



Année : 2020

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Thèse N° : 77

LES AVK : PLACE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2020

PAR :

Madame Yasmine EL YOUSOUFI

Née le 11 Mars 1996 à Tanger

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Anti vitamines K - Coagulation - INR - Éducation thérapeutique

Membres du Jury :

Monsieur Soufiane DERRAJI

Professeur de Pharmacie clinique

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Madame Samira SERRAGUI

Professeur de Pharmacologie

Madame Aicha CHAIBI

Professeur de Pharmacie Clinique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION:

Doyen Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURSMEDECINS ET PHARMA CIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie <u>Di r. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL
Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELIAT Nadia

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la
FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. I.AHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI Chafiq
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar.-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. IAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL AIAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALIADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *

Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad.
Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation

Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUI.AADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACH Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Ota-Rhine-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardia-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

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

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELIAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia

Chirurgie · Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Di recteur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo- Phtisiologie

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

Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa **
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Di recteur Hôp. des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

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

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

Octobre 2010

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

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUEWAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie

Pr.AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BEIAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSghIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr.CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr.EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr.EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr.EL JAoudI Rachid *	Toxicologie
Pr. ELKABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr.EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr.FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr.KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr.KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr.MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i><u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u></i>
Pr.RATBI Ilham	Génétique
Pr.RAHMANI Mounia	Neurologie

Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

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

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELIAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. ELMARJANY Mohammed*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. IAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAIDRISSI Karim*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa
PROFESSEURSAGREGES:

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. ELASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie

Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. AIAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



Dédicaces



A l'âme de mon père

Je te dédie ce travail, tu nous as quittés trop tôt mais tu vis en nous.

A ma mère

Merci pour tes encouragements dans tous les instants et pour ton soutien matériel tout au long de mon cursus et de ma vie, je ne saurais jamais te remercier assez. Sans toi, rien de tout ce travail ne serait accompli. Je t'aime.

A ma petite sœur, et mon petit frère

Ce travail vous est dédié, à vous, ma petite famille qui m'a tant soutenue et accompagnée moralement mais aussi qui m'a inspirée d'être ce que je suis maintenant.

A ma tante, Docteur Mina Mohamadina

Merci pour tous les efforts que tu fais pour nous, tu as toujours été mon inspiration par ta gentillesse, ta bonté et ton jeune esprit. Toujours présente à nos côtés, à nous motiver pour ne jamais baisser les bras et pour donner le meilleur de nous-même. Je te dédie cette thèse, c'est un clin d'œil, puisque après 36 ans exactement, c'est ta nièce qui t'a tant admiré qui sera diplômée de la même faculté où tu as étudié.

A toutes mes tantes chéries Souad, Fatima, Asmaa et mes cousins

Merci pour tous vos encouragements, votre aide et toute l'affection que vous m'avez procuré.

A ma cousine Zineb

Merci d'avoir été là pour moi aux moments des difficultés, tu es la grande sœur que je n'ai jamais eue.

A mes amies rencontrées durant ces années d'études

Ce fut un plaisir de partager ces quatre années de bons souvenirs et de fous rires à vos côtés, merci d'avoir toujours été là pour moi dans toutes ces périodes de confusions et de révisions extrêmes.

A moi-même

Je me remercie d'avoir cru en moi. Je me remercie d'avoir accompli tout ce dur travail, de n'avoir pris aucun jour de congé, de n'avoir jamais laissé tomber, et d'avoir été toujours là à donner plus que je ne reçois.



Remerciements



A notre maitre et président de thèse

Mr : DERRAJI Soufiane

Professeur de Pharmacie clinique

Nous sommes très reconnaissants et honorés de vous avoir comme président de jury de notre thèse.

Nous sommes très heureux d'avoir reçu votre accord, et espérons que ce travail, soit, une occasion pour nous d'exprimer notre reconnaissance et respect envers vous.

A notre maitre et rapporteur de thèse

Mr : BOUSLIMANE Yassir

Professeur de Toxicologie

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

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

Je vous prie d'accepter, cher professeur, à travers ce travail, l'expression de mes plus profonds respects.

A notre maitre et juge de thèse

Mr : BOUATIA Mustapha

Professeur de chimie analytique

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

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

A notre maitre et juge de thèse

Mme : SERRAGUI Samira

Professeur de pharmacologie

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

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

*Je tiens à exprimer ma gratitude aux enseignants chercheurs pour tous leurs
efforts et leur qualité d'enseignement.*

A notre maitre et juge de thèse

Mme : CHAIBI Aicha

Professeur de pharmacie clinique

*Ça me fait un énorme plaisir de vous avoir parmi le jury. Je tiens à exprimer
ma reconnaissance pour avoir gentiment accepté d'examiner ce travail.*



Liste des abréviations



ACFA	: Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
AINS	: Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché.
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
AOD	: Anticoagulants Oraux Directs.
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral.
AVK	: Antivitamine K
C.R.E.A.T.I.F	: Centre de référence et d'éducation des anti thrombotiques d'île de France
CAC	: Les cliniques d'anticoagulants
CAPM	: Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc
CCP	: Concentré de complexe prothrombinique
CESPHARM	: Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française.
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CYP 3A4	: Cytochrome P 3A4.
DMP	: Direction du Médicament et de la Pharmacie
DP	: Le dossier pharmaceutique
EP	: Embolie pulmonaire
ETP	: Education Thérapeutique du Patient
FA	: Fibrillation Auriculaire
FII	: Prothrombine
FIX	: Antihémophilique B
FT	: Facteur tissulaire
FV	: Proaccélélerine

FVII	: Proconvertine
FX	: Stuart
GP Ib	: Glycoprotéines Ib
HAS	: Haute autorité de santé
HBPM	: Héparine de Bas Poids Moléculaire.
HTA	: Hypertension Artérielle
INR	: International Normalized Ratio
ISI	: Indice de sensibilité international
ISMAAP	: l'International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse
NFS	: Numération formule sanguine
SFPC	: Société Française de pharmacie clinique
TCA	: Temps de céphaline activée
TP	: Taux de Prothrombine
TQ	: Temps de Quick
TTR	: Time in therapeutic Range
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VWF	: Facteur Willebrand



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1: La coagulation in vivo	7
Figure 2: Les inhibiteurs de la coagulation.	8
Figure 3: Cycle de la vitamine K et principe du mode d'action des antivitamines K	11
Figure 4: Structure chimique de la fluindione.....	15
Figure 5: Structure chimique de l'acénocoumarol.....	16
Figure 6: Structure chimique de la warfarine.....	16
Figure 7: Compétition de deux médicaments lors de la fixation aux protéines plasmatiques.	26
Figure 8: le relai Héparine-AVK.....	34
Figure 9: le relai AVK – Héparine.	35
Figure 10: le relai AVK - AOD.....	35
Figure 11: Fiche d'information sur les AVK.....	47
Figure 12: Fiche d'information sur les règles d'automédication.....	49
Figure 13: Fiche d'information sur quelques moyens de protections autour des travaux manuels.....	51
Figure 14 : Fiche d'information sur les précautions lors des déplacements	53
Figure 15: Fiche d'information sur les signes de surdosages.	54
Figure 16: Appareil d'auto mesure Coaguchek XS.	58
Figure 17: Photo de couverture d'un carnet d'information et de suivi d'un traitement par AVK.	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: facteurs de la coagulation.	6
Tableau 2:Caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.	14
Tableau 3: les anti vitamine K disponibles au Maroc et en France.....	17
Tableau 4: Les différentes indications et leurs durées de traitement.	18
Tableau 5: Aliments contenant de la vitamine K.	29
Tableau 6: Valeur de l'INR cible en fonction du type de prothèse et des facteurs de risque. ..	32
Tableau 7: Informations générales concernant le patient.	78
Tableau 8: Questionnaire sur le principe du traitement.	81
Tableau 9: Questionnaire sur les connaissances du patient sur la surveillance de son traitement.....	82
Tableau 10: Questionnaire des connaissances du patient sur l'usage d'autres médicaments. ..	83
Tableau 11: Questionnaire des connaissances des patients sur l'alimentation et leur vie quotidienne.	84
Tableau 12: Questionnaire sur la surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée.	85
Tableau 13: Questionnaire sur les connaissances des patients à propos des professionnels de santé.....	87
Tableau 14: Questionnaire sur la bonne compréhension des informations échangées.	87
Tableau 15: Conclusion pour le pharmacien.	88



