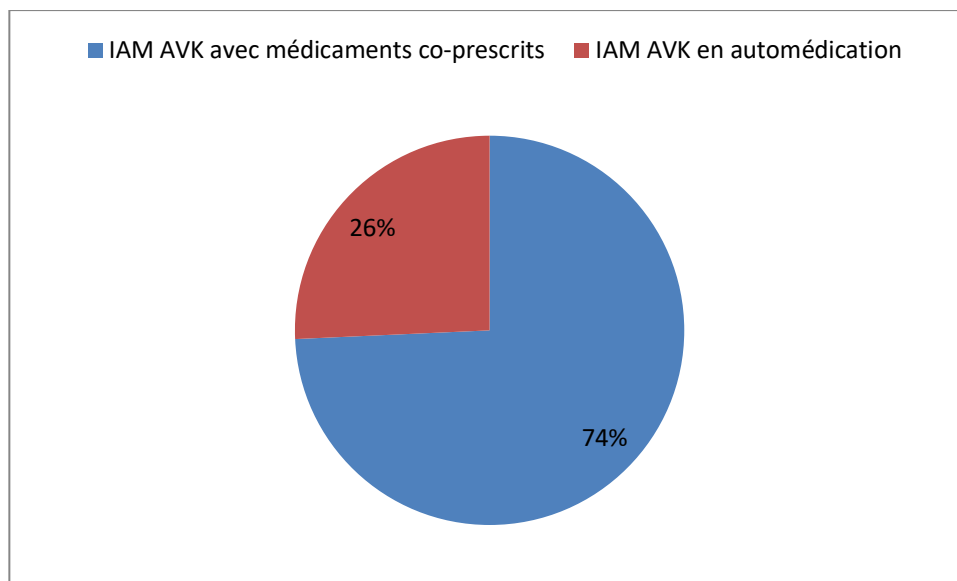
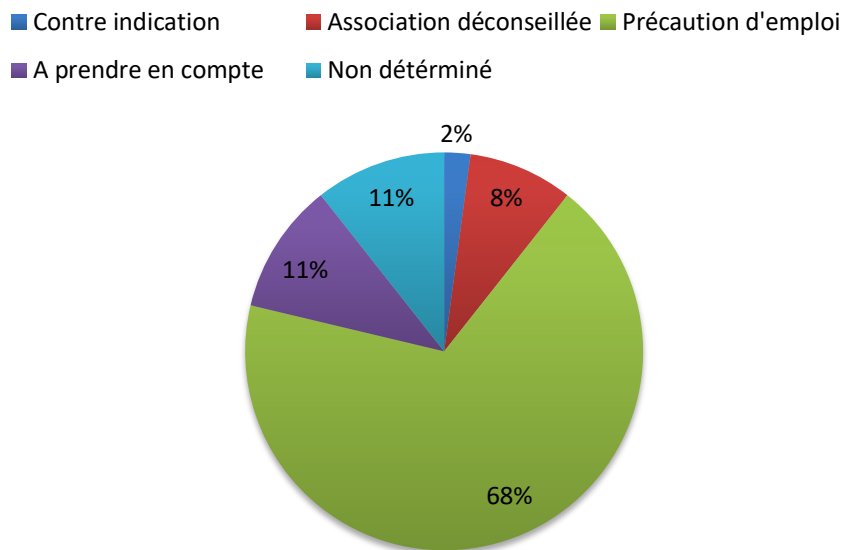
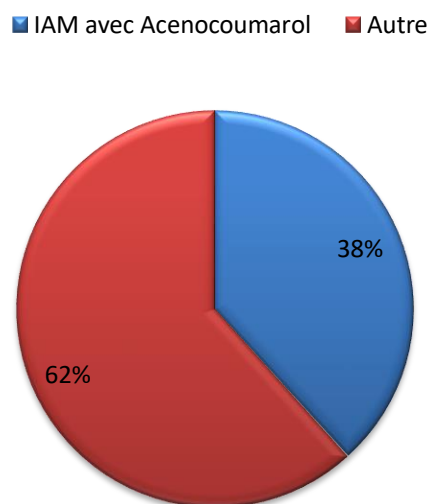
Répartition des interactions des AVK avec les médicaments co-prescrits et en automédication

Figure 59 : Répartition des interactions liés aux AVK

Parmi les 70 interactions concernant les AVK, 74,28% (n=52) étaient retrouvées avec les médicaments co-prescrits et 25,72% (n=18) avec les médicaments pris en automédication.

Intéractions retrouvées en automédication**Figure 60 : Répartition des IAM selon leur niveau de gravité**

Parmi les 47 interactions recensées en automédication, 68,08% (n=32) correspondaient à des précautions d'emploi. 10,63% (n=5) avaient un niveau de gravité non déterminé et 2,12% (n=1) étaient des contre-indications.

Répartition des IAM en automédication avec l'Acénocoumarol**Figure 61 : Répartition des IAM retrouvées avec l'Acénocoumarol**

Parmi les 47 IAM détectées en automédication, 38% (n=18) étaient liées à l'Acénocoumarol.

Répartition des IAM retrouvées avec l'Acénocoumarol en automédication selon le niveau de gravité

■ Contre indication ■ Association déconseillée ■ Précaution d'emploi
■ A prendre en compte ■ Non déterminé

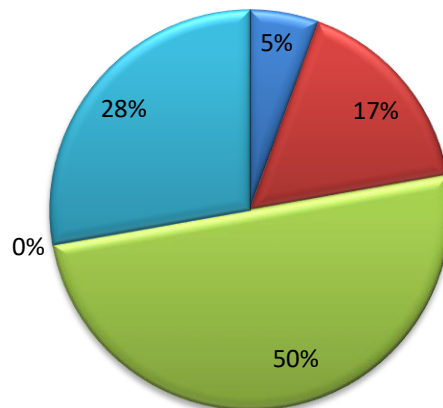


Figure 62 : Répartition des IAM avec l'Acénocoumarol selon le niveau de gravité

Parmi les 18 associations retrouvées avec l'Acénocoumarol, 5% (n=1) étaient contre indiquées, 17% (n=3) étaient déconseillées et 50% (n=9) des associations étaient des précautions d'emploi et 28% (n=5) étaient de niveau de gravité non signalé. Aucune association devant être pris en compte n'a été détectée.

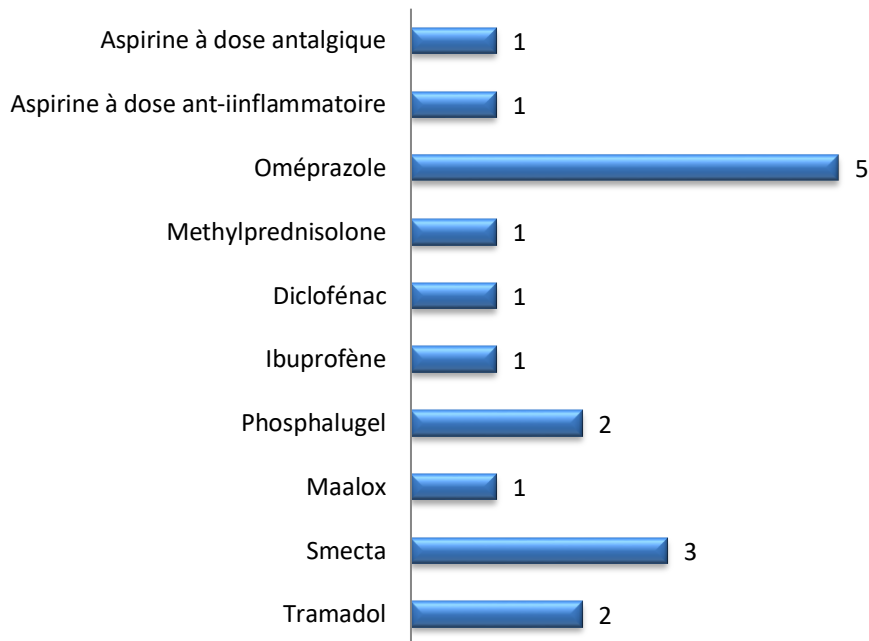
Médicaments concernés

Figure 63 : Répartition des médicaments selon le nombre d'interaction

Parmi les 18 interactions détectées en automédication avec l'Acénocoumarol, les interactions avec les topiques gastro-intestinaux et avec l'oméprazole étaient présentes chez 13,9 % (n=6) et 11,62% (n=5) des patients respectivement.

Les interactions avec l'aspirine à dose antalgique, le méthylprednisolone étaient chacune retrouvée chez un patient.

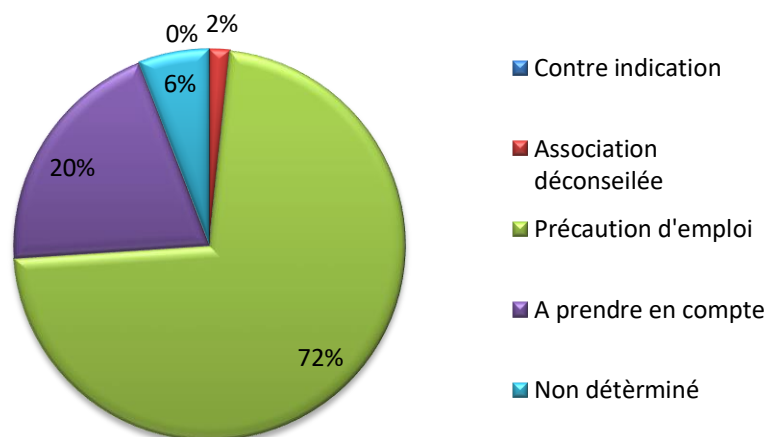
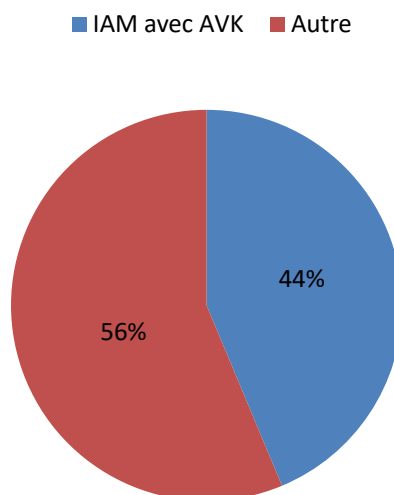
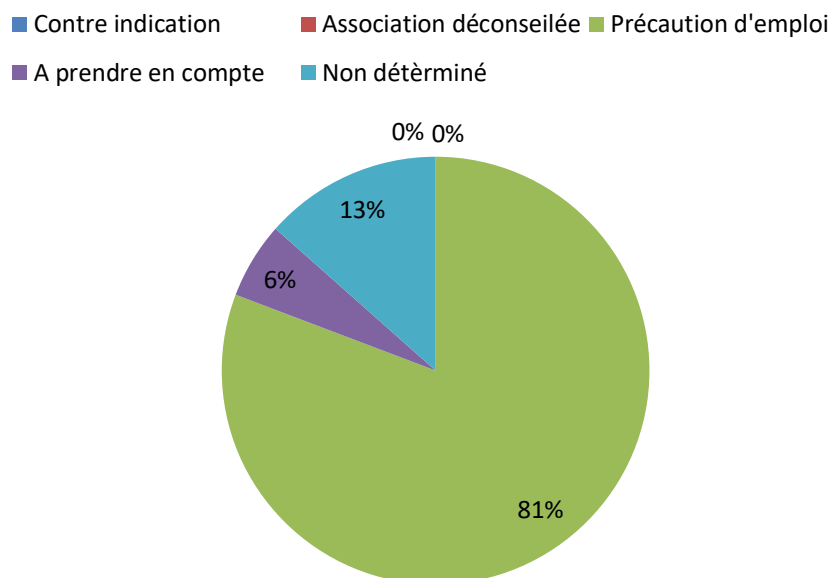
Interaction avec les médicaments co-prescrits**Répartition des IAM par niveau de gravité**

Figure 64 : Répartition des interactions selon leur niveau de gravité

Parmi les 119 IAM détectées dans les prescriptions de nos patients, 72% (n=86) étaient des précautions d'emploi. 2% (n=2) étaient des associations déconseillées et 20% (n=24) devaient être prises en compte. 6% (n=7) étaient de niveau de gravité indéterminé. Aucune contre-indication n'a été détectée.

Répartition des interactions retrouvées avec l'Acénocoumarol**Figure 65 : Répartition des interactions retrouvées avec l'Acénocoumarol**

Parmi les 119 interactions recensées, 44% étaient liées à l'Acénocoumarol soit 52 interactions.

Répartition des IAM avec l'Acénocoumarol selon leur niveau de gravité**Figure 66 : Répartition des IAM avec l'Acénocoumarol selon leur niveau de gravité**

Parmi les 52 interactions détectées avec l'Acénocoumarol, 81% (n=42) étaient des précautions d'emploi, 13% (n=7) avaient un niveau de gravité non déterminé et 6% (n=3) des associations devaient être prises en compte.

Médicaments concernés

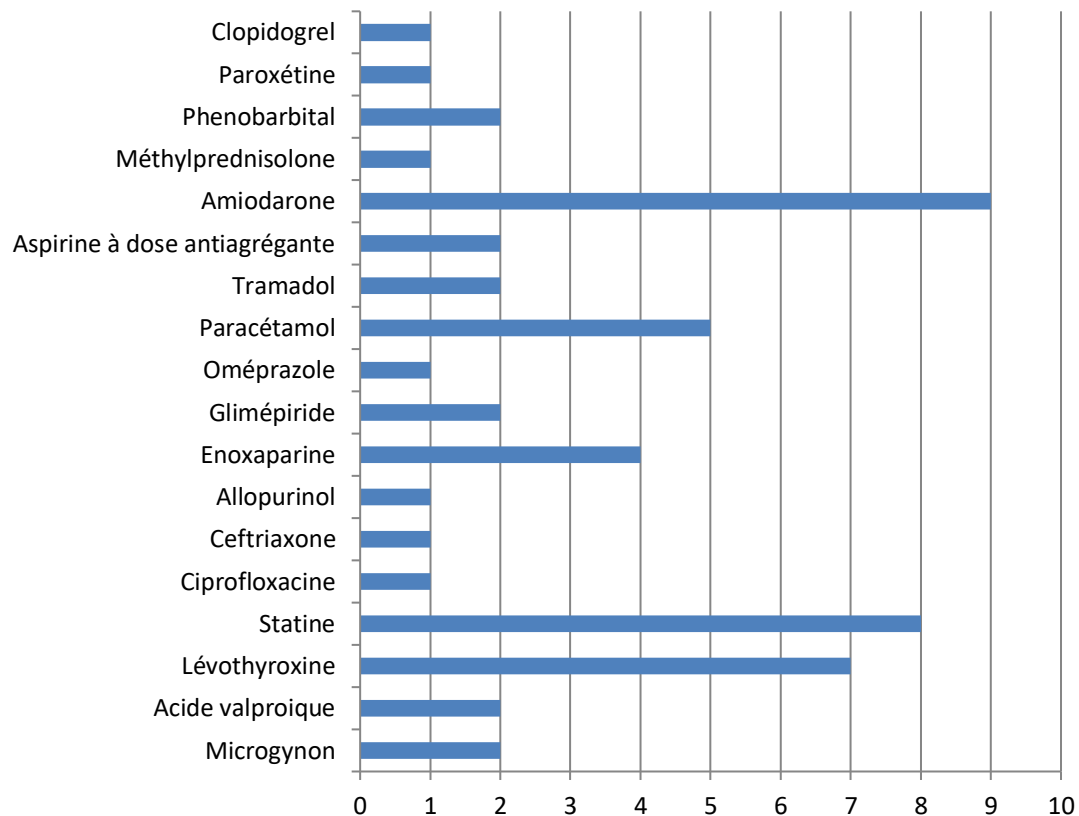


Figure 67 : Répartition des médicaments selon le nombre d'interaction

L'interaction de l'acénocoumarol avec l'amiodarone était la plus fréquemment retrouvée et représentait 17,3 % (n=9) des interactions détectées. L'interaction avec les statines et la Lévothyroxine représentaient 15,38% (n=8) et 13,46 % (n=7) respectivement. D'autres interactions comme celles avec les antibiotiques étaient moins fréquentes, retrouvées chez 1 seul patient.