Sommaire



Introduction	1
Partie I : les anti vitamines K.....	3
I. Physiologie de l'hémostase	4
1. L'hémostase primaire.....	4
2. La coagulation.....	5
2.1. Processus de coagulation.....	5
2.2. Régulation de la coagulation :	8
2.3. La fibrinolyse :	9
II. Historique des AVK.....	10
III. Mécanisme d'action.....	11
1. La vitamine K	11
2. Les anti vitamines K :	12
IV. Pharmacocinétique	13
1.1. Absorption	13
1.2. Distribution.....	13
1.3. Métabolisme :	14
1.4. Elimination :	15
V. Présentation des spécialités :	15
1. Les dérivés de l'indanedione	15
2. Les dérivés coumariniques.....	16
VI. Indication :.....	17
VII. Contre-indications :	20
1. Contre-indications absolues :	20
2. Contre-indications relatives :	20
3. Précautions d'emplois :	21
VIII. Grossesse et Allaitement :	21
1. Grossesse :	21
2. Allaitement :.....	22
IX. Interactions médicamenteuses :	23
1. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique :	23

1.1. Les interactions contre-indiquées :.....	23
1.2. Les interactions déconseillées :.....	24
1.3. Les précautions d'emplois :.....	24
1.4. À prendre en compte :.....	25
2. Interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique :.....	25
2.1. Au niveau de l'absorption :.....	25
2.2. Au niveau de la distribution :.....	25
2.3. Au niveau du métabolisme :.....	27
3. Le cas particulier des antibiotiques.....	28
4. Le cas des anti-cancéreux :.....	28
X. AVK et aliments :.....	29
XI. Surveillance biologique :.....	30
1. Principe :.....	30
2. Paramètres à surveiller :.....	30
3. Zones thérapeutiques optimales :.....	31
4. Rythme des contrôles :.....	33
XII. Stratégies thérapeutiques :.....	33
1. Différents relais aux avk :.....	33
1.1. Relai héparines vers AVK :.....	34
1.2. Relai AVK vers héparines :.....	34
1.3. AVK vers AOD (Anticoagulants oraux directs) :.....	35
1.4. AOD vers AVK :.....	36
2. Conduites à tenir lors de situations particulières, recommandation de l'HAS.....	36
2.1. Conduite à tenir lors d'un surdosage asymptomatique/sous-dosage.....	36
2.2. Conduite à tenir en cas d'hémorragies et de traumatismes :.....	37
2.3. Conduite à tenir en cas de chirurgie et d'actes invasifs :.....	38
2.4. Conduite à tenir en cas d'acte non programmé :.....	39
XIII. Iatrogénie liée aux avk :.....	39
1. Définition d'iatrogénie :.....	39
2. Effets indésirables des différents AVK :.....	40

2.1. Les affections vasculaires :	40
2.2. Affections du système immunitaire :	41
2.3. Atteintes gastro-intestinales :	41
2.4. Affections musculo-squelettiques et systémiques :	41
2.5. Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :	41
3. Eléments permettant d'expliquer cette iatrogénie :	42
3.1. Les états physiopathologiques :	42
3.1.1. Age et sexe :	42
3.1.2. Grossesse et Allaitement :	42
3.1.3. Indice de masse corporelle :	42
3.1.4. Les pathologies :	42
3.1.5. La génétique :	43
XIV. Pharmacovigilance :	43
Partie II : Actions mises en place dans la prise en charge des patients sous antivitamines	
K en officine :	45
I. Rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation :	46
1. Les conseils et les informations nécessaires pour un bon usage des AVK.....	46
1.1. Renseignement du patient sur son traitement.....	46
1.2. Conseils sur l'automédication	48
1.3. Conseils hygiéno-diététiques	49
1.4. Conseils concernant le voyage	52
1.5. Moyens d'aide pour une bonne adhésion thérapeutique :	54
2. Moyens de prévention de l'iatrogénie liée aux AVK :	56
2.1. Le dossier pharmaceutique :	56
2.2. Les dispositifs d'auto surveillance :	57
2.2.1. La situation au monde :	57
2.2.2. Présentation des dispositifs :	58
2.2.3. Destinés pour quels types de patients :	59
2.2.4. Disponibilité des dispositifs :	60
2.2.5. Avantages et limites de l'automesure :	61

2.3. Les organismes participants :	63
2.4. Les cliniques d'anticoagulants (CAC) et les autres réseaux utiles :.....	63
2.5. Le carnet de suivi du traitement par AVK	65
II. L'accompagnement du pharmacien d'officine des patients sous AVK à l'étranger :	67
1. Education thérapeutique du patient (ETP) :.....	67
1.1. Historique :	67
1.2. Définition :	67
1.3. Fonctionnement :.....	68
1.4. Différenciation entre information et éducation :	68
1.5. Pour quels types de patients est destinés l'ET ?.....	68
1.6. Les acquis nécessaires aux professionnels de santé :.....	69
1.7. La pratique de l'éducation thérapeutique des patients traités par antivitamine K : 70	
1.8. État d'avancement de la recherche : efficacité de l'ETP, enjeux et contraintes : ..	71
2. Entretien pharmaceutique :	73
2.1. Présentation :	73
2.2. Pour quels types de patients ?	74
2.3. Objectifs :	74
2.4. Différence entre entretien pharmaceutique et éducation thérapeutique (ETP) :	75
2.5. Outils :.....	75
2.6. Rôle du pharmacien d'officine lors des entretiens :.....	76
2.7. Déroulement de l'entretien :.....	77
2.8. Les contraintes :	89
3. L'action du pharmacien lors de son suivi de patients sous AVK :	91
4. Suivi des patients traités par AVK : exemple du Canada et du Royaume unis:	93
Conclusion.....	96
.....	96
Résumés.....	98
Référence.....	102



Introduction



Les anti vitamines K, plus communément appelés AVK, forment une classe d'anticoagulants, utilisés dans la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques telles que les cardiopathies emboligènes, les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires.

Les récides de mortalité des accidents emboliques ainsi que des thromboses veineuses et artérielles ont été réduite par ces médicaments. Depuis plusieurs années, ce traitement a été utilisé comme molécules de référence pour l'anticoagulation au long cours. En 2017, il a été estimé que plus de 1% de la population française recevait ce traitement, soit 600 000 patients.

« 1 »

Toutefois ce sont des médicaments qui font actuellement l'objet d'attention des scientifiques, puisque tout patient sous un traitement AVK est soumis au risque hémorragique et thrombotique, car son traitement possède une marge thérapeutique étroite. Leur mauvaise utilisation est responsable d'un grand nombre d'hospitalisation annuelle pour accident iatrogène. Ce sont des molécules qu'on peut considérer imprévisibles vu leurs réponses pharmacocinétique et pharmacodynamique liés aux facteurs génétiques, pathologiques, physiologiques et environnementaux sans oublier les interactions médicamenteuses et alimentaires. Certes plusieurs nouvelles molécules ont vu le jour, présentant moins d'effets indésirables, mais à l'heure actuelle, les AVK restent le traitement de référence dans l'anticoagulation au long cours. Dans l'attente de la publication des études sur les nouvelles molécules qui pourrait devenir les anticoagulants du futur, l'utilisation correcte des médicaments déjà existants est toujours efficace et de grande actualité et prouve la vigilance de plusieurs professionnels de santé. Il serait donc, judicieux de se focaliser sur le développement d'outils pour une optimisation et une garantie de la sécurité de la prise de ces médicaments.

Le but de ce travail est de replacer les AVK dans leur contexte d'utilisation, en démontrant des données générales sur leurs fonctionnements, le grand impact de leur iatrogénie, les moyens de surveillance qui permettent l'amélioration et le maintien de la qualité du patient, l'accompagnement du patient par son pharmacien, l'apport de l'éducation thérapeutique des patients dans l'amélioration de la prise en charge globale.



Partie I :
les anti vitamines K



I. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase constitue l'ensemble des mécanismes physiologiques qui permettent l'arrêt des hémorragies et l'éviction des thromboses.