2.5. Analyse des bilans d'INR.

Répartition des INR

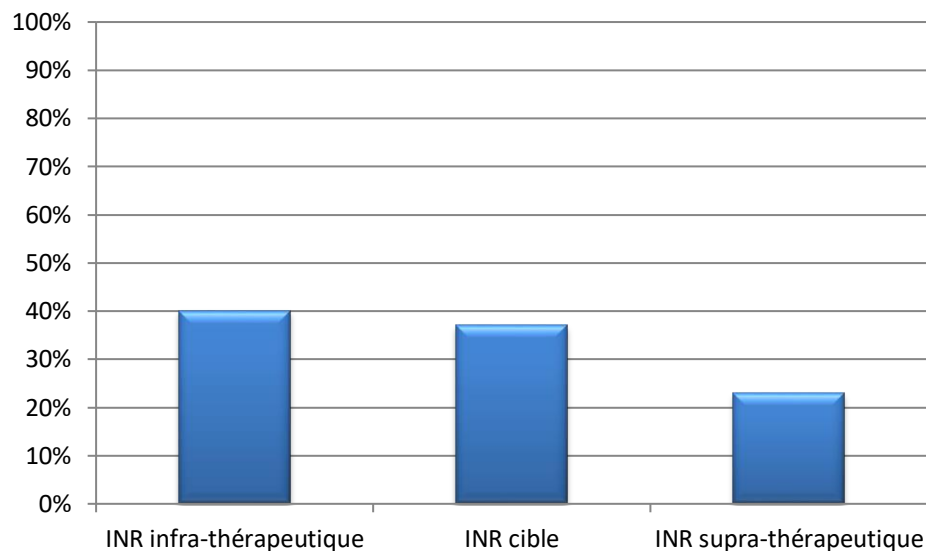


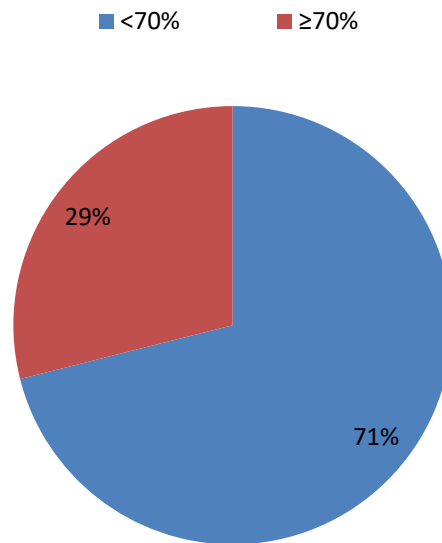
Figure 68 : Répartition des INR

Parmi les 422 résultats d'INR recueillis durant notre période d'étude, 40% (n=169) étaient infra-thérapeutique. 37% (n=156) étaient dans la zone cible de traitement et 23% (n= 97) étaient au-dessus de la limite supérieure admise.

Temps passé dans la zone thérapeutique : TTR

Ont été exclus de cette analyse, les patients dont moins de deux résultats d'INR étaient disponibles, soit 5 patients.

En moyenne, nos patients ont passé 56,34% (\pm 30,01%) du temps dans la zone cible du traitement.

Répartition des patients selon le TTR**Figure 69 : Répartition des patients selon le TTR**

Une majorité de 71% des patients (n=27) passaient moins de 70% du temps dans la zone cible et seulement 29% (n=11) passaient plus de 70% du temps dans la fourchette thérapeutique.

Facteur influençant

En analyse multivariée, le score des connaissances des patients était un paramètre influençant le temps passée dans la zone thérapeutique ($p=0,002<0,05$).

3. Education thérapeutique des patients

Après identification des lacunes en connaissances, les écarts de gestion du traitement AVK ainsi que le profil psychologique avec lequel le patient fait face à sa maladie, les objectifs à atteindre par le patient ont été fixés et des outils d'éducation thérapeutique à destination des patients ont été élaborés.

L'articulation ville-hôpital est apparue comme une suite logique et nécessaire au suivi et au renforcement de l'éducation thérapeutique de nos patients .D'autre part, elle contribue à la sécurisation et l'optimisation de leur prise en charge .Ainsi, un outil d'information destiné aux professionnels de santé impliqués dans le circuit thérapeutique du patient sous AVK a été mis au point.

3.1. Les objectifs à atteindre par le patient

- Connaître l'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit, son rôle et son mécanisme global d'action.
- Prendre régulièrement son traitement, conformément aux recommandations,
- Avoir une conduite adéquate en cas d'oubli de prise,
- Comprendre un résultat biologique exprimé par l'INR et en informer rapidement le médecin,
- Effectuer les bilans d'INR selon les fréquences recommandées.
- Résoudre un problème complexe lié au traitement, comme pouvoir déterminer les facteurs potentiellement responsables d'une variation de l'INR.
- Repérer les signes d'un effet indésirable lié au traitement et prendre une décision appropriée,
- Adapter son régime alimentaire et son hygiène de vie en général à son traitement AVK,
- Identifier un acte de soin à risque hémorragique (soins dentaires, vaccination,...) et autres comportements à risque (automédication, phytothérapie, hobbies dangereux) et en informer le professionnel de santé,
- Signaler systématiquement à tout professionnel de santé son traitement par AVK,
- Savoir utiliser et mettre à jour son carnet de surveillance du traitement par AVK.

3.2. Les outils d'information et d'éducation thérapeutique

3.2.1. Le carnet d'information et de suivi

Ce carnet thérapeutique est un document personnalisé destiné à accompagner le patient et ses proches tout au long de son traitement par AVK et crée un lien entre le patient et les professionnels de santé impliqués dans sa thérapeutique. Il comporte les éléments suivant :

- Les informations générales du patient, son historique médical et médicamenteux, les données relatives au traitement par AVK (indication/ zone cible de INR /date de début de traitement / durée de traitement), ainsi que ces coordonnées et celle d'un contact médical.
- Rubrique 1 : « *Comprendre mon traitement* »
Explicite et vulgarise le mécanisme d'action, le rôle du médicament AVK (schéma aidant) et ses principales indications.
- Rubrique 2 : « *Gérer mon traitement* »
Concerne les modalités de prise (moment /heure / conduite à tenir en cas d'oubli) et insiste sur la nécessité d'une bonne observance du traitement.
- Rubrique 3 : « *Surveiller mon traitement* »
Explique le principe de surveillance biologique du traitement AVK et ses modalités (lieu/horaire).Aussi, est explicité au patient, le principe d'interprétation des résultats d'INR, ainsi que les risques encourus lors de valeurs hors normes, tout en insistant sur la nécessité d'un suivi rigoureux des bilans d'examens. Les signes d'alerte hémorragique et thrombotiques sont décrits au patient, lui permettant de les reconnaître et adopter la bonne attitude en de telles circonstances.
- Rubrique 4 : « *Vivre avec mon traitement* »
Regroupe les principaux médicaments disponibles sans ordonnances, les produits de phytothérapie et les compléments alimentaires considérés à risque lors d'un traitement AVK. Les consignes visant à limiter et sécuriser toute automédication ou traitement par médecine douces y sont mentionnées.
Les recommandations concernant l'hygiène de vie : tabac, régimes alimentaires, activités sportives sont éclairées. D'autres situations particulières telles que la grossesse, l'allaitement, les interventions buccodentaires, départ en voyage sont également consignées.

- Rubrique 5 : « Suivre mon traitement »

Cette partie permet de rapporter les résultats d'examens INR effectués au laboratoire publique ou à titre privée.

Une section est réservée au signalement par le patient de tout effet indésirable occurrent, oubli de prise, automédication ou phytothérapie utilisées, pour une meilleure coordination patient-professionnel de santé.

Une dernière partie est consacrée aux interrogations du patient sur les différents aspects de son traitement.

Le carnet est rédigé en français et en arabe afin d'être abordable par tous les patients.

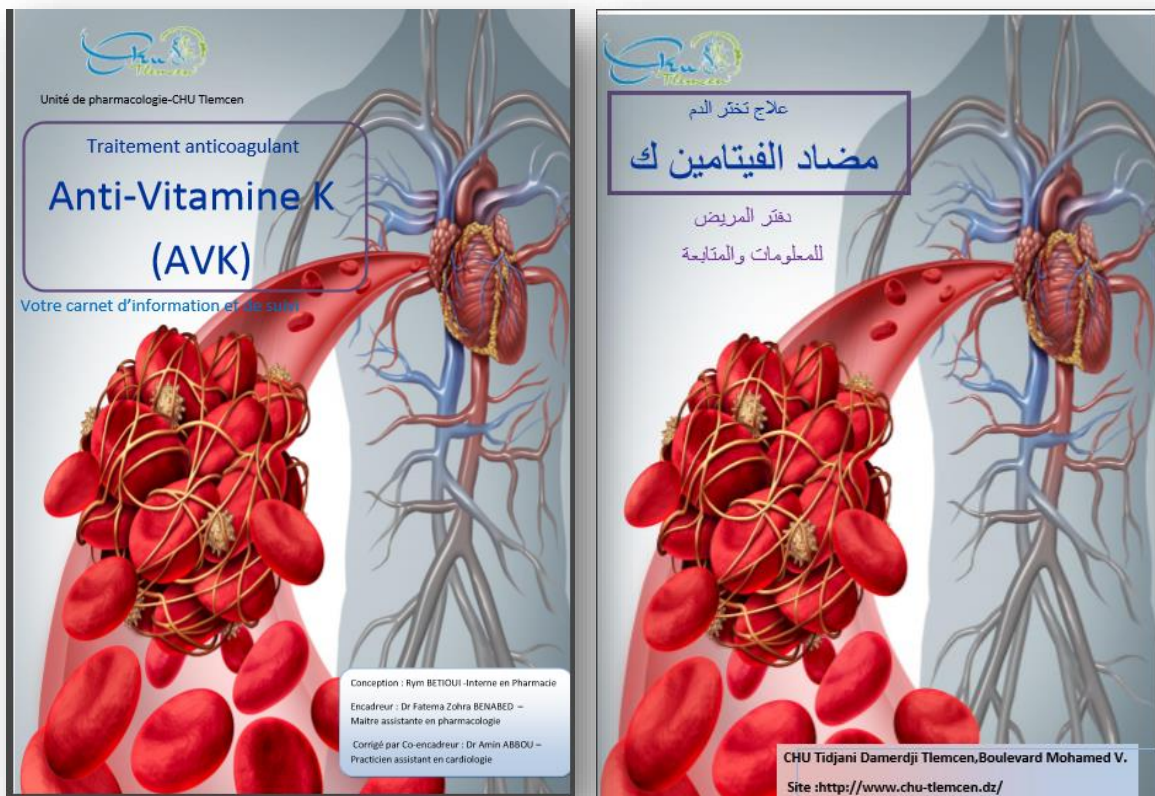


Figure 70 : Carnet d'information et de suivi AVK

3.2.2. Le guide patient

Ce document dicte de manière schématique et ludique, les conduites à tenir lors de situations requérant une prise de décision adéquate de la part du patient. Ce guide répond, en outre, à certaines questions que le patient serait tenter de se poser lors de la gestion quotidienne de son traitement.

- *Modalités de prise* : Quels jours de la semaine dois-je prendre mon médicament ? Comment découper mon comprimé ? J'ai oublié de prendre mon médicament hier soir, que dois-je faire ?
- *Surveillance du traitement AVK* : Quand dois-je réaliser mon examen INR ? Mon INR est hors normes, que dois-je faire ? J'ai des signes d'hémorragies, que dois-je faire ?
- *Hygiène de vie* : J'ai une fièvre, que puis-je faire ? J'ai consommé avec excès certains aliments riches en vitamine K cités mon carnet d'information, que dois-je faire ? J'ai un RDV chez le dentiste, que dois-je faire ?
- *Savoir être* : Je préviens tous les professionnels de santé que je prends un AVK !!!



Figure 71 : Le guide patient AVK

3.2.3. Un diaporama explicatif

Cet outil est un classeur imagé sous forme de support informatique, il aborde :

- Le mécanisme physiopathologie simplifié de la maladie pour laquelle l'AVK a été indiqué chez le patient concerné.
- Le mécanisme d'action et le rôle de l'AVK
- Les spécialités (référence et générique) commercialisées en Algérie.
- Les modalités de prise ; moment/heure /oubli ...et nécessité d'une bonne observance.
- Le principe de la surveillance biologique du traitement ; examen biologique INR/INR cible du patient /interprétation des résultats /fréquence /lieu.
- Les effets indésirables liés au traitement AVK, notamment les signes hémorragiques et thrombotiques, et la nécessité d'alerter le médecin traitant.
- Les médicaments, Les compléments alimentaires et produits de phytothérapie à éviter et la nécessité d'éviter toute médication sans avis médical.
- Adaptation le régime alimentaire en équilibrant l'apport en aliments riches en vitamine K.
- Situations particulières adaptés au patient : fumeur/femme en âge de procréer /sportif /bricoleur.



Figure 72 : Diaporama explicatif

3.2.4. Un dépliant à l'usage des professionnels de santé

Cet outil écrit regroupe les principales molécules interagissant avec les AVK et signalées par Vidal expert 2016, le site thériaque, et la revue prescrire 2017. Les interactions sont décrites par niveau de gravité, de mécanismes d'action et de conséquence de l'interaction.

Il s'agit d'une liste non exhaustive. En effet, les molécules les plus couramment prescrites et les plus dispensées en automédication ont été retenues.

Ont également été décrites, les principales plantes utilisées en médecine douce interférant avec le traitement AVK et leurs mécanismes d'interaction.

Soyons phytovigilants !!

Plantes qui peuvent augmenter l'effet des AVK

Nom français	mécanisme	Nom arabe
Angélique	constituants coumariniques	حليجبة الحليج
Anis	constituants coumariniques	بزر القسطن
Africa	constituants coumariniques	زهر العسل
Asafoétida	constituants coumariniques	حليج
Cafer	constituants coumariniques	قزوين
Camomille allemand	constituants coumariniques	الفارج النعناع
Camomille romaine	constituants coumariniques	الفارج الرومانية
Fucus	constituants coumariniques	الفص
Frêne épineux du nord/du sud	constituants coumariniques	زهر القمل الحليج
Guaiac	constituants coumariniques	كرواسيا
Thé rouge	constituants coumariniques	القمح الاسمر
Grande Camomille	constituants coumariniques	القاسون القاسون
Ginkgo	Inhibition de l'agrégation plaquettaire	الحويجة الصينية
Fenugrec	Mécanisme inconnu	زيت الحبة
Ginseng	Mécanisme inconnu	الجينسنج
Maronnier d'Inde	Plantes circulatoires et fibrinolytiques	شجر القنداق
Régisse	constituants coumariniques et flavonoïdes	عرق السوس
Gingembre	Inhibe l'agrégation plaquettaire	زنجفيل
Al	Inhibe l'agrégation plaquettaire	القر
Jus de Pampelousse	Inhibition enzymatique du Cyp450	عرق العنب
Bain (Bain de ging)	Inhibition enzymatique du Cyp450	بوت عرق
Bain-des-près	Constituants salicylés	البرنج
Peuplier	Constituants salicylés	شجر
Saule	Constituants salicylés	المصطاك
Rallort	Isoflavonoïdes aux propriétés Antiangrégaents	عقل حار

Plantes qui peuvent diminuer l'effet des AVK

Ortie	Contient de la vitamine K	عق (عرق)
Algues (la chlorocelle et la spiruline)	Contient de la vitamine K	حليج
Théier	Contient de la vitamine K	شاي
Luome	Contient de la vitamine K	الصفا (برسيم) حجاز
Soja	Contient de la vitamine K	عرق الصويا
Millepertuis	Induction enzymatique	عق حليج

Chers confrères !

Ce guide a été élaboré dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique des patients sous AVK, dans l'optique d'un suivi d'éducation et une sécurisation du circuit thérapeutique.

Il comporte les principales interactions du traitement AVK avec les médicaments et les plantes utilisées en médecine douce.

Il vous aidera à optimiser votre décision thérapeutique, ainsi qu'à éviter à votre patient les risques liés à certaines associations.

Nous vous prions, confrères pharmaciens, de bien vouloir noter tous les produits délivrés sans ordonnance dans la rubrique « sans » du carnet d'information et de suivi délivré au patient.

Sincères salutations
Pharmaciens de Fushib

Conseil au patient

Il vous est recommandé, pour une meilleure prise en charge de votre traitement AVK, de présenter ce document à tous les professionnels de santé (médecin, pharmacien, chirurgien dentiste...) impliqués.

تمنيتنا الحريصين

أرجو من جميع المهنيين الصحيين (الطبيب، الصيدلي، الجراح، طبيب الأسنان...) من أجل رعاية ومراقبة أفضل لمرضى العلاج بمضاد التخثر الدم.

CHU Tidjani Damerdjil Tlemcen, Boulevard Mohamed V.
Site: <http://www.chu-tlemcen.dz/>

CONCEPTION

Rym BETOUI - Interne en Pharmacie.
Dr Fatema Zohra BENABED - Maître-assistante en pharmacologie
Dr Amin ABBOU - Praticien assistant en cardiologie.
Lu et corrigé par : Dr Sara HASSANE - Maître-assistante en pharmacologie.

Associations	Contre-Indiquées	Déconseillées	Nécessitant des précautions d'emploi			A prendre en compte	Non renseigné	
Augmentant l'effet anticoagulant et/ou le risque hémorragique	-Miconazole (voie générale et gel buccal)	Acide Acétylsalicylique ≥ 500mg/ prise et/ou < 3g /j ou 50mg -375 mg/ j si ATCD ulcère GI AINS Sulfaméthoxazole	Allopurinol Aminoglutéthimide Cimétidine Glucocorticoïdes Propafénone	Econazole Fluconazole Itraconazole Voriconazole Nitro-5-imidazolés	Griséofulvine Sulfafurazole Sulfaméthizol ISRS		Venlafaxine	Pharmacocinétique
		Acide Acétylsalicylique ≥ 1 g/prise et/ou ≥ 3 g/ j, si ATCD d'ulcère GI. Phénybutazone	Danazol Glucocorticoïdes HNF HBPM et apparentés Hormones thyroïdiennes		Tibolone Tramadol Tamoxifène Androgènes	Antiagrégants Plaquetiaires Acide Acétylsalicylique Thrombolytique		Pharmacodynamique
Diminuant l'effet anticoagulant	Millepertuis	Fluorouracile Capécitabine Noscopine Défibrotide	Amlodarone Benzbromarone Fibrates Statines Colchicine Paracétamol (aux doses max 4 g/j) pendant au moins 4 jours)	Céphalosporines Cisapride Cyclines Fluoroquinolones Vitamine E Ritonavir	Macrolides Orlistat Cytotoxiques Pentoxifylline Progabanil		Intérférons Oméprazole Lactulose Entécapone Sulfamides hypoglycémisants	Mécanisme inconnu
	Modulant l'effet anticoagulant		Carbamazépine Fosphénytoïne Mercaptopurine Antipurines Aprepitant Bosentan	Phénytoïne Phénytoïne Topiques GI Azathioprine Colestyramine Ritonavir	Primidone Sucralfate Névirapine Efavirenz Rifampicine		Alcool	Pharmacocinétique
				Phénytoïne			Estroprogest -atifs	Pharmacodynamique Mécanisme inconnu

Types d'interaction

Figure 73 : Dépliant à l'usage des professionnels de santé

4. Etude analytique après l'ETP

4.1. Evolution des connaissances des patients

Le score de « connaissance »

Le score moyen des 33 patients évalués sur leur connaissance du traitement AVK est passé de **6,69 /18 ($\pm 0,99$)** à **14,6/ 18 ($\pm 3,5$)**.

La différence est significative par le test t de Student ($p=0,003 < 0,05$)

Répartition des patients selon leur niveau de connaissance

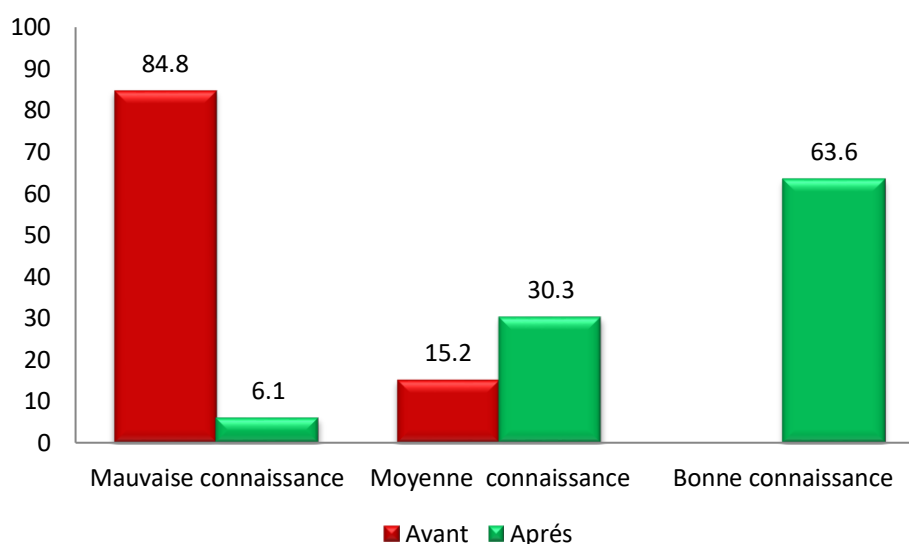


Figure74 : Répartition des patients selon leur niveau de connaissance avant et après l'ETP

Parmi les 33 patients qui ont été évalués au terme de l'éducation thérapeutique, 84,8% (n=28) avaient une mauvaise connaissance du traitement AVK et 15,2% (n=5) faisaient partie de la catégorie « moyenne connaissance ».

Après l'éducation thérapeutique, 63,6% (n=21) des patients avaient une bonne connaissance de leur traitement. 30,3% (n=10) avaient une connaissance moyenne et seulement 6,1% (n=2) avaient une mauvaise connaissance.

Evolution des réponses aux items de « connaissance »

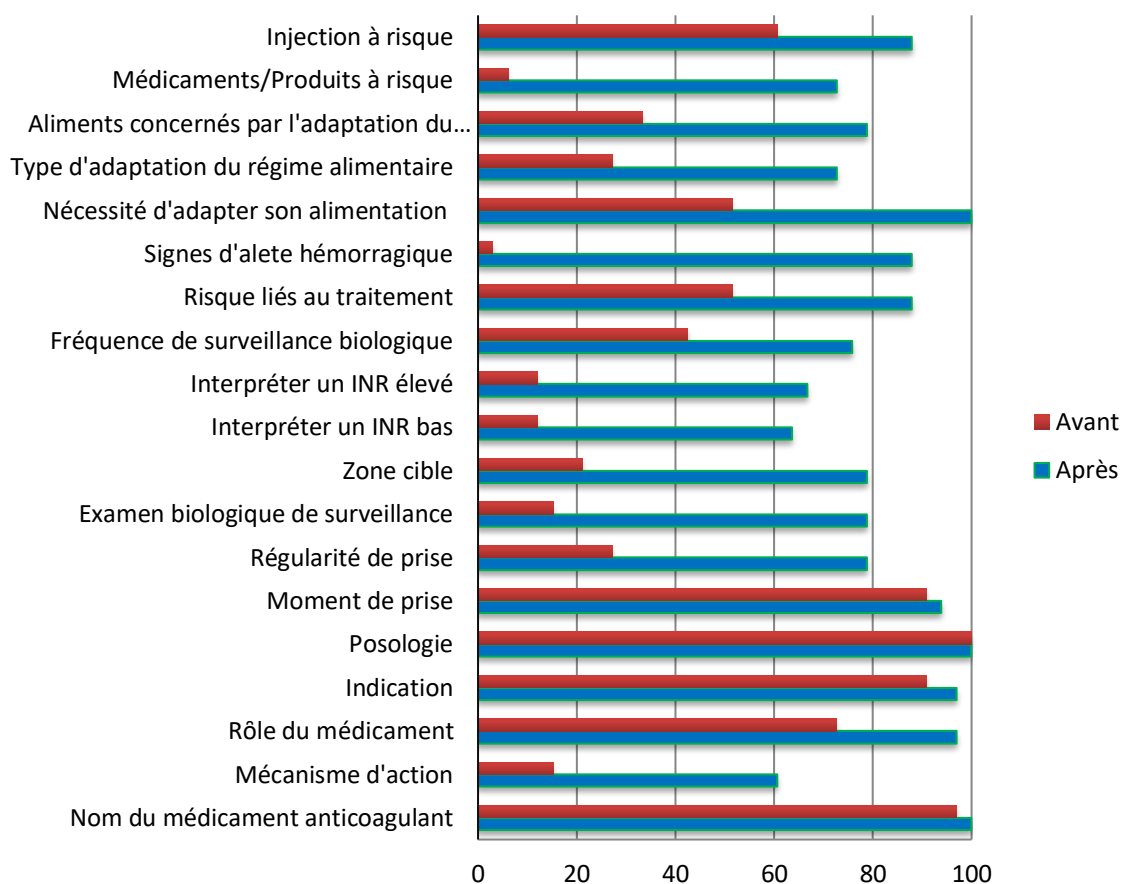


Figure 75 : Evolution du pourcentage de bonnes réponses aux items « connaissance » après l'éducation thérapeutique

Avant l'éducation thérapeutique, 3 % (n=1) des 33 patients ont répondu correctement à la question concernant les signes d'alerte hémorragique et 6,1% (n=2) à la question concernant les produits à risque .Aussi, peu de patient avec un pourcentage de 12 ,1% (n=4) pouvaient interpréter une valeur d'INR hors normes. En revanche la posologie était connue par tous les patients.

Après l'éducation thérapeutique, 87,9% (n=29) des patients ont répondu correctement à l'item concernant les signes d'alerte hémorragique et 72,7% (n=24) ont répondu correctement à la question concernant les produits à éviter .66, 7 % (n=22) ont pu interpréter une valeur élevée d'INR

4.2. Evolution de la gestion du traitement

Le score de gestion

Le score moyen des 33 patients évalués à l'issue de l'ETP est passé de **1,606/3 ($\pm 1,03$)** à **2,66/3 ($\pm 0,69$)**.

La différence est significative par le test t de Student ($p=0,000 << 0,05$).

Répartition des patients selon leur aptitude à gérer du traitement

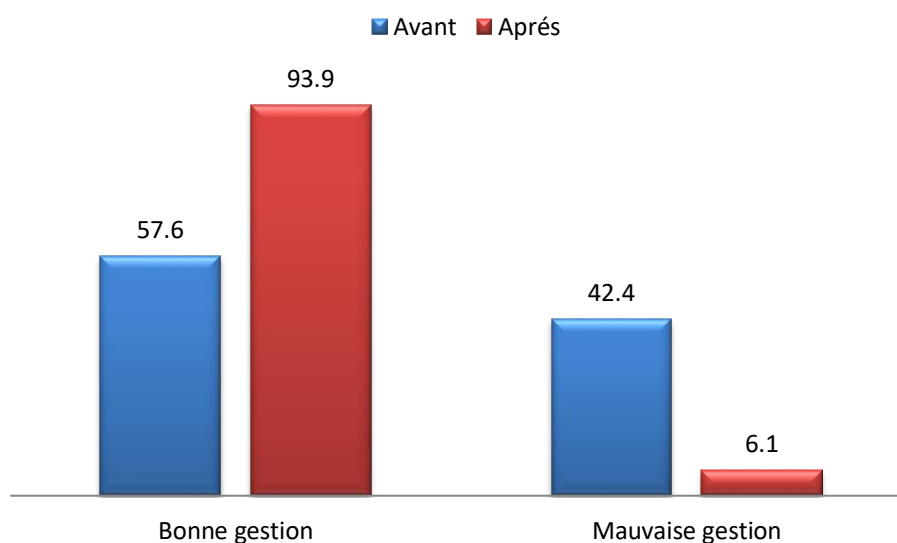


Figure 76 : Répartition des patients selon leur gestion du traitement avant et après l'ETP

Avant l'éducation thérapeutique, 57,6% (n=19) des patients faisaient partie du groupe « bonne gestion du traitement » et 42,4 % (n=14) étaient au sein du groupe « mauvaise gestion du traitement »

Après l'éducation thérapeutique, 93,9% (n=31) avaient une bonne gestion du traitement AVK contre seulement 6,1 % (n=2) dont la gestion du traitement était considérée « mauvaise ».

Evolution des réponses aux items « gestion »

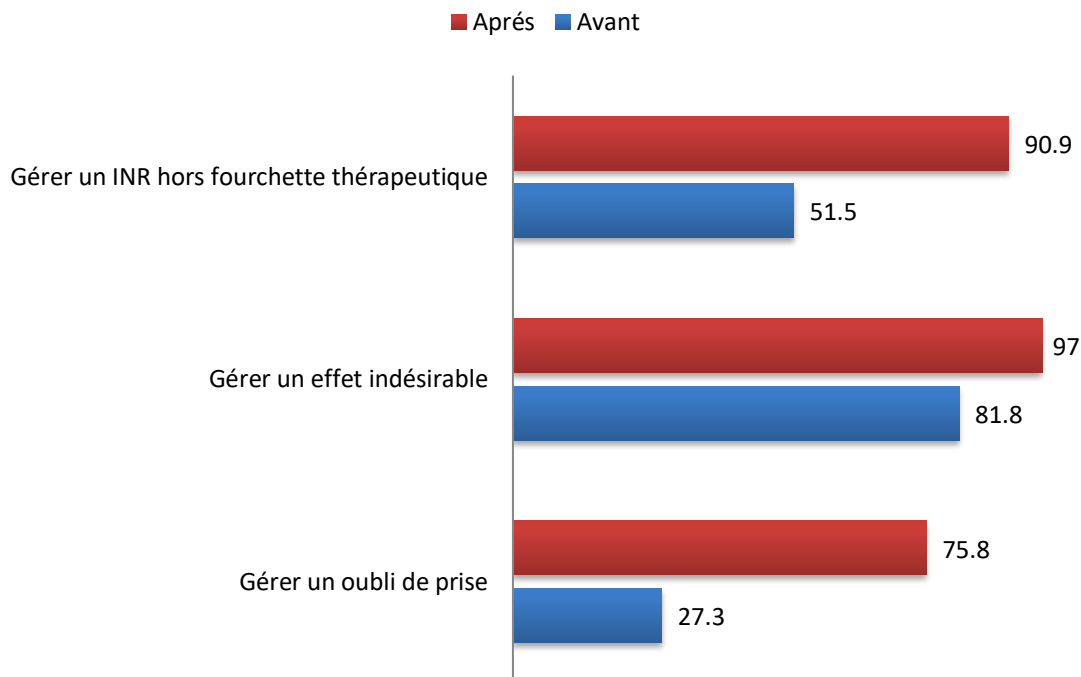


Figure 77 : Evolution du pourcentage de bonnes réponses aux items « gestion » après l'ETP

Avant l'éducation thérapeutique, 81,8% (n=27) des patients pouvaient gérer un effet indésirable lié au traitement AVK, mais seulement 27,3% (n=9) ont cité la bonne conduite à tenir en cas d'oubli de prise.

Après l'éducation thérapeutique, 97% (n=32) géraient correctement les effets désagréables liés au traitement AVK et 75,8% (n=25) adoptaient la bonne attitude face à un oubli de prise.

4.3. Evolution de l'observance

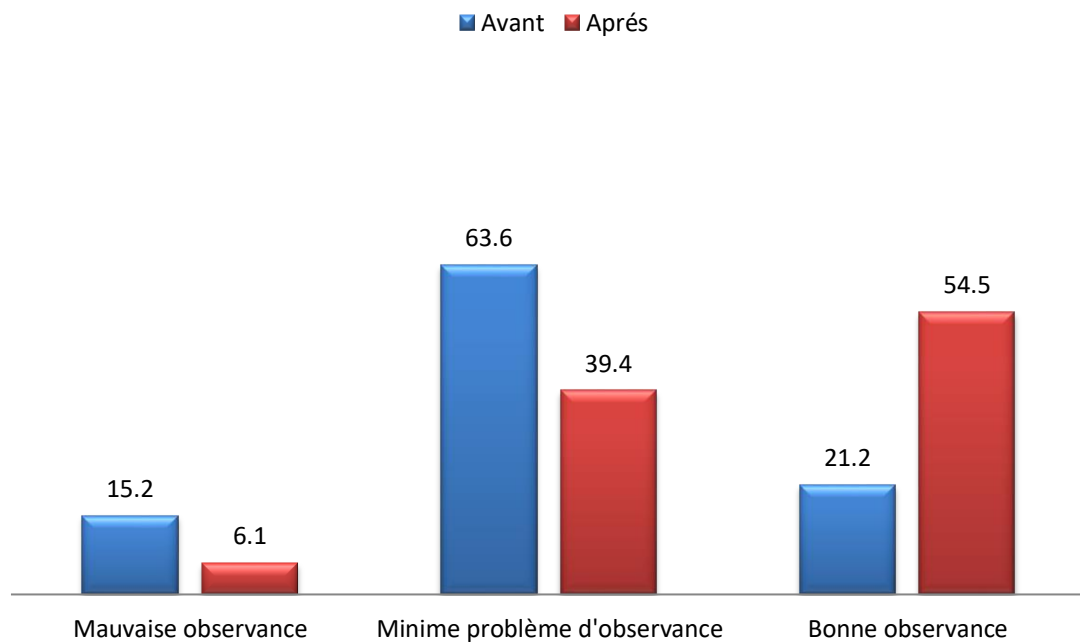


Figure 78 : Evolution du profil d'observance des patients après l'ETP

Avant l'éducation thérapeutique, 63,6% (n=21) des patients avaient un minime problème d'observance et 15,2% (n=5) étaient mauvais observants.