Elle est le résultat de 3 étapes qui sont dépendantes l'une de l'autre :

- L'hémostase primaire
- La coagulation
- La fibrinolyse

1. L'hémostase primaire

Constituant la première phase, l'hémostase primaire, a pour rôle de générer un thrombus blanc qui est le résultat des interactions entre les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur Willebrand (VWF).

Dans un premier temps, on a une **vasoconstriction** qui favorise le processus de l'hémostase primaire.

Ensuite se produit l'**adhésion plaquettaire**, induite par la rencontre de la structure sous-endothéliale hautement thrombogène qui est mise à nue par la brèche vasculaire, et les plaquettes, grâce au facteur Willebrand (vWF) qui permet de créer une fixation entre les glycoprotéines Ib (GP Ib) plaquettaires et le sous endothélium.

Et pour terminer cette première phase, l'**agrégation plaquettaire**, qui s'ensuit de l'activation plaquettaire, consistant à une modification conformationnelle des récepteurs GP IIb IIIa, ce qui permet la fixation du fibrinogène en présence de calcium.

Les plaquettes s'agrègent entre elles dû au pont constitué par le fibrinogène circulant et les récepteurs, ce qui entraîne la création d'un thrombus blanc, appelé également « clou plaquettaire ». « 2 »

2. La coagulation

La coagulation est le processus par lequel se transforme le fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble qui va permettre de consolider le clou plaquettaire fragile obtenue par l'hémostase.

2.1. Processus de coagulation

La coagulation se passe au niveau des plaquettes, dont la surface fait exposition à des phospholipides anioniques sur lesquels les facteurs de la coagulation vont pouvoir se fixer.

La majorité des facteurs sont synthétisés au niveau du foie par l'hépatocyte, ils sont soit sous leurs formes actives ou non actives avec laquelle ils circulent jusqu'à leur activation (dans l'activation de la coagulation).

L'activation des facteurs FII, FVII, FX et FIX connus aussi par leur nom PPSB dû à leurs initiales prothrombine, proconvertine, stuart et antihémophilique B, ainsi que deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation (protéines C et S) nécessite la vitamine K, puisqu'ils feront l'objet d'une gamma-carboxylation au niveau de l'hépatocyte qui ne sera possible qu'en présence de vitamine K comme cofacteur à la carboxylase. « 3 »

Tableau 1: facteurs de la coagulation. « 2 »

Facteur	Nom	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendance
Facteurs de la coagulation				
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccélérine	Cofacteur	Foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur antihémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur antihémophilique B	Zymogène	Foie	+
X	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	+
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Facteur Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
	Facteur tissulaire	Récepteur VIIa	Multicellulaire	
	Facteurs inhibiteurs			
	Antithrombine	Inhibiteur	Foie	
	Protéine C	Zymogène	Foie	+
	Protéine S	Cofacteur	Foie	+
	Thrombomoduline	Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

Il existe deux voies d'activation de la coagulation, qui ne sont pas respectées par la coagulation in vivo :

1. la voie extrinsèque (ou exogène)

La présence d'un facteur tissulaire est nécessaire pour que cette voie soit activée, ce facteur qui est une glycoprotéine transmembranaire apparaît lors d'une lésion endothéliale.

2. la voie intrinsèque (ou endogène)

Elle est activée par une surface mouillable, et nécessite la présence d'un ensemble d'éléments, dans le plasma, essentiel à la coagulation.

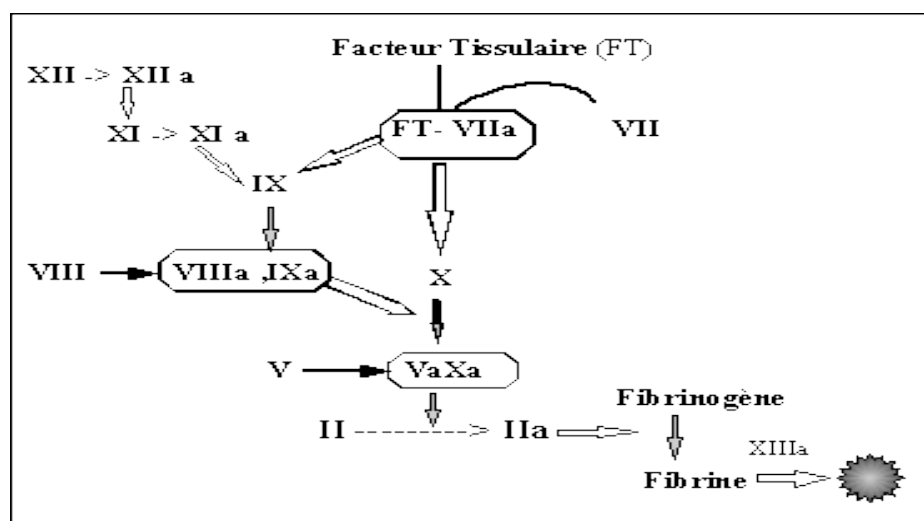


Figure 1: La coagulation in vivo. « 4 »

L'élément qui déclenche la coagulation in vivo est la génération à la surface des cellules lors d'une lésion d'une glycoprotéine transmembranaire, appelée "facteur tissulaire" (FT).

- Les cellules qui sont en contact avec le flux sanguin comme: (Les monocytes et les cellules endothéliales), ne manifestent pas de FT sauf quand ils sont activés.
- Les cellules qui ne sont pas en contact avec le flux sanguin comme (myocytes, fibroblastes, cellules mésenchymateuses), manifestent le FT de manière permanente.

L'activation du Facteur VIIa est induite par la fixation du FT au facteur VII pour former le complexe (FT-VIIa). Ce complexe sera l'initiateur de la coagulation.

Selon la présence et l'importance du FT, on aura une possibilité de deux voies d'activations :

- Si la présence du FT est en excès : le complexe formé (FT-VIIa) va directement activer le Stuart (FX).

- Si la présence du FT est en faible quantité : le complexe formé [FT-VIIa] active alors le facteur anti-hémophilique B (FIX). Ce dernier activé et son cofacteur, ainsi que le facteur VIII activé en (FVIIIa), des ions calcium et des phospholipides, vont donner lieu à la transformation du facteur X (FX) en (FXa) facteur X activé.

Après la formation du FXa, on aura la formation du complexe prothrombinase sous l'action du facteur V qui sera activé en(FVa), et du calcium et des phospholipides. Ce complexe activera par la suite (FII) la prothrombine en (FIIa) thrombine qui va permettre au fibrinogène de se transformer en fibrine.

2.2. Régulation de la coagulation :

La coagulation est régulée par trois inhibiteurs spécifiques qui vont empêcher une extension dangereuse du processus. « 4 »

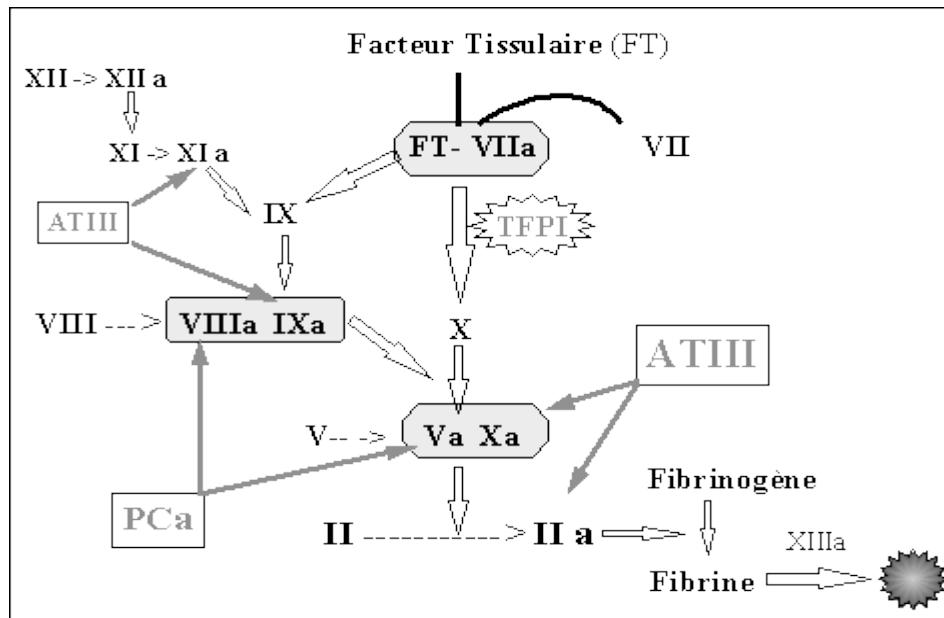


Figure 2: Les inhibiteurs de la coagulation. « 4 »

a- Le système de l'antithrombine :

L'antithrombine inhibe la thrombine (Facteur II activé), le facteur X activé, et en partie le facteur XI activé et IX activé. L'héparine qui est un anticoagulant augmente son action d'une manière très importante.

b- Le système Protéine C-Protéine S :

La protéine C est activée en protéine C activée (PCa) lorsque la thrombine est fixée sur un récepteur la thrombomoduline. La PCa inhibe les facteurs Va et VIIIa. Avec l'aide de la protéine S circulant dans le sang qui va permettre d'augmenter d'avantage son action.

Les sujets qui présentent un déficit en ces protéines sont à risque de thromboses veineuses.

c- Le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) :

Le complexe (FT-VIIa) permet d'inhiber avec le TFPI l'activation du facteur X.

2.3. La fibrinolyse :

La fibrinolyse constitue la dernière phase de l'hémostase. Elle permet de détruire le caillot de fibrine. Ce caillot est dégradé par une enzyme protéolytique appelé plasmine qui provient d'une substance dite plasminogène qui est synthétisée dans le foie et qui circule dans le plasma sous forme inactive. Ce processus est régulé ce qui va permettre un maintien de l'équilibre physiologique. « 4 »

Il existe deux voies d'activation du plasminogène en plasmine :

-Par une substance t-PA appelée également activateur tissulaire du plasminogène, synthétisée par la cellule endothéliale.

-Par la pro-urokinase (u-PA) qui s'active en urokinase lorsqu'elle rentre en contact avec le caillot de fibrine.

Une fois le caillot dégradé, on a la production de fragments PDF : produit de dégradation de la fibrine.

II. Historique des AVK

La découverte de la vitamine K et des Anti vitamines K :

La découverte des anti vitamines K est « hasardeuse », elle s'est passée en deux temps historique. Le premier temps fut en 1920, lorsqu'une hémorragie a été remarquée aux Etats unis et au Canada après qu'un troupeau de bétail ait consommé une plante appelée « trèfle doux ».

Après cet incident, de nombreuses études avaient démontré la composition de cette plante qui entraînait des hémorragies. C'était le *dicoumarol* ou la *bishydroxycoumarine*, qui a été ensuite utilisé comme raticide en provoquant des hémorragies chez les rongeurs.

La deuxième découverte fut en 1930, lorsqu'un biochimiste danois Carl Peter Hendrik Dam pratiqua une expérience sur des poulets concernant la synthèse du cholestérol. En les privant totalement de lipides, il a remarqué une maladie hémorragique, qui lui a permis de constater qu'il existe un facteur responsable de ce phénomène.

Ce n'est qu'en 1936 que la substance fut isolée, à partir d'une plante « la luzerne », et fut nommée la vitamine K, le K provient du mot allemand « Koagulation », afin de montrer son rôle important dans la coagulation.

En 1941, la formule chimique du *dicoumarol* a été découverte par un chercheur américain.

Par la suite, ils ont établi une comparaison avec la structure de la vitamine K, et ils conclurent qu'elle en était très proche.

Une question se posait : est-ce que le *dicoumarol* qui a une structure proche de la vitamine K, pouvait être considéré comme anti vitamine K ?

Des expériences ont été mise en œuvre pour montrer l'action du dicoumarol, qui consistait en la baisse de quatre facteurs de la coagulation, ainsi que l'antagonisme vitamine K et anti vitamine K, ce qui va permettre de l'utiliser en thérapeutique comme un agent anticoagulant.

Ils seront utilisés dans les maladies thromboemboliques, avec une administration par voie orale, et permettront de sauver à ce jour, plusieurs vies humaines. « 5 » « 6 »

III. Mécanisme d'action

1. La vitamine K

La vitamine K existe sous 3 formes : la vitamine K1 (phylloquinone), qui est d'origine végétale se trouvant dans les légumes verts, la vitamine K2 (ménaquinone), d'origine bactérienne et donc produite par la flore intestinale, cette source endogène pourrait assurer de 10 à 100 % des besoins chez l'adulte. « 7 » L'absorption de cette dernière dépend de la concentration en sels biliaire et d'une bonne fonction pancréatique. « 9 » la troisième forme est la forme synthétique, la vitamine K3 ou la ménadione, prise sous forme de médicaments, une fois introduite dans le corps, elle est convertie en vitamine K2, et présente une activité biologique 2 fois supérieure à la vitamine K2 et K1.

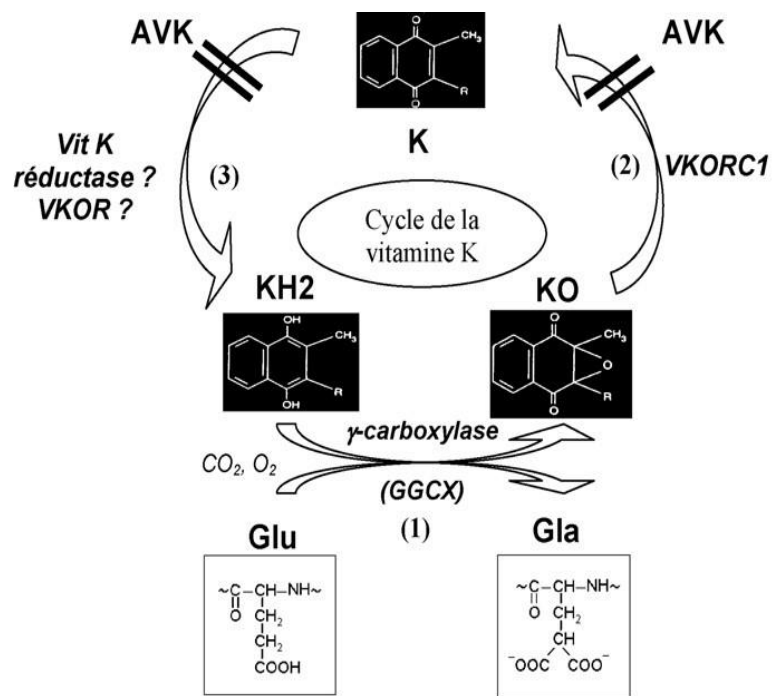


Figure 3: Cycle de la vitamine K et principe du mode d'action des antivitamines K. « 8 »

Forme quinone (K), forme hydroquinone (KH2), forme époxyde (KO), facteurs vitamine K dépendants sous forme immature (Glu), facteurs vitamine K dépendant sous forme mature (Gla), -glutamylcarboxylase (GGCX).

- (1) gamma-carboxylation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants par GGCX avec formation de vitamine K époxyde.
- (2) Réduction de la vitamine K époxyde en quinone catalysée par VKORC1 et inhibée par les AVK.
- (3) Régénération de la vitamine K quinone en hydroquinone par une (des) enzyme(s) impliquée(s) non identifiée(s) ; étape inhibée par les AVK.

La vitamine K permet la carboxylation des résidus glutamates de certaines protéines, (prothrombine, proconvertine, stuart et antihémophilique B) ou (Facteur II, VII, X, et IX), et deux inhibiteurs (protéines C et S) en gamma-carboxyglutamate (Gla) au niveau du foie, sous l'action d'une carboxylase, dont la vitamine K sous sa forme réduite est son cofacteur. Sans cette carboxylation, ces protéines de la coagulation sont inactives. Ces résidus sous leur forme carboxylés vont pouvoir fixer chacun un ion Ca^{2+} , ce qui va les rendre fonctionnels et c'est ce qui permettra des interactions avec les phospholipides. « 9 »

Cette réaction se fait en présence de dioxyde, d'oxygène, et de vitamine K réduite (KH₂).