A l'issue de l'éducation thérapeutique, 39,4% (n=13) avaient un minime problème d'observance et 6,1% (n=2) étaient mauvais observants. La plus grande majorité des patients avaient une bonne observance.

Test de Khi deux de Mc Nemar

La différence entre les profils d'observance des patient avant et après l'éducation thérapeutique est significative ($p=0,002 < 0,05$) selon le Test de Khi deux de Mc Nemar.

Evolution des réponses aux questionnaires de Girerd

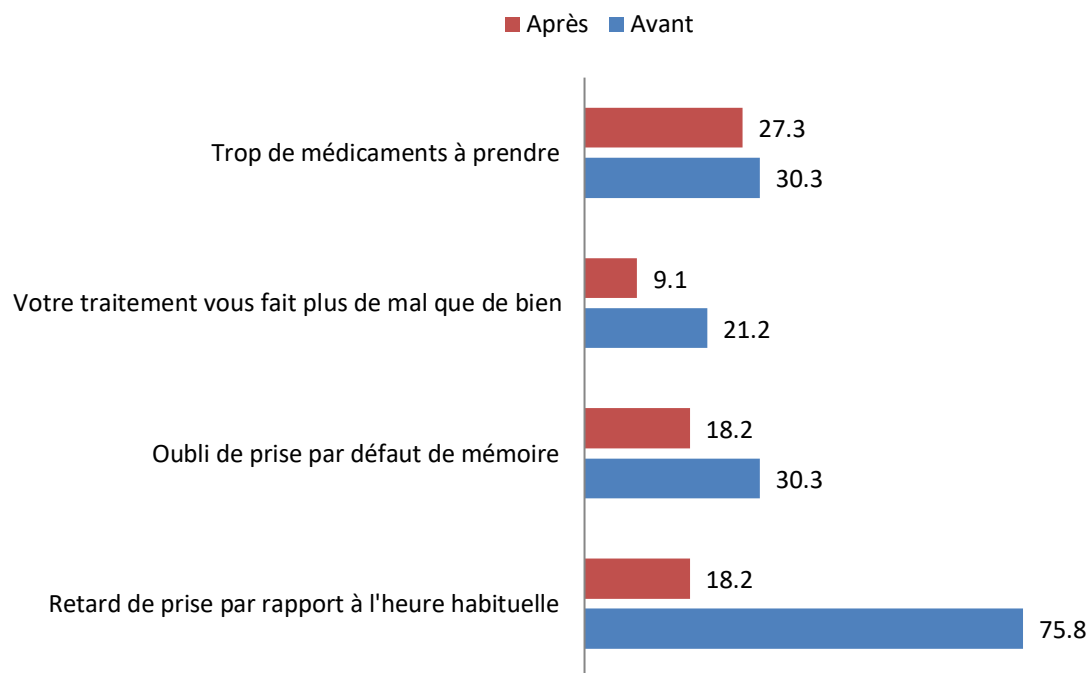


Figure 79: Evolution du nombre de réponses "oui" au questionnaire de Girerd après l'ETP

Avant l'éducation thérapeutique, 75,8% (n=25) des patients déclaraient prendre leur médicament en retard par rapport à l'heure habituelle et 30,3% (n=10) d'entre eux leur arrivait d'oublier de prendre leur médicament AVK. Le même pourcentage de patients trouvaient qu'ils avaient trop de médicaments à prendre.

Après l'éducation thérapeutique, 18,2% (n=6) des patients déclaraient le retard de prise de leur médicament. 27,3% (n=9) pensaient qu'ils avaient trop de médicaments à prendre et 18,2% oublièrent leur médicament par défaut de mémoire.

4.4. Etude de cas cliniques

4.4.1. Cas clinique n°1

Il s'agit d'une femme âgée de 37 ans, traitée par Acénocoumarol à vie suite à un remplacement valvulo-mitrale effectué en 2010 et utilisant une pilule oestroprogestative MICROGYNON® (2ème génération : Lévonorgestrel/Ethinylestradiol, 0,03/0,15 minidosée monophasique) comme unique moyen de contraception dont l'observance est déficiente. En 2012, une aménorrhée l'amène à consulter un gynécologue qui ne détecte pas de grossesse. Dans les quatre mois qui suivent, le cycle menstruel se régularise, cependant, la patiente ressentant des malaises fréquents et répétés, décide de réaliser un test de grossesse en ville. Ce dernier revient positif.

La patiente consulte son médecin cardiologue lors d'un examen de routine. Dès lors, Le médecin réalise un test prénatal et lui recommande de poursuivre le traitement AVK et de revenir au terme au 8^{em} mois de grossesse pour une prise en charge hospitalière.

La patiente se jugeant en bonne état de santé et ignorant le risque tératogène de l'Acenocoumarol, n'y verra pas la nécessité et ne suivra donc pas la consigne du médecin.

Au terme des 9^{eme} mois de grossesse, la patiente délivre par césarienne mais le nourrisson décède peu d'heures après l'accouchement suite à des malformations incompatibles avec la vie.

Au cours d'une séance éducative, dans laquelle ont été réunies les femmes en âge de procréer, nous avons expliqué le risque tératogène et les malformations susceptibles de se produire à différentes étapes de la grossesse, nous avons aussi insisté sur la nécessité d'assurer une contraception efficace et qu'au moindre doute de grossesse, il faudrait réaliser un test de grossesse pour pouvoir en informer son cardiologue qui décidera d'interrompre à temps le traitement AVK et le remplacer par de l'héparine.

Toutefois, nous les avons rassurées sur le fait qu'une grossesse sous AVK est toujours possible, il faudrait néanmoins en parler avec son cardiologue spécialiste avant d'arrêter la contraception.

4.4.2. Cas clinique n°2

Il s'agit d'un patient âgé de 39 ans, traité par Acénocoumarol suite à un remplacement valvulo-mitral en 2012, son INR cible est de [3 - 4,5]. Lors de son entretien éducatif, les modalités d'adaptation du régime alimentaire avec le traitement AVK étaient abordées.

Le patient déclare alors avoir consommé la veille en quantité importante du foie de volaille. Nous lui avons donc vivement recommandé de réaliser un bilan INR au lendemain, recommandation qui fut suivie par le patient. Le résultat du bilan INR effectué était infra thérapeutique, d'une valeur de 2,5, alors que patient était parfaitement équilibré ; ce déséquilibre est imputé au foie de volaille, riche en vitamine K.

Suite à ce résultat, le médecin augmenta la posologie de l'AVK du patient en faisant passer la dose de (½ comprimé pendant 2 jours et ¼ de comprimé le 3 jours) à ½ comprimé tous les jours .

Ce cas clinique démontre qu'une consommation importante et inhabituelle d'aliments à forte teneur en vitamine K modifie l'activité des AVK.

De ce fait, nous avons insisté sur l'importance de conserver un régime alimentaire équilibré et constant dans le temps, de connaître les aliments riches en vitamine K dont la variation de consommation fait varier les apports en vitamine K et dans le cas où des variations des apports alimentaires se produisaient, il serait nécessaire de contrôler l'efficacité du traitement par AVK, en procédant à une mesure de l'INR.

CHAPITRE IV
DISCUSSION

L'âge moyen des 43 patients recrutés lors de notre étude était de 58 ans et avec plus de 65% de patients au-delà de 53 ans, notre population était plutôt d'âge avancé.

L'évaluation initiale des patients sur leurs savoirs, leur savoir-faire et leur observance a révélé leur manque d'information et d'autonomie concernant leur traitement AVK. L'analyse plus précise des différents items a permis de cerner leurs lacunes et de définir les plans d'action de notre programme d'ETP en fonction de leurs potentialités d'apprentissage.

Avec une moyenne de score de 6,51 /18 soit 36,16 % de bonnes réponses, la connaissance des patients sur leur traitement AVK est insuffisante.

Alors que certains éléments tels que le nom, le moment de prise, la posologie ou encore l'indication du médicament anticoagulant sont plutôt bien connus par nos patients recevant plus de 65% de bonnes réponses et rejoignant ainsi les résultats d'une étude similaire effectuée au CRM de Constantine [6], d'autres notions concernant le mécanisme d'action du médicament, sa surveillance biologique et ses risques sont beaucoup moins maîtrisées par les malades. Cette constatation coïncide avec celles d'études de plus grandes ampleurs. Celle de Janoly-Duménil et al [108] a montré que 70 à 80 % des patients connaissaient le nom et l'indication de leur traitement AVK, mais que moins de 25 % connaissaient les risques d'un surdosage ou d'un sous-dosage. De même, Labrosse et al [109] soulignent que seulement 19% des patients traités par AVK connaissaient le risque d'un surdosage alors que 61 % des patients connaissaient le rôle de l'AVK.

Dans notre étude, les risques inhérents au traitement sont connus par 48,8% des patients mais peu d'entre eux peuvent l'assigner biologiquement et cliniquement. En effet, 88,4% ignorent comment interpréter des valeurs d'INR hors normes. Il s'agit pourtant d'une compétence nécessaire pour détecter les risques liés à des valeurs supra ou infra thérapeutiques. Nos patients accordent certes une grande confiance à l'équipe soignante en ce qui concerne cette interprétation, cependant 49,9% d'entre eux ne leur adressent pas immédiatement leurs bilans d'INR, le risque d'incidence d'évènements iatrogènes vasculaires est donc réel.

L'item évaluant la reconnaissance des signes d'alertes hémorragiques par les patients reçoit le plus faible pourcentage de bonnes réponses du questionnaire.

Cette connaissance est indispensable pour le patient car elle lui permet de détecter un surdosage et de bénéficier de la prise en charge médicale dont il a besoin. Au CRM de Constantine, le pourcentage de 25,8% de bonnes réponses retrouvé est largement supérieur à

nos 4,7%, ceci revient probablement au fait qu'une grande part soit 63% de leurs patients avaient bénéficié d'une éducation thérapeutique lors de l'instauration du traitement AVK.

Dans notre étude, l'analyse statistique des réponses obtenues aux items de « connaissance » a révélé en outre, que la maîtrise des notions sur le traitement AVK diminuait significativement avec l'âge des patients. Un lien similaire entre ces deux variables a été retrouvé lors d'une étude menée au sein de plusieurs hôpitaux d'Ile de France [110].

En effet, Les limites cognitives et les représentations souvent imprécises ancrées chez ces patients, font de leur apprentissage et du changement de leur rapport à la maladie et au traitement une tâche délicate.

D'autre part, comme l'atteste la littérature, le risque hémorragique et thrombotique est élevé chez les personnes âgées [111] [112]. IL est donc impératif de renforcer l'intervention éducative auprès de cette catégorie de patients en suivant une approche personnalisée et en impliquant davantage leur entourage.

La gestion de l'oubli de prise est la principale compétence déficiente chez nos patients comme l'a aussi établie l'étude de Constantine au sein de sa population [6]. Le délai de prise de 8 H toléré pour la prise du médicament n'est connu que par 25,6% des malades.

L'analyse statistique des données relatives à la gestion du traitement AVK a démontré que l'ancienneté du traitement était liée à une meilleure gestion des situations enquêtées. L'étude menée en Ile de France citée précédemment a conclu au même résultat.

Les patients dont l'instauration du traitement est récente sont donc moins aptes à gérer un effet indésirable, un oubli de prise ou encore une valeur de l'INR hors fourchette thérapeutique. La période d'instauration du traitement est pourtant reconnue sensible et expose au plus les patients à un surdosage et aux accidents hémorragiques [112]. Par conséquent, la transmission des compétences nécessaires à la gestion de telles situations à risque est primordiale chez cette catégorie de patients.

De même, une bonne connaissance du traitement est significativement corrélée à une meilleure gestion de celui-ci, ce qui incite clairement à prodiguer des informations et explications complètes aux patients.

En ce qui concerne l'observance initiale des patients, seulement 16,3% de nos patients étaient considérés comme bons observants. Dans une autre étude, le nombre de bons observants atteint un très haut pourcentage de 84,4%. Les caractéristiques spécifiques de la population qu'ils avaient sélectionnée pourraient expliquer ce fort niveau d'observance constaté. Différemment à nos critères de recrutement, ont été exclus de leur étude, les patients ayant des troubles cognitifs, connus pour leur risque de non-observance [113] et le score CHA2DS2-VASc moyen était également relativement élevé, paramètre connu comme étant corrélé à une meilleure observance [114].

Pour une majorité de 60,5 % de nos patients, un minime problème d'observance était présent. Dans une étude portant sur des patients sous AVK atteints de FA, 55,56% avaient aussi un minime problèmes d'observance thérapeutique [115]. L'irrégularité d'heure de prise et l'oubli du traitement apparaissent comme principaux facteurs de mauvaise observance au sein de notre population. Dans une autre étude portant sur les causes de non-observance de la warfarine, l'oubli était la principale cause avec 30 % des patients interrogés [6].

A la lumière de ces résultats, l'un des objectifs principaux du programme d'ETP était d'apprendre aux patients à gérer une situation d'oubli de prise et de leur proposer des outils les aidant à mieux adhérer au traitement.

Autre que l'observance, d'autres comportements de santé des patients étaient nécessaires à souligner. 13,7% de nos patients avaient recours à l'automédication. Dans une étude menée sur 216 patients sous AVK, l'automédication est déterminée comme facteur d'incidence d'évènements iatrogènes hémorragique [112].

L'analyse des différentes associations médicamenteuses a montré que 38% des interactions retrouvées étaient liées au traitement par Acénocoumarol. Les patients sous AVK sont donc très sujets aux interactions médicamenteuses.

La contre-indication et les associations déconseillées recensées concernaient l'aspirine et les anti-inflammatoires. La connaissance des patients des médicaments à risque avec le traitement AVK ne reçoit cependant qu'un faible taux de 4,7% de bonnes réponses. Ces chiffres alarmants justifient dans le contexte de notre programme d'ETP la nécessité de sensibiliser d'une part le patient sur le risque lié à l'automédication et sur les médicaments à éviter et d'autre part, de sécuriser la dispensation des médicaments en vente libre par le pharmacien de ville.

Dans l'étude suscitée, la présence d'interactions médicamenteuses (score \geq 2) est un paramètre favorisant les événements iatrogène médicamenteux (EIM) [112]. Le décompte de l'ensemble des IAM au sein des prescriptions de nos patients doit donc être établi.

L'association de l'acénocoumarol et l'amiodarone représente l'interaction la plus fréquente dans les prescriptions des patients. Un résultat similaire est rapporté lors d'une étude au centre de pharmacovigilance d'Oran [116]. Aussi, une étude Suisse [117] rapporte que l'amiodarone vient avec l'acide valproïque en tête de liste des interactions ayant nécessité une consultation en pharmacologie clinique pour fluctuation d'INR ou épisodes hémorragiques.

Bien qu'attendues et prévisibles, ces interactions ne sont pas toujours très bien connues des prescripteurs puisqu'elles étaient fréquemment observées dans les demandes de consultation de pharmacologie clinique.

De même, dans une autre étude portant sur près de 170 000 séjours hospitaliers, l'interaction avec les statines et la méthylprednisolone, représentant respectivement 15,38% et 2% des interactions détectées lors de notre analyse, étaient liées significativement à un EIM [118].

Ces résultats montrent donc l'importance de sensibiliser les médecins sur les conséquences des interactions décrites comme peu probables ou peu sévères, l'outil (**Annexe 02**) a été élaboré dans cette optique.

Un autre paramètre important à explorer pour cerner les risques vasculaires et les facteurs d'instabilité au sein de notre population était l'INR.

L'analyse des 422 résultats d'INR recueillis lors de notre étude a démontré que 37% des bilans étaient dans la fourchette thérapeutique et que 40% des résultats étaient infra-thérapeutique contre 23 % qui étaient supra-thérapeutique. Alors que la majorité de la littérature traite le risque hémorragique lié aux AVK, il semble que notre population soit plus exposée au risque thrombotique qu'au risque hémorragique.

En 2003, à l'issue de l'enquête de l'ANSM auprès de 450 laboratoires d'analyse, 28 % des INR étaient trop bas contre 25.9 % qui étaient trop élevés, l'étude aboutit donc au même constat [119].