Lors de cette réaction, la vitamine K sera oxydée. La régénération de cette dernière sera nécessaire pour la poursuite de cette réaction, elle sera maintenue grâce à une sous unité du complexe 1 de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) qui va régénérer la vitamine K sous forme quinone, puis après en forme hydroquinone (KH₂) par des enzymes non identifiés. « 11 »

2. Les anti vitamines K :

Les précurseurs hépatiques inactifs sont transformés en facteurs activables, grâce à la carboxylase et la fixation des groupements carboxyliques. Cette transformation appelée gamma-carboxylation, leur permet, avec l'aide d'ions calcium, des interactions avec les phospholipides, et ainsi subir une transformation conformationnel qui est l'origine de leur activation, ainsi de leur activité coagulante. « 10 »

Les anti vitamines K produisent leur effet anticoagulant en interférant avec l'inter conversion cyclique de la vitamine K et l'époxyde de vitamine K, grâce à une compétition sur les sites d'activation de l'enzyme époxyde réductase. Le résultat de cette compétition est une

inhibition de cet enzyme qui bloque la gamma carboxylation et le cycle de la vitamine K. De ce fait, les AVK n'inhibent pas la synthèse des facteurs de la coagulation mais permettent de chuter la concentration de facteurs activés. « 8 »

Cette inhibition exprime l'action anticoagulante de l'AVK.

L'action anticoagulante de l'AVK, n'apparaît pas directement sur le patient, elle nécessite un temps de latence de deux à cinq jours, ce qui montre que ce ne sont pas des médicaments d'urgence, mais plutôt comme relais à d'autres traitements hépariniques.

Les AVK ont aussi un effet procoagulant parce qu'ils inhibent la synthèse aussi des protéines C et S, qui sont des inhibiteurs de la coagulation. La protéine C a pour cofacteur la protéine S, et c'est une protéine qui est activée par la thrombine. Mais puisque l'activité des facteurs procoagulant qui sont (II, VII, IX et X) est quantitativement plus forte des protéines C et S, alors l'effet global est anticoagulant. « 8 »

C'est pourquoi, il peut exister un amalgame au niveau du terme utilisé antivitamine K, et leur mécanisme d'action.

IV. Pharmacocinétique

1.1. Absorption

Les anti vitamines K sont des molécules liposolubles, tout comme la vitamine K. ils sont rapidement absorbés par le tube digestifs (3 à 6 heures), et l'absorption est presque intégrale. « 8 »

1.2. Distribution

Bien qu'ils présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques, spécialement à l'albumine (95%), leur biodisponibilité est excellente du fait de leur importante liposolubilité.

Cette fraction circulante dans le plasma liée à l'albumine est pharmacologiquement inactive, et elle est réversible, par contre les 5% constitueront la forme libre qui sera active et métabolisée. Toute action médicamenteuse qui pourrait modifier de 1 à 2% cette liaison protéique, pourrait modifier 50 à 100 % la forme libre, d'où le risque hémorragique. « 11 »

1.3. Métabolisme :

Le métabolisme des AVK se fait au niveau hépatique, par des cytochromes P450 (CYP), principalement par le CYP2C9 qui active la réaction de la mono oxygénation.

La warfarine est l'AVK le plus couramment utilisé en usage clinique. Il s'agit d'un mélange racémique de deux isomères optiquement actifs, les énantiomères R et S. Ces deux énantiomères sont métaboliquement transformés par différentes voies. L'énantiomère S de la warfarine (2.7 à 3.8 fois plus puissant que l'énantiomère R) est métabolisé principalement par l'enzyme CYP2C9 du système du cytochrome P450. L'énantiomère le moins puissant est métabolisé par deux cytochromes enzymes 1A2 et 3A4. « 8 »

L'acénocoumarol est, lui aussi, sous forme d'un mélange racémique de deux énantiomères R et S. le métabolisme de l'énantiomère est fait par le CYP (3A4, 2C19, 1A2), en revanche l'énantiomère S est métabolisé par le CYP2C9.

Tableau 2:Caractéristiques pharmacocinétiques des AVK. « 12»

	AVK	Nom commercial	Liaison protéique	Demi-vie plasmatique	Durée d'action
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Préviscan 20mg	95 %	30 h	48 h
Dérivés coumarinique	Acénocoumarol Warfarine	Sintrom 4mg	97 %	8-9 h	24 h
		Mini-sintrom 1mg			
		Coumadine 2 et 5mg	97 %	35-45 h	96-120 h

1.4. Elimination :

Leur élimination est par voie biliaire ou urinaire, cette dernière est sous forme de métabolites hydroxylés inactifs et de produit pur. « 8 »

V. Présentation des spécialités :

De manière général, on compte deux types d'antivitamines K, les dérivés de l'indanedione (la fluindione), et les dérivés coumariniques (l'acénocoumarol et la warfarine).

En France, ces deux types d'antivitamines K sont commercialisés sous forme orale, avec de différents dosages. « 12 »

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

1. Les dérivés de l'indanedione sont la (fluindione).

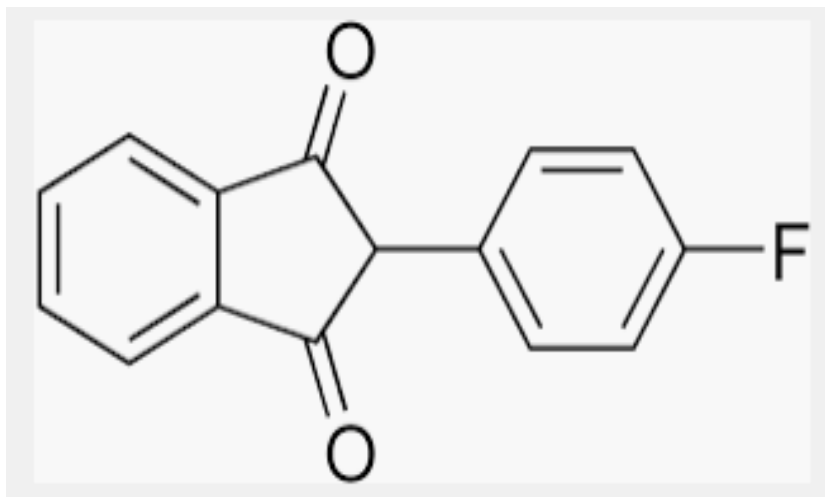


Figure 4: Structure chimique de la fluindione.

2. Les dérivés coumariniques sont (l'acénocoumarol et la warfarine).

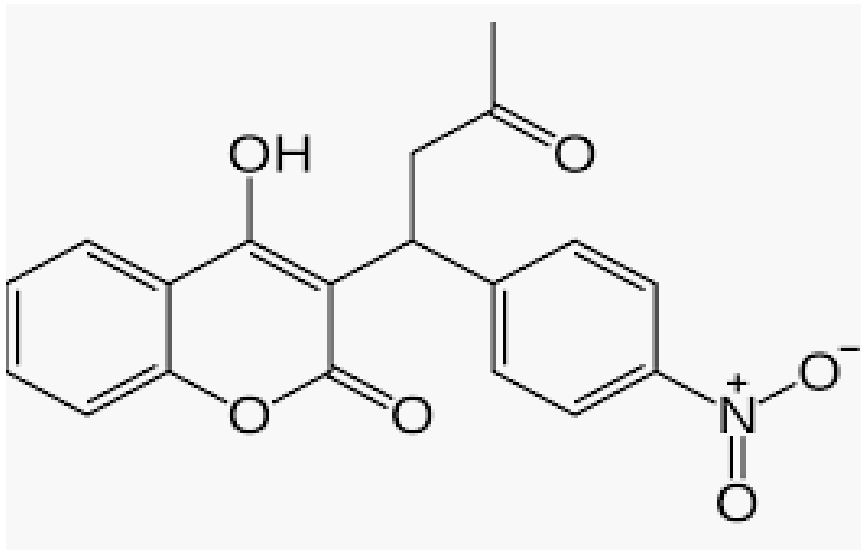


Figure 5: Structure chimique de l'acénocoumarol

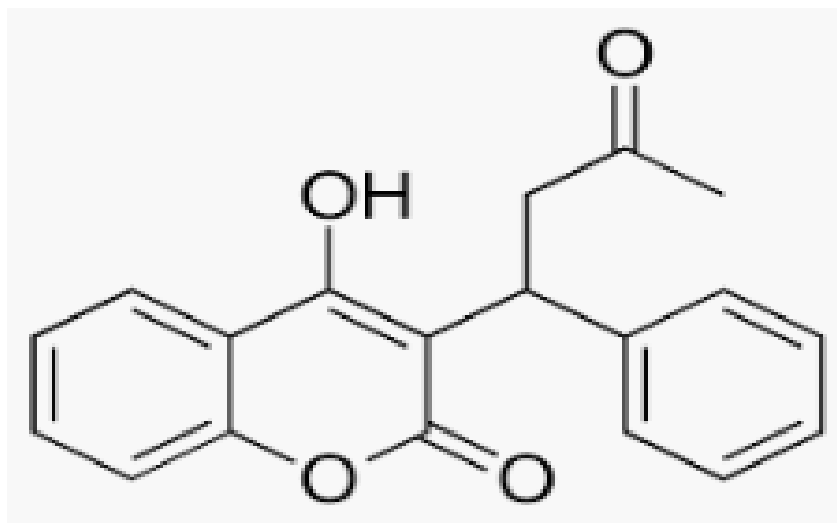


Figure 6: Structure chimique de la warfarine

La disponibilité des molécules au Maroc et en France :

Tableau 3: les anti vitamine K disponibles au Maroc et en France.

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Dosage	Présentation	Disponibilité au Maroc
Coumariniques	Acénocoumarol	Sintrom®	4mg	Cp blanc quadri sécable	Disponible
		Minisintrom®	1mg	Cp blanc sécable	Non disponible
	Warfarine	Coumadine®	5mg	Cp blanc sécable	Non disponible
		Coumadine®	2mg	Cp rose sécable	Non disponible
Dérivés de L'indanedione	Fluindione	Previscan®	20mg	Cp quadri sécable	Non disponible

VI. Indication :

Les AVK ont plusieurs indications et leur durée de traitement, qui peut être soit au long cours ou à courte durée (3 à 6 mois), diffère selon la pathologie diagnostiquée. « 13»

-Prévention et traitement des thromboses et de l'embolie dans 3 grandes situations :

1-Dans les cardiopathies emboligènes : des troubles du rythme auriculaire qui sont en relations avec des complications thromboemboliques (tachycardie atriale, fibrillation auriculaires, les prothèses valvulaires).

2- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.

3- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.

Tableau 4: Les différentes indications et leurs durées de traitement. « 13 »

INDICATIONS	Durée de traitement
Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes :	
<p><i>Troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes</i></p> <p>< 75 ans avec facteurs de risque (antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète)</p> <p><i>En l'absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</i></p> <p>> 75 ans après évaluation soigneuse du rapport bénéfique</p>	A long terme
<p>Valvulopathies mitrales</p> <p>(particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : FA ou flutter, antécédent thrombo-embolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p>	A long terme

<p><i>Prothèses valvulaires</i></p> <p><input type="checkbox"/> prothèses mécaniques</p> <p><input type="checkbox"/> prothèses biologiques</p>	<p>A long terme</p> <p>3 mois</p>
<p>Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués</p>	
<p>Thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...</p>	<p>Au moins 3 mois (la poursuite du traitement est discutée au cas par cas)</p>
<p>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine</p>	
<p>Contexte clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) :</p>	<p>Minimum 3 mois</p> <p>A moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de <i>facteurs de modulation*</i> :</p>
<p>- MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)</p>	<p>3 mois</p>
<p>- MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides)</p>	<p>≥ 6 mois, tant que le facteur persiste</p>
<p>- MTEV idiopathique</p>	<p>≥ 6 mois</p>
<p><i>*La durée de traitement peut être allongée ou réduite en présence de facteurs de modulation tels que thrombophilie majeure connue, récurrence de MTEV, risque hémorragique élevé, instabilité de l'INR...</i></p>	

VII. Contre-indications :

Ces différents AVK cités ci-dessus présentent plusieurs contre-indications qui sont représentées par les contre-indications absolues, les relatives et les précautions d'emploi.

1. Contre-indications absolues :

- Une hypersensibilité connue au principe actif (coumarinique ou dérivés de l'indanedione), ou aux excipients, particulièrement en cas d'intolérance au gluten pour (PREVISCAN), et au lactose.

- Insuffisance hépatique sévère.

- Allaitement (Previscan et Sintrom)

- En cas d'association avec certains médicaments :

1-acide acétylsalicylique : pour ces doses anti-inflammatoire (≥ 1 gramme par prise et/ou ≥ 3 grammes par jour), et ces doses antalgiques et antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

2-miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal.

3-millepertuis (plante utilisée en phytothérapie).

4-les AINS pyrazolés : phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales). « 11 »

2. Contre-indications relatives :

Après une évaluation très minutieuse du rapport bénéfice/risque individuel, les AVK sont déconseillés dans les cas suivant :

- Du risque hémorragique qui peut se produire lors de ces situations :

1-Ulcère gastroduodéal récent ou évolutif.

2-Une hypertension artérielle non contrôlée.

3-Varices œsophagiennes.

4-Lésion organique susceptible de saigner.

5-Intervention neurochirurgicale ou ophtalmologique récente.

6-En cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique)

- De façon générale, toute anomalie préexistante de la coagulation.

- De grossesse.

- D'Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).

- D'association avec des médicaments comme : l'acide acétylsalicylique à dose antalgique et antipyrétique par voie générale, Les AINS (sauf AINS pyrazolés qui sont contre-indiqués). « 14 »

3. Précautions d'emplois :

Les précautions d'emplois concernent le sujet âgé et très âgé, vu qu'il y'a beaucoup de risques particuliers liés à ce terrain :

-Présence de pathologies associées et d'associations thérapeutiques.

-Présence d'accidents hémorragiques fréquents et graves dus au risque de chute.

-Une altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.

- En cas d'insuffisance rénale sévère, ce médicament est généralement déconseillé. « 15 »

VIII. Grossesse et Allaitement :

Les AVK sont contre indiqués durant la grossesse, sauf cas particulier.

1. Grossesse :

Dans 4 % à 7 % des grossesses avec des aménorrhées de 6 à 9 semaines, il a été décrit un syndrome malformatif (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires, plus rarement des anomalies de courbure du rachis, une hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds), dans 1 à 2 % des cas au-delà de cette période peut survenir une fœtopathie, c'est des médicaments tératogènes.

Il existe une possibilité de perte embryonnaire ou fœtale, une fausse couche, tout au long de la période de grossesse. C'est pour cette raison qu'il est souhaitable d'avoir recours à une contraception si la femme est en âge de procréer.

Par contre pour la femme enceinte, l'utilisation de l'héparine est préférée à celle des avk. Les avk sont particulièrement réservés au cas où l'héparine expose à un risque thromboembolique supérieur à celui des avk. Mais elle est imposée dès la 36^e semaine d'aménorrhée.

Le diagnostic prénatal sera adapté à la période d'exposition intra-utérine aux anti vitamines K. « 17 »

Exception à la contre-indication :

L'ANSM prévoit cependant une exception à cette contre-indication : les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique présentant un risque élevé de thrombose pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique plus efficace.

2. Allaitement :

Concernant les dérivés de l'indanedione :

Ils sont formellement contre indiqués pendant l'allaitement, car il y'a un passage de ces molécules dans le lait maternel qui est important.

Concernant les dérivés coumariniques :

Ils peuvent être utilisés pendant l'allaitement, car ces molécules passent en très faible quantité dans le lait maternel, et aucun effet indésirable n'a été détecté chez les enfants allaités, puisque les concentrations plasmatiques sont indétectables, ainsi que les tests de coagulations sont normaux.

Cependant il faut s'assurer en cas d'allaitement maternel exclusif, que le nourrisson reçoit des apports en vitamine K1 recommandée à des doses usuelles. « 17 »

IX. Interactions médicamenteuses :

Il existe plusieurs interactions médicamenteuses avec les AVK, et leur niveau de gravité diffère : contre-indiqué, déconseillé, précautions d'emplois et à prendre en compte.

Il y'a certains médicaments qui potentialisent l'effet de l'AVK, ce qui fait augmenter le risque hémorragique, et il y'en a qui réduisent l'effet de ce dernier voire abolissent l'efficacité du traitement.