La connaissance et la gestion du risque ischémique par le patient étaient par conséquent introduites comme un des objectifs de notre programme d'ETP.

En ce qui concerne l'étude du TTR, nos patients passaient en moyenne 56,34% du temps dans la zone thérapeutique, ce résultat se rapproche de celui d'une étude appliquée à 88 patients sous AVK, le TTR était de 49 % [120].

Dans l'étude RE-LY comparant le Dabigatran à la Warfarine, des patients de 44 pays ont été inclus. Le TTR moyen en France était de 60 % et si on classe les TTR par ordre croissant, 44 % est, le TTR le plus bas, est retrouvé au Taiwan et 77 %, TTR le plus haut, est retrouvé en Suède [121]. Selon les données de la littérature, le temps passé dans la zone thérapeutique varie en général entre 35 à 65 % et il est difficile d'arriver à un plus grand pourcentage sauf au sein de certaines cliniques d'anticoagulants [119]. A noter cependant, que la comparaison entre ces chiffres peut être biaisée du fait des différentes méthodes de calcul utilisées.

De nombreux auteurs préconisent que seuls les patients dont l'INR se situe pendant au moins 70 % du temps dans la zone thérapeutique ont un traitement efficace et sans danger avec réduction du nombre d'AVC ischémiques et hémorragiques [121].

Dans notre étude, seulement 23% des patients ont un TTR supérieur à 70%, ils présentent donc un profil d'instabilité biologique.

Notre analyse a prouvé l'existence d'un lien significatif entre le niveau des connaissances des patients et la stabilité de l'INR. Une étude cas/témoins montre de même que la compréhension insuffisante du traitement AVK est un facteur de risque important d'instabilité de l'INR [122].

Ce constat met en évidence l'importance des programmes d'éducation thérapeutique dans l'amélioration et la sécurité du traitement AVK

Ces programmes d'éducation ne sont cependant pas standardisés et ne peuvent être comparés de par leur contenu. Une revue de la littérature des modalités de l'éducation des patients traités par AVK montre une variabilité des pratiques [123]. Il est donc plus pertinent de les juger de par leur impact.

Suite à la participation au programme d'éducation thérapeutique, le niveau de connaissance de nos patients sur leur traitement s'est significativement amélioré. Le score moyen est passé de 6,69/18 à 14,6/18, avec plus de 60% des patients dans le groupe « bonne connaissance ».

Cette amélioration porte sur tous les items du questionnaire, Une amélioration franche est constatée pour l'item concernant les signes cliniques évocateurs d'un surdosage. Ce dernier item était le moins bien connu par notre population. 87,9% ont cités tous les signes après l'éducation thérapeutique.

Une nette amélioration est constatée aussi dans l'aptitude des patients à gérer leur traitement. Le score augmente significativement de 1,66/3 à 2,66/3 .Cette amélioration concerne tous les items, notamment la gestion d'oubli. 75, 8% des patients savaient à présent la conduite à tenir en cas d'oubli.

Une meilleure observance est retrouvée chez nos patients suite à l'éducation thérapeutique. Plus de la moitié des patients sont bons observants alors que seulement 21,2% l'étaient avant. L'amélioration porte principalement sur l'observance des horaires de prise et la diminution des oublis mais aussi sur la conception que se fait le patient de sa maladie, ainsi seulement 9,1% au lieu de 21,2% auparavant, pensent que leur traitement n'est pas bénéfique.

Par analogie, lors d'une étude menée par Observia et l'Union des syndicats des pharmaciens d'officine (USPO) en France [124], l'observance des patients sous AVK était significativement améliorée grâce aux entretiens pharmaceutiques. Alors que l'observance moyenne des patients n'ayant réalisé aucun entretien est de 79,35%, elle est de 81,3% pour les patients ayant réalisé au moins un entretien, et de 83,42% pour ceux ayant bénéficié de plus d'un entretien.

Dans son compte-rendu, l'USPO rappelle que les patients dont l'observance est inférieure à 80% ont trois fois plus de risques de récurrence de thrombose veineuse profonde [124].

Nous avons donc encore du chemin à parcourir pour obtenir de tels résultats au sein de notre population, ceci peut se concevoir par la continuité de nos séances éducatives et par le renforcement du suivi des patients. En effet l'ETP est un travail de longue haleine, nécessitant une équipe multisites et multidisciplinaire : médecin traitant, psychologue, pharmacien...

Par contraste, seulement 37 % de nos patients estiment avoir reçu des informations suffisantes sur leur traitement de la part de leur pharmacien.

Dans l'étude d'Al Hajje et al [112] où les facteurs associés à la survenue d'un événement iatrogène hémorragique chez les patients sous AVK sont recherchés, l'absence d'intervention

du pharmacien apparaît de façon significative, dans 76 % des évènements iatrogènes hémorragiques. Une autre étude démontre que la prise en charge des patients sous AVK par un service de pharmacie clinique, améliore significativement le maintien de l'INR dans la zone thérapeutique cible au cours du temps [110].

Notre étude montre comme celle de Labrosse et al [109] que le pharmacien peut et doit jouer un rôle important dans le renforcement des apprentissages. Elle démontre aussi la pertinence de l'implication de l'étudiant en pharmacie en ETP lorsque ce dernier y est formé. D'ailleurs du fait des résultats d'une étude similaire à la nôtre, des étudiants en 5^{ème} année de pharmacie ont été inclus comme intervenants dans le programme « Paris Descartes » pour l'éducation des patients sous AVK, après avoir suivi un programme d'habilitation. [110].

L'étude du cas clinique n°2 démontre l'intérêt du suivi des patients sous AVK par le pharmacien via les entretiens pharmaceutiques. Il permet en effet de détecter les situations potentiellement à risque et d'orienter le patient rapidement vers son médecin pour une prise en charge adéquate.

Ce rôle de suivi vient compléter la transmission de compétences que le patient doit acquérir, pour gérer des situations complexes, comme des modifications transitoires de régime alimentaire.

La littérature cite aussi l'impact de l'ETP sur la réduction du risque et de l'incidence d'effets iatrogènes. Une étude montre l'amélioration de l'équilibre de l'INR dans les 6 mois qui suivent la participation à un programme d'éducation thérapeutique [120]. La probabilité d'avoir une hémorragie sous AVK est trouvée dans une autre étude en moyenne 4 fois plus élevée chez un patient n'ayant pas suivi de programme d'éducation [110].

Ces paramètres n'ont pu être évalués à posteriori de notre programme d'ETP mais nos résultats semblent aller dans la même perspective des travaux suscités. Le cas clinique n°1 illustre d'ailleurs l'intérêt de l'éducation thérapeutique dans la résorption des évènements iatrogènes liés aux AVK.

En effet, chez les femmes sous AVK en âge de procréer, une contraception par progestatif est recommandée, Cette contraception doit être d'autant plus renforcée du fait de la tératogénicité liée aux AVK. Une prise en charge et surveillance médicale accrue sont nécessaires en cas de grossesse. La patiente, émettrice de l'information, doit être scrupuleusement renseignée et sensibilisée par l'acteur de santé (pharmacien/médecin/sage-femme...) sur le risque de

malformation qu'encourt le bébé, l'amenant ainsi à une meilleure observance de sa méthode de contraception, à consulter son médecin si une grossesse est programmée et à adhérer à la prise en charge proposée.

LIMITES DE L'ETUDE

Les limites de notre étude se résument comme suit :

La difficulté de réunir plusieurs patients aux mêmes dates d'entretiens a empêché la réalisation de plusieurs séances éducatives dans le temps imparti à l'étude ; limitant d'une part l'atteinte de tous les objectifs que nous avons fixés initialement et d'autre part, notre évaluation à long terme de l'impact du programme d'ETP sur les acquisitions pédagogiques mais aussi sur le profil de l'INR et l'incidence d'évènements iatrogène à postériori.

Le recueil des INR pour l'analyse statistique s'avère difficile du fait d'un archivage et d'une documentation déficiente de la part des établissements d'analyse biologiques et des patients.

Le manque de structures disponibles à la réalisation des entretiens constituent également un obstacle devant le programme d'ETP.

CONCLUSION

Notre étude a démontré dans un premier temps que les connaissances des patients sur la gestion des AVK étaient parcellaires et insuffisantes. Ces lacunes peuvent constituer une limite à l'observance et augmenter l'incidence d'événements iatrogènes liés à cette classe médicamenteuse. L'éducation thérapeutique des patients s'impose donc comme une nécessité tout au long du traitement, condition sine qua non pour assurer l'efficacité et la sécurité du traitement.

L'étude des prescriptions et comportements de médication des patients sous AVK a révélé quant à elle, l'impératif de sensibiliser le prescripteur et le pharmacien de ville sur les interactions des AVK avec les traitements chroniques, phytothérapie et automédication. Un lien entre tous les intervenants du réseau de soins est nécessaire. L'ETP doit donc être décloisonnée autour de l'intervenant et du patient.

Le suivi de l'INR des patients sous AVK est un outil de taille pour la détection des variations cliniques et médicamenteuses des patients. Une meilleure documentation et archivage de ces données sont par conséquent nécessaires au sein de notre établissement de santé.

Le programme d'éducation thérapeutique que nous avons établi, mené par un pharmacien et comportant des outils destinés à répondre aux attentes et besoins des patients et à inclure les différents professionnels de santé concernés, a démontré son impact positif sur l'autonomie, l'aptitude des patients à connaître et gérer leur traitement et sur leur observance par une plus grande implication.

Ces résultats confirment le rôle du pharmacien en tant que professionnel à compétences thérapeutiques et pédagogiques et encourage l'instauration d'un tel programme au sein du service de cardiologie en collaboration avec l'unité de pharmacologie du CHU TLEMCEM. Même si un investissement de temps peut être parfois difficile à consentir par les praticiens, une alliance pluridisciplinaire serait intéressante pour une meilleure prise en charge globale des patients sous AVK.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) : principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé ; 2009 –[En ligne]. Disponible sur :
<http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e41e9188c8a23330bc0f0461821d691.pdf>. Consulté le 02/02/ 2017.
- [2]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance -[En ligne]. Disponible sur :<http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf>. Consulté le 10/01/2017.
- [3]. Serghini.I, Aissaoui.Y, Quamouss.Y, Sedikki.R, Taj.N, Alaoui.J.S et al. Les accidents aux AVK: étude rétrospective à propos de 30 cas -[En ligne].Disponible sur :
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3325062/>> .Consulté le 11/01/2017.
- [4]. Lillo-Le Louët.A. Anticoagulants oraux et iatrogénie-[en ligne]. Disponible sur:<http://www.congres-jpip.com/docs/2016/05_Lillo-Lelouet.pdf>.Consulté le 22/02/2017.
- [5].Chekkal.M, Moulasserdoun.K, Rahal.M.C.A, Seghier. F. Surveillance biologiques des traitements antivitaminés K: à propos de 104 patients au service d'hémodiagnostic .service d'hémodiagnostic. CHU d'Oran. ABC 2010.
- [6].Aissiou.D, Malki.M, Mizi.A.S. Surveillance biologique d'un Traitement antivitamine K .Mémoire de fin d'étude : Pharmacie : Constantine .2014.
- [7].Bahmed. H.R. Impact de l'intervention du pharmacologue sur l'amélioration des pratiques d'anticoagulothérapie : développement et application d'outils d'optimisation thérapeutique et informatique à l'hôpital EHU d'Oran» .Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du DEMS en Pharmacologie : Pharmacie : Oran 2014,170p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [8].Le Temps.Pharmaciens et médicaments dans la nouvelle loi sanitaire: Ce qui va changer- [en ligne].Disponiblesur :<<http://www.letempsdz.com/index.php/132-actualite/185503harmaciens-et-m%C3%A9dicaments-dans-la-nouvelle-loi-sanitaire-ce-qui-va-changer>>.Consulté le 23/02/2017.
- [9]. Société française d'hématologie. Hématologie. 2ème édition. Elsevier Masson;2014. 358p.
- [10].Smail.F. Abrégé d'Hématologie. Alger : opu.2003. 312p.
- [11]. Bezeaud.A,Guillin.MC. Physiologie de la coagulation. EMC. Hématologie. Elsevier SAS .PARIS ,13-019-A-20.
- [12]. Leung.L.L.K. Overview of hemostasis In: UpToDate, Pier Mannuccio.Mannucci .UpToDate, Waltham, MA. [En ligne].Disponible sur: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemostasis>>.Consulté le 04/01/ 2017.
- [13]. Gschwind.L, RollasonGumprecht.V, Rebsamen .M, Nepote .V, Bonnabry .P, Boehlen .F, et al. Impact of CYP2C9, CYP2C19 and VKORC1 polymorphisms on Acenocoumarol time-to-achieve stability. Worldpharma Congress, Copenhaguen, 2010, 18-23.07.
- [14].Ansell.J, Hirsh.J, Hylek.E. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. CHEST, 8ème édition, ACCP guidelines, 2008, 133(6) 161-198.
- [15]. Moulin.M, Coquerel. A. Pharmacologie. 2ème édition. Paris : Masson, 2002, .539-545.
- [16]. Bal.C, Drouet.L. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. Cahiers de nutrition et de diététique (2009) 44,273—277.
- [17]. Moreau.C, Siguret.V, Lorient.M.A. Pharmacogénétique et antivitamine K aujourd'hui : un débat ouvert. La Revue de médecine interne, 2010, 31, 361-368.
- [18]. Allain.P. Les médicaments. 2ème édition. Bouchemaine : CdM Editions, 1999, p.400-03.
- [19]. Société Française d'Hématologie. Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique. [En ligne]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_175/site/html/2.htm>. Consulté le 23 /04 2017.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [20]. Simonnet.V, Cambus.JP, Léger.P, Boneu.B. Antivitamines K : utilisation pratique. Encyclopédie Médicale Chirurgicale. Elsevier SAS, Paris, Hématologie, 13-022-D-50, 2003, 10 p21.
- [21]. Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose. Héparine, dérivés hépariniques et antagonistes de la vitamine k manieiment, surveillance biologique, gestion des complications - [En ligne]. Disponible sur:
<[http://site.geht.org/UserFiles/file/Enseignement/Traitements anticoagulants heparines AV K.pdf](http://site.geht.org/UserFiles/file/Enseignement/Traitements_anticoagulants_heparines_AV_K.pdf)>. Consulté le 23/04/2017.
- [22]. Communiqué de la société française de cardiologie, la pharmacogénétique au secours des antivitamines K ? [En ligne] .Disponible sur :
<http://www.sfcario.fr/activites/informations/communiques-de-lasfc/en-direct-des-24es-journees-europeennes-jeudi-16-janvier-2014/actualites-sur-les-grands-essaiscliniques/la-pharmacogenetique-au-secours-des-anti-vitamines-k/?searchterm=avk>. Consulté le 02/02/2017
- [23]. Visser.L, Vanschaik.R, Van Vliet .M, Trienekens.P, De Smet.P, Vulto .A et al.The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on Acenocoumarol or phenprocoumon. Thrombosis and Hemostasis. 2004; 92(1):61–6
- [24]. Vital Durand. D, Le Jeune .C. Guide pratiques des médicaments DOROSZ .28e édition, Paris : Maloine, 2009.
- [25]. Bennis.Y, Vengadessane.S, Bodeau.S, Gras.V, Bricca.G, Kamel.S et al. Les calcifications vasculaires sous antivitamines K: un effet indésirable méconnu. Thérapie (2016)-[En ligne].Disponible sur :<<http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2015.12.004>>. Consulté le 23/04/2017
- [26]. Haute Autorité de Santé .Commission de Transparence Avis 16 septembre2015- [En ligne]. Disponible sur:<http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14416_MINI_SINTROM_SINTROM_PIS_RI_Avis2_CT14416.pdf>.Consulté le 15/04/2017
- [27]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bon usage des médicaments antivitamines K -[En ligne].Disponible sur:
<http://ansm.sante.fr/content/download/6187/59989/version/12/file/Bon+usage+AVK+actualis%C3%A9+juillet+2012.pdf>. Consulté le 23 avril 2017

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [28]. Vidal. Vidal2012 Le dictionnaire. 88ème édition, Issy-les-Moulineaux, VIDAL, 2012, 2594p. ISBN 285091184,9782850911989.
- [29]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Notice des AVK – notice d’information se trouvant dans les boîtes de traitement - [En ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Informations-pour-les-patients-10-questions-pour-eviter-un-accident/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Informations-pour-les-patients-10-questions-pour-eviter-un-accident/(offset)/1). Consulté le 21/02/2017
- [30]. Faure. S. Antivitamines K. Actualités pharmaceutiques. vol 52 n° 524 (2013), p. 57-61
- [31]. Drouet L. Rapport de l’ANSM sur les anticoagulants en France en 2014 : État des lieux, synthèse et surveillance. Sang Thrombose Vaisseaux 2014 ; 26(5): 225-9
- [32]. Centre de Référence des Agents Tératogènes. Anticoagulant oral antivitamine K (AVK) : warfarine, acénocoumarol, fluindione [en ligne]. Disponible sur : http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=15. Consulté le 25/04/2017
- [33]. Audhoui.J-L, Becchio.M, Catala.O. Analyses biologiques : Seconde partie. Le moniteur des pharmacies formation, 2009, n° 2800, cahier II, p.10-15.
- [34]. Gozalo.C, Pernod.G, Sié.P. Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. STV, 2008, vol 20, n° spécial, p.21-55
- [35]. La pharmacologie médicale en ligne. Hémostase : Antagonistes de la vitamine K [en ligne]. Disponible sur: http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1856.html .Consulté le 25/12/2016
- [36]. Vidal Recos. Traitement par AVK [en ligne]. Disponible sur : <http://hoptimal-p:8012/showReco.html?Id=1511>. Consulté le 27/03/2017
- [37]. Gregory.YH. Anticoagulation in older adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017
- [38]. Pisters.R, Lane.D, Nieuwlaat.R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients. The Euro Heart Survey 2010;138 : 1000-93.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [39]. Haute autorité de santé. Guide parcours de soins : Fibrillation atriale- [En ligne]. Disponible <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf>
- [40]. Gentric.A, Estivin.S, Jestin. Rapport bénéfice / risque des AVK dans la FA: que penser des scores CHADS 2 et hémorragies ? Réalités Cardiologiques. Am Heart J 2008; 151:709-13.
- [41].AFFSAPS .Antivitamine K .fiche de transparence 2010. [En ligne].Disponible sur : <http://www.picardmed.com/reseaux/trombose/iso_album/transparentavk.pdf>
- [42]. AFFSAPS .Schéma commun antivitamines k .2008. [En ligne].Disponible sur : <http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbeb448.pdf>. Consulté le 20/12/2017
- [43]. Boehlen.F. DAO .M.D. SMPR [En ligne]. HUG; 2009. Disponible sur : <www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/atelier_mpr/090708_AC.pdf>.Consulté le 22/02/2017
- [44]. ANSM. Rapport Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. [En ligne].Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSMrapport_NACOs-avril+2014.pdf>. Consulté le 28/11/2016
- [45]. GEHT. Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante : Recommandations de GEHT, 2000, 1-18.
- [46]. Delorme. S. Accidents des traitements anticoagulants oraux. [En ligne]. Disponible sur: <<http://www.em-consulte.com/en/article/650099>>. Consulté le 12/01/2017
- [47]. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier – Recommandations [en ligne].Disponible sur : <<http://www.sfar.org/docs/articles/183-recommandationAVK-HAS.pdf>> .Consulté le 20/02/2017
- [48]. Calop. J, Fernandez . C, Limat . S. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3ème édition, Paris, Masson, 2008.
- [49]. Castot. A, Haramburu. F, Kreft-Jais. C. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

sur les traitements anticoagulants oraux. Les matinées avec la presse - Le rendez-vous presse de l'Afssaps, 2008, 3p

[50]. Moreau. C, Siguret. V, Lorient. M-A. Pharmacogénétique et antivitamine K aujourd'hui : un débat ouvert. J rev med, 2010, vol 31, p.361-368.

[51]. Hull.R.D, Garcia.D.A .Biology of warfarin and modulators of INR control In: UpToDate, Pier Mannuccio. Mannucci .UpToDate, Waltham, MA. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/biology-of-warfarin-and-modulators-of-inr-control>.

Consulté le 04/01/ 2017

[52]. Ebadi .R. H, Boehlen. F. Anticoagulation orale au long cours : indications et problèmes. Revue Médicale Suisse, 2008, 4 (143), .343-349.

[53] Sabate. E. Adherence to long-termtherapies. Evidence for action. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2003

[54].Lamouroux. A, Magnan. D. Vervloet. Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 31-4

[55]. Scheen.A.J, Giet. D Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions
Rev Med Liège 2010; 65: 5-6: 239-245

[56]. Hery. C, Laforest. L, Pacheco. Y. Comment améliorer l'observance thérapeutique? L'exemple de l'asthme. Revue du Praticien Médecine générale, 2003 ; 17, 632 : 1541- 1543.

[57]. Boutry. L, Matheron. I., Bidat. E. Quand les prescriptions ne sont pas suivies... Penser aux croyances et représentations de santé. L'exemple du patient asthmatique. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2001 ; 41, 5 : 470-476.

[58]. Organisation mondiale de la santé. L'observance des traitements prescrits pour les maladies chroniques pose problème dans le monde entier, Communiqués de presse OMS, 2003 : 1p

[59]. Golay. A, Nguyen Howles.M, Mateiciuc. S. Améliorer l'observance. Médecine et Hygiène, 2004 ; 62 : 909-913.

[60]. Assal.JP, Golay.A. Le suivi à long terme des patients chroniques, les nouvelles dimensions du temps thérapeutiques. Médecine et Hygiène, 2001 ; 59, 2353 : 1446-1450.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [61]. Leonard.D., Henil.JL. Non observance: ce que le généraliste peut faire. Revue du Praticien Médecine générale, 2002 ; 587 : 1429-1431.
- [62]. Blackwell.B. Drug therapie : patient compliance N Engl J Med 1973 ; 289 : 249-52
- [63]. Chambonet.JY., Brouard.F. Oubliez-vous vos médicaments. Le Concours Médical, 2001 ; 32 : 2159-2163.
- [64]. Bayada.JM., Pras.P, Bertrand. F. Observance médicamenteuse: enquête réalisée auprès de 170 patients de plus de 65ans et analyse de la littérature. La Revue de Gériatrie, 1985 ; 16, 10 : p.459.
- [65]. CERQUEIRA. N. Repérage des difficultés concrètes à l'aide d'un questionnaire auprès de 153 patients atteints de maladies chroniques. Thèse pour obtention du dilome de docteur en médecine.2015.Paris.
- [66]. Benoit.M, Pon.J, Zimmermann.M.A. Comment évaluer la qualité de l'observance ? L'Encéphale (2009) Supplément 3, S87–S90
- [67]. Sass.C, Chatain.C, Rohmer.J, Barbier.Y, Bongue.B, De La Celle.C et al. Observance des conseils de prévention et de soins chez les populations vulnérables : l'expérience des centres d'examens de santé de l'Assurance maladie. Pratiques et Organisation des Soins. 2011; 42
- [68]. Pedersini.R, Vietri.J. Comparison of the 4-item and 8-item Morisky medication adherence scale in patients with type 2 diabetes. Value in Health. 2014;17(3):A183.
- [69]. Debray.M, Pautas.E, Couturier.P, Franco.A, Siguret.V. Anticoagulation orale en pratique gériatrique. La revue de médecine interne, 2003, 24,107-117.
- [70].]HOUSIEAUX E. Les interactions médicamenteuses, Rueil-Malmaison : Le moniteur des Pharmacies n°2844, cahier II, 2010
- [71] Cartographie des cytochromes Disponible sur www.pharmacoclin.ch/library/pdf/cytp450.pdf. Consulté le 12/03/2017 33 (353) : 193-194.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [72] AGENO.W, GALLUS.AS, WITTKOWSKY.A. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012 Feb, 141 (2 suppl), e44S-e88S.
- [73] Penning-van Beest. F. Main comedications associated with major bleeding During anticoagulant therapy with coumarins. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:439-444.
- [74] FAURE P. AVK et autres anticoagulants oraux, Rueil-Malmaison : Le moniteur des Pharmacies n°2929, cahier 2, 2012.
- [75] Tachjian. A, Maria. V, Jahangir. A. Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients with Cardiovascular Diseases. J Am Coll Cardiol 2010;55:515–25.
- [76] Aigueperse.L. Plantes `à l’officine : soyons phytovigilants. 2014; 15-21.
- [77] Prescrire. Interactions des antivitamines K avec des aliments et des médicaments. 2013.
- [78].Prévention des hémorragies provoquées par les traitements anticoagulants antivitamine K (AVK)-[En ligne].Disponible sur [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/(offset)/0). Consulté le 09/03/2017
- [79].La surveillance du traitement par AVK : quelques outils-[En ligne].Disponible sur :< [ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/La-surveillance-du-traitement-par-AVK-quelques-outils/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/La-surveillance-du-traitement-par-AVK-quelques-outils/(offset)/1)>30. ANSM. Traitement anticoagulant oral par antivitamine k (AVK) - Questions/réponses .Disponible sur <http://www.ansm.sante.fr/> . Consulté le 20/03/2017
- [80]. Anticoagulation forum. Clinic locations [en ligne]. Disponible sur : <http://www.acforum.org/clinics_us.htm>. Consulté le 09/03/2017.
- [81]. Benhamou.Y, Le Cam-Duchez.V, Schneller. J.M. Expérience d’un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans. J Rev Med, 2009, vol 30, p.567-572.
- [82]. Leger. P. C.J.P, Boneu. B, Boccalon. H, Les cliniques d'anticoagulants. Sang Thrombose Va.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [83]. Boccalon.H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2006, vol 55, p.22-26. Isseaux, 2003. 15(6): p. 288-90.Leger.
- [84].Chiquette.E, Amato.M.G, Bussey.H.I. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. Arch Intern Med, 1998, vol 158, p.1641-1647.
- [85].Heneghan.CL, Alonso-Coello.P, Garcia-Alamino.JM, Perera.R, Meats.E, Glasziou.P. Selfmonitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2006, Feb4;367(9508) : 404-11.
- [86]. HAS. Evaluation de l'auto-surveillance de l'INR chez les patients adultes les patients adultes traités par antivitamines K (mise à jour : février 2009).Disponible sur <http://www.has-sante.fr/> .Consulté le 12/12/2016
- [87]. Poller.L, Keown.M, Ibrahim.S. A multicentre randomized clinical endpoint study of PARMA 5 computer-assisted oral anticoagulant dosage. BJH, 2008, vol 143, n° 2, p.274-283.ISSN 1365-2141
- [88]. Société française de santé publique. Dix recommandations pour le développement d'éducation thérapeutique du patient en France [en ligne]. Disponible sur : <http://www.etp-paysdelaloire.org/admin/Repertoire/fckeditor/file/fichiers/recosfsp.pdf> >. Consulté le 17/03/2017
- [89].Simon. D, Traynard. P.Y, Bourdillon.. Éducation thérapeutique – Prévention et maladies chroniques. Issy-les-Moulineaux, Abrégés, 2ème édition, Masson, 2009, 412p. ISBN 978-2-294-70467-3
- [90].Haute Autorité de Santé. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf>. Consulté le 14/11/2016
- [91]. D'Ivernois. J-F, Gagnayre. R. Apprendre à éduquer le patient, approche pédagogique. 3e éd. Paris: Maloine; 2008
- [92]. Bresson.R, Bataillon.R. Éducation thérapeutique : concepts et enjeux. Organisations et financements. adsp n° 66; 2009.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[93]. JACQUAT.M.D. Education thérapeutique du patient : propositions pour une mise en œuvre rapide et pérenne, juin 2010 Disponible sur http://education-sante-patient.edu.umontpellier.fr/files/2010/07/Rapport_Education_therapeutique_du_patient1.pdf.

Consulté le 02/01/2017

[94].M'Bemba. J. Organisation de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) en pratique libérale. Partie I. Médecine Mal Métaboliques. mars 2016;10(2):163-4.

[95].Gagnayre. R. L'éducation est possible en ambulatoire avec un patient volontaire. Le concours médical.2008;130(18):925-7.

[96]. Lecointre.R, Combe.C, Veyre.M.C. Instauration d'un relais pharmaceutique hôpital-ville : application aux patients sous anticoagulants oraux. J Pharm Clin, 2008, vol 27, n° 3, p.172-180.

[97].Foucaud.J., Bury.J.A, Balcou-Debussche.M., Eymard.C. Education thérapeutique du patient. Modèles, pratiques et évaluation. Saint-Denis : Inpes, coll. Santé en action, 2010 : 412 p.

[98]. LEGER.L, ALLENET.B, PICHOT.O. Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène : étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse. J Mal Vasc 2004 Jul;29(3) :152-8.

[99]. ANSM. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K). Carnet d'information et de suivi du traitement. [En ligne].Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de0503f6eab4600f07f934629888ee21.pdf. Consulté le 15/03/2017

[100].L'Assurance Maladie. Suivi du patient dans le cadre de l'entretien pharmaceutique Antivitamine k -avk -[En ligne] .Disponible sur : <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5457/document/entretien-pharmaceutique-avk-fiche-suiv.pdf>>. Consulté le 30/03/2017.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [101].L'Assurance Maladie. Suivi du patient dans le cadre de l'entretien pharmaceutique Antivitamine k – avk -[En ligne] Disponible sur [.<https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5393/document/entretien-pharmaceutique-avk_assurance-maladie.pdf>](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5393/document/entretien-pharmaceutique-avk_assurance-maladie.pdf) .Consulté le 02/04/2017
- [102].Association AVkcontrol'. Mon médicament AVK[En ligne], Disponible sur [.<http://www.avkcontrol.com/pdf/livretenfant.pdf>](http://www.avkcontrol.com/pdf/livretenfant.pdf). Consulté le 04/03/2017
- [103].Hôpitaux universitaires de Genève .Carnet de suivi de votre traitement anticoagulant par antivitamine K (AVK) [en ligne] .Disponible sur< http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/carnet_suivi_avk.pdf>.Consulté le 04 /12 /2016
- [104] Waber .M, RaddatzMüller. P, Wuillemin.W. A. Anticoagulants oraux, guide à l'intention des patients, hôpital de luzerne [En ligne] Disponible sur http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/praxislabor/ps-oak/ps-oak-de/04534468001_FR_EA_Patientenleitfaden-Wuillemin_Brosch%C3%BCre_FR.pdf. Consulté le 10/02/2017
- [105] Vidal expert 2016 .Issy-les-Moulineaux.
- [106] Centre National Hospitalier d'information sur le Médicament. Thériaque [en ligne]. Paris: CNHIM; 2017. Disponible: <http://www.theriaque.org/>. Consulté le 16/04/2017
- [107] Guide des interactions médicamenteuses revue prescrire 2017.
- [108] Janoly-Duménil. A, Bourne. C, Loiseau .K, Luauté.J, Sancho .P-O, Ciancia.S,et al. Oral anticoagulant treatment – Evaluating the knowledge of patients admitted in physical medicine and rehabilitation units. Ann Phys RehabilMed 2011;54:172–80.
- [109] Labrosse. H, Vantard. N, Garcia. K, Leboucher. G, Charpiat. B. Consultation de pharmacie et niveau de connaissance des patients hospitalisés traités par antivitamine K. Ann Pharm Fr 2006;64:344–9.
- [110] Conort .O. Évaluation de l'impact d'un programme de formation aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour les étudiants en pharmacie sur l'amélioration des connaissances des patients traités par AVK pris en charge au cours de leur stage clinique hospitalier. Annales Pharmaceutiques Françaises 2014 ; 72 : 287-95

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [111] Siguret. V, Gouin. I-Thibault, Pautas. E. Traitements anticoagulants chez le sujet âgé : des spécificités à ne pas méconnaître. *Hematologie* 2009;15:223—34.
- [112] Al Hajje. AH, Calop. N, Bosson. JL, Calop. J, Allenet. B. Quels facteurs associés à la survenue d'un évènement iatrogène hémorragique chez les patients sous antivitamines K ? *Ann Pharm Fr* 2010; 68:36-43.
- [113] Platt .A, Localio. A, Brensinger. C, Cruess. D, Christie. J, Gross R et al. Can we predict daily adherence to warfarin? *Chest* 2009; 137:883–9.
- [114] Rodriguez. R, Carrier .M, Wells. P. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost* 2013; 11:390–4.
- [115] Menanga. A, Patrick. A. Surveillance du traitement par antivitamines k chez des patients en fibrillation auriculaire à Yaoundé. *Heath sciences and diseases*, [S.l.], v. 16, n. 1, mar. 2015. ISSN 2309-6535.
- [116] Bouhadajaja.Z. Contribution du suivi thérapeutique dans la prise en charge des malades sous anticoagulants (Acenocoumarol) à l'EHU d'Oran. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du Diplôme d'Etude Médicales Spécialisé en PHARMACOLOGIE. Oran .2013
- [117] Gschwind. L'Etat des lieux et amélioration de la prescription de l'acénocoumarol .Diplôme de Master of Advanced Studies (MAS) en pharmacie hospitalière Genève, 2009
- [118] Chazarda. Ficheura. E, Beuscarta. G, R. Risque hémorragique sous antivitamines K: quelles sont réellement les interactions prioritaires ? Colloque Adelf-Emois. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 64S (2016) S5–S27
- [119] Mahé.I, Duru. G, Lamarque. H, Bergmann. JF, Drouet. L. Use and monitoring of vitamin K antagonists in everyday medical practice. French results of the international ISAM study of patients with non valvular atrial fibrillation. *Presse Med.*, 2006 Dec. 35: p. 1797-803
- [120] Saligari. E. Evaluation d'un programme d'éducation des patients sous antivitamine K. *Annales de Cardiologie et d'Angiologie* 52 (2003) 297–301

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[121] Wallentin. L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*, 2010. 376(9745): p. 975-83

[122] Palareti. G, Legnani. C, Guazzaloca. G, Lelia. V, Cosmi. B, Lunghi Betal. Ad hoc Study group of the Italian federation of anticoagulation clinics. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case control study. *Br J Haematol* 2005; 129:72-8.