C'est pour cette raison qu'il est fortement recommandé de n'utiliser aucun médicament de sa propre initiative, et cela inclut les médicaments à base de plantes et ceux qui sont obtenu sans ordonnance. Il faut toujours demander l'avis du médecin ou du pharmacien.

Il existe deux types d'interactions médicamenteuses :

- **Les interactions pharmacodynamiques** : qui sont définies par un antagonisme pharmacologique ou par addition d'effets de médicaments.

- **Les interactions pharmacocinétiques** : c'est des interactions qui surviennent au niveau de l'une des phases de la pharmacocinétique du médicament (absorption-distribution-métabolisme-élimination).

1. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique :

1.1. Les interactions contre-indiquées :

Responsables d'une majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Les médicaments contre indiqués sont :

- Des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g/jour)
- Des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.
- Avec la phénylbutazone.

1.2. Les interactions déconseillées :

Responsables d'une majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.

Les médicaments déconseillés sont :

- Des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.
- Des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens autres que les pyrazolés.

1.3. Les précautions d'emplois :

Le paracétamol est un médicament avec lequel des mesures de précautions d'emplois doivent être prises, puisqu'il inhibe l'enzyme qui permet de régénérer la vitamine K, qui est l'époxyde réductase. Les mesures sont des contrôles plus fréquents de l'INR, ainsi qu'une adaptation de la posologie des AVK, lorsque le paracétamol est utilisé aux doses maximales qui sont 4g par jour pendant plus de 4 jours. « 20 »

Il y'a aussi la paraffine, qui perturbe l'absorption des AVK, mais aussi de la vitamine K, puisqu'elle limite l'absorption des vitamines liposolubles, ce qui pourrait avoir pour conséquences une augmentation de l'effet anticoagulant. S'ajoute à cela que la paraffine comme tous les autres laxatifs, permet d'accélérer le transit intestinal ce qui va donc encore plus avoir un impact sur l'absorption. « 21 »

Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) par voies générale et rectale : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'AVK et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant, contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt. « 12 »

HBPM et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé) augmentent le risque hémorragique, il faut renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique. Il faut noter que la période de relais HBPM/AVK est une situation à risque hémorragique augmentée.

Les hormones thyroïdiennes (lévothyroxine..) augmentent le métabolisme des facteurs du complexe prothrombique, ce qui va entraîner une augmentation de l'effet anticoagulant oral, ainsi le risque hémorragique. Il faudra alors une adaptation de la posologie de l'AVK dès qu'il y'a une introduction de traitement d'hypothyroïdie ou de d'hyperthyroïdie. Ce contrôle ne sera pas nécessaire chez un patient sous traitement thyroïdien substitutif stable. « 15 »

1.4. À prendre en compte :

Les médicaments responsables d'une majoration du risque hémorragique.

Il s'agit des antiagrégants plaquettaires, l'acide acétylé salicylique aux doses antiagrégantes en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.

2. Interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique :

C'est des interactions qui vont survenir lors des phases de la pharmacocinétique du médicament.

2.1. Au niveau de l'absorption :

Au niveau de cette phase, l'absorption peut être perturbée soit en diminution ou en augmentation au niveau du tube digestif. Ce type d'interaction fait l'objet de précautions d'emploi. Il s'agit des laxatifs qui diminuent la résorption intestinale des AVK, mais aussi des sucralfates qui réduisent l'absorption des AVK en formant une barrière mécanique au niveau digestif, ce qui expose à un risque de thrombose. Il y'a aussi les antiacides et les autres topiques gastro-intestinaux.

2.2. Au niveau de la distribution :

Ça concerne les liaisons aux protéines plasmatiques, plus particulièrement l'albumine. Tout médicament qui pourrait avoir une affinité pour l'albumine plus forte que celle des AVK qui ont un pourcentage de fixation de 97%, pourrait déplacer les AVK de leur liaison, ce qui va faire augmenter la fraction libre des AVK et donc sa forme active ce qui va exposer le patient à un risque hémorragique. « 22»

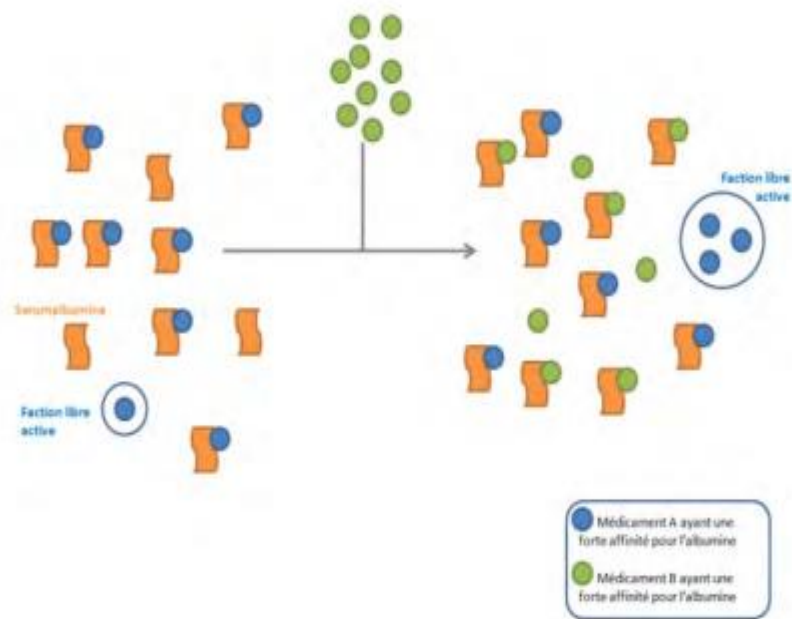


Figure 7: Compétition de deux médicaments lors de la fixation aux protéines plasmatiques. «22»

Les médicaments qui ont une forte affinité aux protéines, et dont l'utilisation est déconseillée avec les AVK à moins que la posologie de l'AVK soit adaptée, et l'INR effectuée plus régulièrement sont :

- 1-Des AINS : aspirine (90% de fixation), naproxène (99% de fixation), indométacine (90% de fixation).
- 2-Le valproate de sodium (99% de fixation).
- 3-Les sulfamides hypoglycémiantes : glimépiride (99% de fixation).
- 4-Les fibrates : fénofibrate (99% de fixation), ciprofibrate (97% de fixation).
- 5-Le sulfaméthoxazole, sulfaméthizol.
- 6-Les androgènes par voie orale.

2.3. Au niveau du métabolisme :

Au niveau de cette phase, il y'a deux principaux mécanismes : l'inhibition enzymatique et l'induction enzymatique.

Concernant *l'induction enzymatique* : elle diminue l'efficacité des AVK, puisqu'elle potentialise l'action de certaines enzymes hépatiques, et accélère la dégradation des AVK. Parmi ces médicaments inducteurs, qui font l'objet de précautions d'emploi, il y'a : les Anticonvulsivants (carbamazepine inducteur du 2C9, 3A4 et phénobarbital, phénytoïne inducteurs du 2C9, 2C19, 3A4), les anti infectieux (rifampicine inducteur du 2C9, 2C19,3A4, griseofulvine), les antirétroviraux (névirapine inducteur du 3A4). « 15 »

Les précautions qui devront être prises c'est des contrôles fréquents d'INR ainsi qu'une adaptation de la posologie. Mais aussi, il y'a une plante qui est fortement inductrice du 450CYP3A4 et dont l'utilisation est contre indiqué avec les AVK, le millepertuis. « 20»

Enfin, la consommation de l'alcool est à prendre en compte puisqu'elle augmente l'activité des enzymes hépatiques, plus spécifiquement induction enzymatique de l'isoenzyme 3A4 du CYP450. «20»