[123] Wofford.JL, Wells.MD, Singh.S. Best strategies for patient education about anticoagulation with warfarin: a systematic review. *BMC Health Services Research* 2008; 8:40

[124] Cercle de reflexion de l'industrie pharmaceutique .Les entretiens pharmaceutiques favorisent l'observance des patients sous AVK [En ligne]. Disponible sur <http://lecrip.org/2017/04/20/entretiens-pharmaceutiques-favorisent-lobservance-patients-avk/>. Consulté le 29/05/2017

ANNEXES

Annexe 01:Score HAS-BLED

Lettre	Critère clinique	points	HAS BLED score (total des points)	Nombre de saignements par 100patients/année
H	Hypertension (systolique \geq 160 mm Hg)	1	1	1.13
A (Abnormal)	Anomalie de la fonction rénale (dialyse chronique ou transplantation rénale ou Créatinine plasmatique \geq 200 μ mol/L)	1	2	1.02
	Anomalie de la fonction hépatique hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine $>$ 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT $>$ 3 fois la normale).	1	3	1.88
S(Stroke)	Antécédents d'AVC	1	4	3.74
B (Bleeding)	Antécédents de saignements ou prédisposition (saignement chronique ou saignement ayant requis une hospitalisation ou une transfusion)	1	De 5 à 9	Donnée insuffisantes
L (Labile)	INR labile	1		
E (Eldery)	Age de 65 ans ou plus	1		
D (drugs)	Utilisation concomitante de médicaments (aspirine ou AINS)	1		
	Consommation d'alcool	1		
		9 au maximum		

Annexe 02:Tableau IAM avec AVK.

Substances	Risques	Niveau d'interaction / Recommandations
<p>Acide acétylsalicylique (Aspirine)</p>	<p>Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal. (l'aspirine peut entraîner des lésions digestives susceptibles de saigner) Causes : inhibition de la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X ; augmentation des taux libres circulants d'AVK par défixation protéique. Elle entraîne une inhibition plaquettaire. Une interaction avec un salicylé en application cutanée est à envisager car l'absorption percutanée est réelle.</p>	<p>CONTRE-INDICATION :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à des doses anti-inflammatoires ($\geq 1\text{g/prise}$ et/ou $\geq 3\text{g/jour}$) - à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq 500\text{mg/prise}$ et/ou $<3\text{g/j}$) en cas d'antécédents d'UGD <p>ASSOCIATION DECONSEILLÉE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec des doses antipyrétiques ou antalgiques $\geq 500\text{mg/prise}$ ou $\leq 3\text{g/jour}$ en l'absence d'antécédents d'UGD - avec des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg/jour) en cas d'antécédents d'UGD. Nécessité de réaliser un contrôle le cas échéant (en particulier le temps de saignement) <p>Mesures à prendre :</p> <p>Les risques de l'association aspirine à forte dose et anticoagulant sont disproportionnés par rapport aux bénéfices prévisibles. De plus, la survenue d'hémorragies est non prévisible et non maîtrisable par la surveillance de l'INR.</p> <p>Le mieux est de ne pas réaliser cette association et de choisir des antalgiques ayant un moindre risque d'interactions tels que le paracétamol, la codéine ou la morphine selon l'intensité de la douleur.</p> <p>Associer aspirine à faible dose et AVK n'est justifié que dans des situations bien précises.</p> <p>Dans tous les cas, il est important d'informer les patients, d'autant que l'aspirine est en vente sans prescription.</p>
<p>Miconazole (Daktarin®), Loramyc®) voie générale et gel buccal</p>	<p>Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves (par inhibition du métabolisme des AVK et augmentation de la forme circulante libre)</p>	<p>CONTRE INDICATION</p> <p>Utiliser un autre antimycosique: amphotéricine par exemple.</p>

ANNEXES

<p>Antidépresseur : Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) sous toutes ses formes</p>	<p>Diminution des concentrations plasmatiques de l'AVK en raison de son effet inducteur enzymatique avec risque de baisse d'efficacité voire annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être graves.</p>	<p>CONTRE INDICATION En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant et après l'arrêt du millepertuis.</p>
<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS, déplacement protéique) Les formes topiques ne mettent pas à l'abri des effets indésirables généraux des AINS.</p>	<p>CONTRE-INDICATION : avec la phénylbutazone (retirée du marché en 2011) ASSOCIATION DECONSEILLÉE : avec les autres AINS et notamment le celecoxib qui entraîne une augmentation de l'INR. Si l'association avec un AINS ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique. Mesures à prendre : L'association d'un AINS avec un anticoagulant n'est pas gérable. L'augmentation de l'INR n'est pas un signe d'alerte suffisant lors de l'association avec un AVK car certaines hémorragies surviennent sans augmentation de l'INR. Les lésions digestives sont susceptibles de saigner sans signe d'alerte préalable. Le mieux est d'informer les patients de ne pas réaliser cette association et de choisir des antalgiques ayant un moindre risque d'interactions.</p>
<p>Anti infectieux : Sulfaméthoxazole (contenu dans le Bactrim®)</p>	<p>Augmentation importante de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique</p>	<p>ASSOCIATION DECONSEILLÉE Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR avant et après le traitement et adaptation de la posologie de l'AVK. Pour les patients sous cytotoxiques pour lesquels une anticoagulation est justifiée, il vaut mieux choisir une héparine non fractionnée ou une HBPM plutôt qu'un AVK.</p>
<p>Cytotoxique : fluorouracile et par extrapolation, autres fluoropyrimidine. (capécitabine, fluorouracile, giméracil, otéracil, tegafur)</p>		
<p>Antitussif morphinique : Noscapine</p>		
<p>antithrombotiques défibrotide inhibiteurs de la protéine tyrosine kinase : imatinib...</p>		

ANNEXES

Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) Par voie générale et rectale	Des augmentations ou diminutions de l'INR ont été observées associées à de fortes doses de corticoïdes	PRECAUTIONS D'EMPLOI Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance. Contrôle biologique au 8 ^{ème} jour puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ainsi que la venlafaxine, la duloxétine et le milnacipran	Augmentation du risque hémorragique. Le mécanisme évoqué est un trouble de la fonction plaquettaire induit par l'antidépresseur additionné à l'effet anticoagulant.	PRECAUTIONS D'EMPLOI Surveillance clinique et le cas échéant contrôle plus fréquent de l'INR. Dans certaines observations, des saignements sont survenus sans modification de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.
HBPM et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé)	Augmentation du risque hémorragique.	PRECAUTIONS D'EMPLOI Renforcer la surveillance clinique et, biologique
Certaines prostaglandines : béraprost, epoprosténol, iloprost, tréprostinil	Effet antiagrégant plaquettaire	
Certains produits de contraste radiologiques	Activité anticoagulante	
sucralfate, pansements digestifs, orlistat, cholestyramine	Diminution de l'absorption de l'anticoagulant	PRECAUTIONS D'EMPLOI prendre l'anticoagulant au moins 2 heures avant ou 6 heures après ces médicaments pour minimiser une interaction potentielle
Antifongiques azolés : - Itraconazole - Fluconazole - Econazole - Kétoconazole voriconazole	Augmentation de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique	PRECAUTION D'EMPLOI Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral
Antibiotiques : - Certaines céphalosporines « cefamandole, ceftriaxone, cefoperazone, cefotetan » - Cyclines - Fluoroquinolones	Les mécanismes sont divers et pas toujours bien connus. Sont envisagés : des modifications de l'absorption digestive de l'AVK liées à une modification de la flore intestinale, des déplacements de liaisons aux protéines, un effet	PRECAUTION D'EMPLOI Contrôle plus fréquent et adaptation éventuelle de l'anticoagulant avec tous les antibiotiques, tant il est difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR

ANNEXES

<ul style="list-style-type: none"> - Macrolides sauf la spiramycine - Sulfafurazol - Sulfaméthizol 	<p>propre de l'antibiotique sur la coagulation (pour certains bêtalactamines), une inhibition enzymatique (pour les macrolides)...</p>	
<p>Antiparasitaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - proguanil, -métronidazole 		<p>PRECAUTION D'EMPLOI Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral Pour l'amiodarone, l'équilibration des concentrations plasmatiques se fait sur plusieurs mois.</p>
<p>Antiarythmiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - amiodarone - dronedarone - propafénone - quinidine 	<p>Augmentation de l'effet de l'anti vitamine K et du risque hémorragique</p>	
<p>Hypolipémiant : fibrates, statines, ézetimibe</p>	<p>Augmentation des taux libres circulants par défixation protéique</p>	
<p>Tramadol</p>	<p>Le tramadol est un opioïde qui expose aux saignements</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI Le paracétamol est le médicament antalgique de choix chez les patients sous anticoagulants même si des études ont montré une certaine augmentation du risque hémorragique lors de traitements réguliers de longue durée. La codéine et la morphine sont sans danger de ce point de vue-là.</p>
<p>Paracétamol doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4jours</p>	<p>Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. L'effet anticoagulant est dose-dépendant et ne semble pas être affecté lors d'une prise occasionnelle et/ou de courte durée du paracétamol</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.</p>

ANNEXES

<p>Antiépileptiques inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone, le rufinamide</p> <p>Antibactériens: Rifampicine, rifabutine</p> <p>Antirétroviraux : éfavirenz, etravirine névirapine, inhibiteurs de protéases du VIH boostés par ritonavir ...</p> <p>Vasodilatateur : bosentan</p> <p>Antifongique : la griséofulvine,</p> <p>Immunodépresseurs : mercaptopurine, azathioprine</p> <p>Antiémétique : aprépitant</p> <p>Anti-aromatase : Aminoglutéthimide</p>	<p>Diminution de l'effet AVK par augmentation de son métabolisme hépatique par effet inducteur.</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI en pratique, une surveillance clinique et de l'INR permet d'adapter la dose d'antivitamine K lors de l'introduction d'un médicament diminuant l'effet des antivitamines K et lors de son arrêt qui expose à une surdose. En cas d'association fortuite, mieux vaut ne pas interrompre brutalement sans surveillance le médicament en cause, mais adapter la dose de l'antivitamine K pendant le traitement et 8 jours après son arrêt, en surveillant une éventuelle surdose.</p>
<p>Androgènes enzalutamide</p>	<p>Variation de l'effet anticoagulant avec tendance à l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral par modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation</p>	<p>Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt</p>
<p>Hypouricémiant : Allopurinol colchicine</p> <p>Antihistaminique : cimétidine</p>	<p>Augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique par inhibition enzymatique</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement et 8 jours après son arrêt.</p>

ANNEXES

Antireflux : cisapride	Augmentation de l'effet de l'anti vitamine K et du risque hémorragique	PRECAUTION D'EMPLOI Surveillance clinique et biologique Les patients doivent signaler rapidement tout signe de saignement : l'augmentation du flux menstruel, les saignements vaginaux, les saignements de nez, le saignement des gencives au brossage, les saignements, les ecchymoses, Des urines rouges ou brunes et des selles rouges ou noires. Les apports quotidiens recommandés en matière de vitaminothérapie E sont de 20 mg/j environ soit environ 25 fois la dose à laquelle l'interaction pourrait se produire. Cette interaction devrait concerner au moins les spécialités contenant 500 mg de vitamine E.
Sevrage alcoolique Disulfiram		
Antiparkinsonien antecapone		
Vitamine E (alpha-tocophérol >=500mg/j)		
Hormones thyroïdiennes	les hormones thyroïdiennes peuvent augmenter le catabolisme des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K et augmenter le risque hémorragique	
Sulfamides hypoglycémiant	Variation de l'effet anticoagulant Le mécanisme peut être lié au déplacement des sites de liaison aux protéines plasmatiques. De plus, les anticoagulants de coumarine peuvent provoquer une augmentation des taux sanguins d'hypoglycémiant, éventuellement en inhibant leur métabolisme hépatique.	Non précisé Surveiller l'INR et la glycémie si l'un de ces médicaments est ajouté ou retiré du régime d'un patient. Surveiller les signes d'hypoglycémie (Maux de tête, étourdissements, somnolence, nausées, tremblements, faim, faiblesse ou palpitations) et signaler rapidement tout signe de saignement (douleur, gonflement, maux de tête, étourdissements, une faiblesse, saignements vaginaux, saignements de nez, urines rouges ou brunes, selles rouges ou noires)
Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)	Augmentation de l'effet de l'anti vitamine K et du risque hémorragique Le mécanisme exact est inconnu, mais peut impliquer une inhibition par PPI de CYP450 2C19 et / ou 3A4	Non précisé Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral

ANNEXES

Pilules oestroprogestatives	les œstrogènes peuvent augmenter les taux plasmatiques de certains facteurs de coagulation tels que le fibrinogène, la prothrombine et les facteurs VII et VIII de manière dose-dépendante, ce qui entraîne un risque accru de thromboembolie, d'accident vasculaire cérébral et / ou d'infarctus du myocarde. Le risque peut être encore par le tabagisme et le manque d'exercice	Non précisé L'utilisation de médicaments contenant des œstrogènes devrait être évitée chez les patients recevant un traitement anticoagulant, à moins que les avantages ne dépassent les risques. Une surveillance clinique et biologique étroite est recommandée préconiser une contraception orale progestative
Acide valproïque	Augmentation du risque hémorragique par déplacement des liaisons protéiques par l'acide valproïque, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de médicament anticoagulant	Non précisé Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral

Annexe 03: Lettre au Professeur de cardiologie

Dr BENABED Fatima Zohra

Tlemcen le 04/10/2016

Pharmacienne maitre assistante en pharmacologie

Tel : [REDACTED]

E-mail : f_benabed@live.fr

A monsieur le chef de service de cardiologie

Objet : Encadrement d'un mémoire d'interne « éducation thérapeutique des patients sous
antivitamine K « AVK »

Monsieur le professeur,

Dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie, nous sollicitons votre autorisation afin d'interroger les patients sous AVK se présentant au niveau du service de cardiologie, ainsi que d'avoir accès à leurs dossiers médicaux.

L'objectif principal de cette étude sera de mettre au point un programme standardisé d'éducation thérapeutique des patients AVK. Nous intégrerons dans cette démarche des outils pédagogiques, mis à la disposition des professionnels de santé ainsi que du patient et son entourage.

L'objectif secondaire sera d'évaluer l'impact de notre intervention auprès des patients.

Je vous prie de croire, Monsieur à l'expression de mes sincères salutations.

Annexe 04: Le questionnaire.

— QUESTIONNAIRE—

- Traitement par anti-vitamine K-

I- Partie 1 : Identité du patient.

-Nom :

-Prénom :

-Adresse : Commune : Ville :

-Tel :

-Habitat : -Urbain -Semi-rural -rural

-Age: / / ans

-Sexe: -M -F

-Catégorie socio- professionnelle :

- Retraité , anciennement :

- Fonctionnaire d'état,

- Femme au foyer

- Etudiant

- Ouvrier

- Commerçant

- Chômage

-Autre :

- Niveau d'instruction :

-Sans - Primaire - Moyen - secondaire -Universitaire

- Statut matrimonial :

1-Célibataire 2-Marié(e) 3-Divorcé(e) 4-Veuf (Ve)

II-Partie 2 : Mode de vie du patient

1. Tabac: Non-fumeur, non exposé
 Consommation actuelle : cigarette /jour, depuis : ...
 Consommation antérieure : arrêt depuis :
 Exposition passive

2. Consommation d'alcool : ouiverres/jour
 fois/mois
 Non arrêt :

3. Activité sportive : Régulièrement Parfois Non

4. Quel sport ? :

5. Loisirs : jardinage Bricolage Couture Cuisine Autre

6. niveau de maitrise de l'outil informatique

-très bon -moyen -pas du tout

7. Avez-vous accès à un ordinateur ou un Smartphone
 quotidiennement ?

-Oui Non

8. avez-vous accès à une connexion internet ?

Oui Non

Partie III : Santé perçue

1. Recours à l'automédication -Non -Une fois mois. -Plus d'une fois/mois
 Paracétamol AINS aspirine ATB Autre : ...
2. J'ai recours à la Phytothérapie régulièrement parfois Non
 Plantes ?
3. Je prends des Compléments alimentaires : oui non
 Lesquels.....
4. Handicaps
- Moteur Difficultés pour se déplacer,
 Difficulté à prendre et manipuler,
 Difficulté à effectuer certains gestes
 Autres
- Sensoriel : auditif visuel Gustatif Autres
- Cognitif : Trouble de la mémoire
 Trouble de l'attention,
 Trouble de l'adaptation au changement du langage,
 Difficulté à la résolution des problèmes.
 Autres
5. Qui s'occupe de la thérapeutique ?
Moi-même. Un membre de la famille. Moi et un membre de famille.

PARTIEIV : Santé objective

1. Antécédents médicaux: oui non
 Lesquels ? Anémie AVC HBP Dysthyroïdie Autres
2. Antécédents chirurgicaux oui non
 Lesquels ?
 Date --/--/----
3. Pathologies associées : oui non
 Lesquels ? Diabète Anémie HTA IC Autres
4. Allergies connues :
 Alimentaires non oui Lesquels ?
 Médicamenteuse non oui Lesquels ?.....
 Autres :
5. -Médicaments Co-prescrits : non oui

Quelle spécialité ?	Dosage	Quelle posologie ?	Date début traitement	Durée traitement

6. Données liées au traitement AVK

- 6.1.Indication :
- 6.2.-Date du début de traitement par AVK :
- 6.3.-Durée du traitement :
- 6.4.-Avez-vous déjà ressenti des effets indésirables liés aux AVK ?
 Non Régulièrement rarement autres
- 6.5.lesquels ?
- 6.6.Type de prise en charge :

ANNEXES

		Réponses à l'issue de l'ENTRETIEN n° 1	Réponses à l'issue de l'ENTRETIEN n°2
1. Quel est le nom de votre médicament anticoagulant ? ➡ Confirmer sur dossier	<input type="checkbox"/> Nom de l'AVK <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autre		
2. Que signifie le mot AVK / Comment agit ce médicament ?	<input type="checkbox"/> Contre la vitamine K <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autre		
3. Quel est le rôle de votre traitement anticoagulant ?	<input type="checkbox"/> Fluidifie le sang /Fait circuler le sang <input type="checkbox"/> En relation avec la fonction du cœur <input type="checkbox"/> Améliore la respiration. <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autre		
4. Pourquoi vous a-t-il été prescrit ? ➡ Confirmer renseigner et sur le dossier médical	<input type="checkbox"/> Je porte une prothèse valvulaire. <input type="checkbox"/> J'ai une arythmie. <input type="checkbox"/> J'ai eu une EP. <input type="checkbox"/> J'ai eu un AVC. <input type="checkbox"/> J'ai une TVP. <input type="checkbox"/> J'ai une valvulopathie. <input type="checkbox"/> J'ai subi une opération. <input type="checkbox"/> J'ai un problème cardiaque. <input type="checkbox"/> Je ne sais pas. <input type="checkbox"/> Autre		
5. Quelle est votre posologie actuelle (de la Veil) ? ➡ Confirmer sur le carnet de suivi (si mentionné)	<input type="checkbox"/> Elle est de <input type="checkbox"/> Je ne sais pas. <input type="checkbox"/> Autre		

6. A quel moment de la journée devez-vous prendre votre anticoagulant ?	<input type="checkbox"/> Le matin. <input type="checkbox"/> A midi. <input type="checkbox"/> Le soir. <input type="checkbox"/> A n'importe quel moment de la journée. <input type="checkbox"/> Autre		
7. Devez-vous le prendre tous les jours à la même heure ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Je ne sais pas		
S.P.1.Vous arrive t-il d'oublier la prise de votre médicament ?	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> rarement		
8. Que faites-vous dans ce cas la ?	<input type="checkbox"/> Je prends le comprimé si oublié < à 8 heures et saute la prise si oublié > à 8 heures <input type="checkbox"/> Je passe la prise et reprend-la prochaine à l'heure et à la dose habituelle <input type="checkbox"/> Je prends mon médicament dès que je m'en souviens. <input type="checkbox"/> Je passe la prise et prends la dose en double. <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autres :		
S.P.2Vous arrive t-il de modifier le dosage de votre médicament de votre propre initiative ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		
9. Savez-vous comment est surveillé ce traitement?	<input type="checkbox"/> INR <input type="checkbox"/> TP <input type="checkbox"/> Bilan sanguin <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autre :		
10. Quelle est la valeur de l'INR cible ou intervalle d'INR pour laquelle votre traitement est équilibré ? ➡ Confirmer sur le dossier médical ou carnet de suivi (si mentionné)	<input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 2,5-3,5 <input type="checkbox"/> 3-4,5 <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autre		

ANNEXES

11. Qu'indique une valeur de l'INR trop basse ?	<input type="checkbox"/> Sang trop fluide = risque hémorragie <input type="checkbox"/> Sang trop épais = risque thrombose <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autre :		
12. Qu'indique une valeur d'INR trop haute ?	<input type="checkbox"/> Sang trop fluide = risque hémorragie <input type="checkbox"/> Sang trop épais = risque thrombose <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autre :		
13. Que faites-vous en cas d'INR hors fourchette?	<input type="checkbox"/> Je préviens mon médecin <input type="checkbox"/> Je modifie ma dose. <input type="checkbox"/> Autre :		
14. Quand est ce que cet examen doit être effectué?	<input type="checkbox"/> Selon le calendrier fixé par le médecin <input type="checkbox"/> Au moins 1 fois par mois, lorsque mon traitement est équilibré. <input type="checkbox"/> A l'introduction ou modification du traitement durée <input type="checkbox"/> Je ne sais pas. <input type="checkbox"/> Autre :		
S.P.3. Atteignez-vous tous vos RDV d'examen ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
SP.4. Ou est ce vous avez l'habitude d'effectuer cet examen ?	<input type="checkbox"/> Au même laboratoire privé/ CHU <input type="checkbox"/> Je change de laboratoire d'analyse. <input type="checkbox"/> Autre :		
S.P.5. Informez-vous votre médecin de vos résultats le jour même ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
15. Ce traitement comporte-t-il des risques ?	<input type="checkbox"/> Hémorragie <input type="checkbox"/> Thrombose <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autres		

16. Quels en sont signes d'alerte hémorragique?	<input type="checkbox"/> Hématomes, ecchymoses (bleus). <input type="checkbox"/> Hémorragies gencives, nez, yeux rouges, saignement persistant. <input type="checkbox"/> Sang dans les urines, selles, règles abondantes. <input type="checkbox"/> Fatigue, essoufflements, maux de tête, malaises <input type="checkbox"/> Vomissements sanglants <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autres :		
17. Que faites-vous en cas d'apparition de ces signes ?	<input type="checkbox"/> Je préviens immédiatement mon médecin <input type="checkbox"/> Je pars aux urgences <input type="checkbox"/> Je réalise un bilan TP <input type="checkbox"/> Je ne fais rien <input type="checkbox"/> Autres		
18. Devez-vous suivre un régime particulier par rapport à votre traitement par AVK ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Je ne sais pas		
19. Si oui lequel ?	<input type="checkbox"/> Éviter les excès d'aliments riches en vitamine K / Légumes verts <input type="checkbox"/> suppression des aliments riches en vitamine K / Légumes verts <input type="checkbox"/> alimentation équilibrée <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autre :		
19.a. Citez au moins 2 aliments concernés ?			
20. Nommer les médicaments / produits dont l'association avec votre traitement AVK est contre indiquée ou à risque ?	<input type="checkbox"/> Aspirine <input type="checkbox"/> Miconazole <input type="checkbox"/> Les AINS <input type="checkbox"/> Pamplemousse <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autre		
21. Nommer gestes de soins dont l'association avec votre traitement AVK est à risque ?	<input type="checkbox"/> Injection IM <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Autre		

ANNEXES

22. Existe-t-il des sports ou activités à éviter lors de votre traitement anticoagulant ? 22 a. ; lesquels ?	<input type="checkbox"/> Oui. <input type="checkbox"/> Non.		
23. prévenez-vous les professionnels de santé que vous êtes sous traitement AVK ? Dentiste/pharmacien /médecin/infirmière(e)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
24. jugez-vous utiles de demander avis à votre médecin lors de <ul style="list-style-type: none"> • Automédication • phytothérapie • Opération • Soins dentaires • Soins infirmiers • Kinésithérapie • grossesse ou souhait de grossesse ? 	<input type="checkbox"/> Oui. <input type="checkbox"/> Non.		
25. Jugez-vous suffisante les informations qu'on vous a donné votre pharmacien sur votre traitement ?	<input type="checkbox"/> Oui. <input type="checkbox"/> Non		
26. Jugez-vous suffisante les informations qu'on vous a donné votre médecin sur votre traitement ?	<input type="checkbox"/> Oui. <input type="checkbox"/> Non.		
27. Rencontrez-vous des contraintes avec votre traitement ? 27. a ;Lesquels	<input type="checkbox"/> Oui. <input type="checkbox"/> Non		
28. Votre traitement vous empêche t il de faire de mener une vie normale ?	<input type="checkbox"/> Oui. <input type="checkbox"/> Non.		

Observance du traitement : Test d'évaluation de l'observance de Girerd

	Réponses lors du diagnostic éducatif	Réponses à l'issue de l'entretien n°2
1. Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?		
2. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?		
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?		
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?		
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?		
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?		
TOTAL DES OUI		

Annexe 05: Fiche d'intervention individualisée.

-Fiche d'intervention individualisée-

- Nom et prénom(s) :
- Age :
- Indication :
- Date de début de traitement :

Problématiques	Méthodes	Outils utilisés
Examen biologique de surveillance	Distinguer entre la valeur de « INR » et celle du TP inscrites dans le carnet de suivi	Carnet de suivi
Signes de surdosage	Décrire les signes cliniques	Classeur imagé
Modification du régime alimentaire	Etude de cas	Guide patient

Résumé

Selon l'enquête ENEIS menée en France, les anticoagulants, dont les AVK sont la première classe pharmacologique, arrivent en 2009 au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves. Les patients sous AVK ayant bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique ont un risque quatre fois plus faible de présenter un accident hémorragique et/ou une récurrence thrombotique. Les études menées en Algérie évaluant la connaissance des patients sous AVK, révèlent pourtant leur manque d'information sur le traitement.

Notre objectif était de mettre en place un programme d'éducation thérapeutique des patients sous AVK, comprenant séances d'entretiens, outils à destination des patients et professionnelle de santé impliqués dans leur prise en charge, puis d'évaluer par la suite l'impact de ce programme sur leur connaissance, gestion et observance vis-à-vis du traitement.

Notre étude était monocentrique, prospective, interventionnelle, menée entre octobre 2016 et mai 2017 et incluant 43 patients sous AVK venant consulté au service de cardiologie, d'urgences cardiologiques et du centre de consultation spécialisé du CHU TLEMEN.

Un état des lieux initial a démontré une connaissance et gestion du traitement insuffisante, une instabilité du profil biologique, et a montré les interactions médicamenteuses les plus retrouvées chez nos patients. 3 outils à destination du patient ont été confectionnés dont le carnet d'information et de suivi et le guide du patient ainsi qu'un dépliant à destination des professionnels de santé. Les améliorations suite à l'ETP du score de connaissance des patients et de gestion du traitement par test de Student ($p < 0,05$), et de l'observance par le test de KHI² de Mc Nemar ($p = 0,025 < 0,05$) sont significatives. Le pharmacien apparaît donc comme intervenant indispensable dans l'ETP, son lien avec le prescripteur et le pharmacien de ville dispensateur est un atout majeur pour sécuriser et optimiser la prise en charge des patients sous AVK.

Mots clés : ETP, AVK, outils d'information et de suivi, TTR, score connaissances.

ملخص

وفقا لدراسة ENEIS التي اجريت في فرنسا، تعتبر مضادات التخثر، و من أبرزها مضادات الفيتامين ك اولى الادوية المسؤولة عن اثار جانبية خطيرة في سنة 2009. يقل خطر حدوث نزيف و / أو تكرار الجلطات بأربع مرات لدى المرضى المعالجين بمضادات الفيتامين ك الذين تحصلوا على برنامج للتعليم العلاجي رغم ذلك تشير الدراسات التي تم إجراؤها في الجزائر بهدف تقييم معرفة المرضى حول علاجهم، عن افتقارهم للمعلومات عن العلاج بمضادات الفيتامين ك. هدفنا هو تطوير برنامج للتعليم العلاجي لصالح المرضى المعالجين بمضادات الفيتامين ك، يتضمن هذا البرنامج جلسات تعليمية، أدوات للمرضى واخصائي الصحة، ثم تقييم تأثير هذا البرنامج على معارف المرضى وإدارتهم وامتثالهم للعلاج.

دراستنا احادية المركز، مستقبالية تداخلية، أجريت بين أكتوبر 2016 وماي 2017، وشملت 43 مريضا تحت علاج مضاد الفيتامين ك في مصلحة أمراض القلب، و مصلحة حالات الطوارئ في مستشفى جامعة تلمسان ومركز الاستشارات المتخصصة في تلمسان.

أظهرت دراستنا نقص معارف المرضى حول علاجهم، و قلة استقرارهم البيولوجي، و سلطت الاضواء حول تفاعلات الادوية الاكثر شيوعا مع مضادات الفيتامين ك تم تفعيل 3 أدوات لصالح المريض من ضمنها دفتر للمعلومات و المتابعة و دليل المريض وكذلك منشورا لصالح مختصي الرعاية الصحية.

يظهر تأثير برنامج التعليم العلاجي في تحسن درجة معارف المرضى وإدارتهم للعلاج عبر اختبار Student ($p < 0,05$)، وكذلك في زيادة التزامهم بالعلاج اختبار ($p = 0,025 < 0,05$) KHI² Mc Nemar. وبالتالي يظهر الصيدلي ذو دور رئيسي لا غنى عنه في التعليم العلاجي، ويبدو وصله بالواصل والصيدلي المسؤول عن توزيع الادوية ضروري لتأمين وتحسين إدارة علاج المرضى بمضادات الفيتامين ك

كلمات مفتاحية : برنامج لتعليم العلاجي مضاد الفيتامين ك دفتر المعلومات و المتابعة، TTR، درجة معارف المرضى.

Abstract

According to the ENEIS survey carried out in France, anticoagulants, of which AVK are the first pharmacological class, are in 2009 the leading cause of serious iatrogenic accidents. Patients under AVK who have undergone a therapeutic education program have a four-fold lower risk of hemorrhagic stroke and / or thrombotic recurrence. Studies in Algeria assessing the knowledge of patients under AVK treatment reveal their lack of information.

Our goal was to set up a therapeutic education program for patients under AVK treatment, including interview sessions, tools for patients and healthcare professionals involved in their treatment management and then evaluate the impact of this program on their knowledge, management and adherence to treatment. Our study was mono-centric, prospective, and interventional, conducted between October 2016 and May 2017 and included 43 patients under AVK consulting in the department of cardiology, cardiological emergencies and the specialized consulting clinic of CHU TLEMEN.

An initial inventory showed insufficient knowledge and management of the treatment, instability of the biological profile, and showed the most found drug's interactions for our patients. 3 tools for the patient were made, including the information and Follow-up handbook and the patient guide as well as a guide for healthcare professionals. Improvements after PTE in the patient knowledge score and management score is significant according to Student test ($p < 0,05$), also compliance improvement is significant with the Mc Nemar KHI² test ($p = 0,025 < 0,05$). The pharmacist appears to be an indispensable participant in the PTE, his relationship with the prescriber and the dispensing city pharmacist is a major asset to secure and optimize the care of patients under AVK.

Keywords: PTE, VKA, information and flowed-up handbook, TTR, knowledge score.