Passant à *l'inhibition enzymatique* qui s'exprime par une diminution du métabolisme de l'AVK, ce qui expose le patient à un risque de surdosage puisqu'il y'a une augmentation des concentrations plasmatiques de l'AVK. Cette inhibition est rapidement mise en place, mais aussi rapidement réversible à l'arrêt du médicament inhibiteur. Parmi les médicaments inhibiteurs, il y'a : le miconazole qui est absolument contre indiqué avec le traitement AVK, puisque ce dernier est un inhibiteur du CYP450 ce qui va faire augmenter les concentrations plasmatiques de l'AVK, et engendrer des hémorragies graves. Il y'a d'autres médicaments qui font l'objet de précautions d'emploi qui sont les suivants : La cimétidine qui est inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du CYP450 (à dose > 800 mg par jour), les nitro-5-imidazolés par voie générale (ornidazole, métronidazole (450CYP2C9), tinidazole, secnidazole), l'allopurinol, l'amiodarone. Les précautions d'emploi à prendre sont des contrôles plus fréquents de l'INR et une adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant orale pendant la durée de l'association et à son arrêt. « 20 »

Cependant ce type d'interaction au niveau du métabolisme peut être stéréo-sélectif ou non, c'est-à-dire que l'inhibition enzymatique peut agir sur l'un des énantiomères R ou S ou sur les deux. Par exemple, la phénylbutazone, et le métronidazole potentialisent l'effet de l'AVK en altérant le métabolisme de l'énantiomère S de la warfarine, car celui-ci est plus actif. En revanche, la cimétidine inhibe le R-warfarine, ce qui a des conséquences modérées sur l'effet anticoagulant. « 23 »

3. Le cas particulier des antibiotiques

L'interaction antibiotique-AVK réunit à la fois les interactions d'ordre pharmacodynamique et pharmacocinétique. Puisqu'au niveau de cette dernière, il s'est avéré que certains antibiotiques inhibent le cytochrome P450 provoquant ainsi une diminution de la métabolisation des AVK, et par la suite une augmentation de leur concentration plasmatique exposant le patient à un risque hémorragique. « 24 »

Au niveau de la pharmacodynamie, les antibiotiques ont une action sur la flore intestinale puisqu'ils détruisent les bactéries productrices de la vitamine K, qui serait susceptible d'augmenter les effets anticoagulants de l'AVK. Sans compter les facteurs de risque supplémentaires tels que l'âge, l'état général du patient, et le contexte infectieux ou inflammatoire. On reconnaît que certains antibiotiques sont plus impliqués que d'autres comme les macrolides, les fluoroquinolones, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines. « 20 » Lors de ces co-prescriptions, il faut un contrôle plus fréquent de l'INR ainsi qu'une adaptation de la posologie de l'anticoagulant si nécessaire.

4. Le cas des anti-cancéreux :

Lors des affections tumorales, le patient se trouve fortement exposé au risque thrombotique, le recours aux traitements anticoagulant est très fréquent. Une augmentation de la fréquence de surveillance de l'INR est alors nécessaire du fait de la grande variabilité de la coagulabilité intra-individuelle des patients, mais aussi de la menace des interactions entre les anticoagulants et la chimiothérapie anticancéreuse. «20»

X. AVK et aliments :

Certains aliments contiennent une quantité importante de vitamine K qui pourrait éventuellement interagir avec les AVK, ce qui peut diminuer l'efficacité de ce dernier. Certes, ces aliments ne sont pas interdits à la consommation par le patient, mais il faut absolument que l'apport du régime alimentaire en vitamine K soit régulier afin d'éviter toute perturbation de l'équilibre du traitement. « 25 »

Les aliments riches en vitamine K sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5: Aliments contenant de la vitamine K. « 26 »

Aliments riches en vitamine K pouvant diminuer l'effet des AVK et conduire à une diminution de l'INR : 100 à 1000µg de vitamine K/ 100g	Brocoli, chou vert, choucroute, chou de Bruxelles, laitue, cresson, persil, huile de colza ou de soja, épinard, orvale, pissenlit, fenouil.
Aliments riches en vitamine K pouvant diminuer l'effet des AVK et conduire à une diminution de l'INR : 10 à 100µg de vitamine K/100g	Asperge, haricot vert, fève, chou rouge, chou-fleur, concombre, poireau, margarine, huile d'olive.
Aliments de richesse modérée en vitamine K, une diminution de l'INR peut s'observer en cas de consommation excessive : 1 à 10µg de vitamine K/ 100	Le beurre, le fromage, l'avoine, pain complet, pomme, aubergine, myrtille, carotte, huile de maïs, courgette, datte, figue, raisin, huile de palme, prune, fraise, tomate, huile de tournesol.
Aliments pauvres en vitamine K, leur consommation ne conduit pas à une perturbation de l'INR : 0.1 à 1 µg/ 100g	Lait de vache, yaourt, maïs, pain blanc, farine blanche, riz complet, cuisse de poulet, saucisse, melon, mangue, orange, banane, ananas, cacahuète, pomme de terre, champignon, navet, œuf.

Il y'a aussi une teneur de vitamine K plus au moins importante dans certaines préparations de phytothérapie, compléments alimentaires, et les préparations pour les nutriments parentéraux, il faut en être conscient, et y porter une attention. « 27 »

XI. Surveillance biologique :

1. Principe :

L'utilisation des AVK impose une surveillance biologique, qui permettra de surveiller la capacité du sang à coaguler, vu que ces médicaments, ont un index thérapeutique très étroit, c'est-à-dire un surdosage expose à un risque d'hémorragies, et parallèlement un sous dosage expose à un risque de formation de caillots sanguins, et de complications thromboemboliques. En plus de l'index thérapeutique, il existe plusieurs réponses aux AVK dû aux variabilités interindividuelles et intra individuelles des patients. Il est donc nécessaire d'avoir recours à la surveillance biologique, qui va nous permettre de faire des adaptations posologiques, et de déduire la dose optimale et efficace pour chaque patient.

2. Paramètres à surveiller :

Premier paramètre biologique est **le Temps de Quick (TQ)** : qui permet d'explorer l'activité coagulante des facteurs II, V, VII, X et du fibrinogène, il correspond au temps de coagulation du plasma d'un patient, citraté, et en présence de thromboplastine calcique qui est un réactif constitué d'un mélange de facteur tissulaire et de phospholipides, et qui joue le rôle d'un activateur de la cascade de coagulation. Il existe sur le marché de différentes thromboplastines avec des sensibilités différentes, ce qui peut nous donner des TQ différents selon le réactif utilisé. Il est exprimé en seconde, et se situe entre 11 et 13s chez un sujet normal.

Le temps de quick (TQ) peut être exprimé en seconde, ou en % appelé **taux de prothrombine (TP)** : il est exprimé en rapportant le temps de quick du malade sur le temps de quick d'un témoin. Il est obtenu à partir d'une droite appelée droite de Thivolle, qui est spécifique à chaque laboratoire d'analyse, et qui est réalisée en testant des dilutions successives d'un plasma sanguin témoin avec le réactif utilisé.

Les résultats du TP ne peuvent pas être comparés, si les contrôles réalisés par le patient s'effectuent dans deux laboratoires d'analyses différents. « 16 »

Afin de rendre les TQ comparables, l'organisation mondiale de la santé définie en 1983, **l'INR (International Normalized Ratio)**, qui est exclusivement utilisé dans la surveillance du traitement anticoagulant oral par AVK et qui est indispensable tout au long du traitement, et qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour mesurer le TQ. L'INR permettra de réduire les variabilités inter-laboratoires, ainsi qu'une meilleure surveillance du traitement. « 17 »

L'INR est exprimé par le rapport de TQ du malade sur le TQ du témoin à la puissance de ISI (Indice de Sensibilité International), c'est cet indice qui permet de calibrer la thromboplastine utilisée par rapport à la thromboplastine standard définie par l'OMS: « 12 »

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

Avec TQ patient : TQ mesuré pour le patient à tester

TQ témoin : TQ du sujet témoin

ISI : Indice de sensibilité international

3. Zones thérapeutiques optimales :

L'INR cible représente la valeur vers laquelle on doit se rapprocher le plus possible pour obtenir une efficacité du traitement qui est optimale, elle a été définie par différentes études cliniques.

L'INR est de 1 chez une personne saine ne prenant pas d'anticoagulants.

Dans la majorité des cas, pour les personnes sous traitement d'AVK, l'INR doit se situer entre 2 et 3, avec une valeur cible de 2,5.

Quand l'INR se trouve inférieur à la zone cible, cela signifie que le patient est sous dosé, et qu'il y'a un fort risque de thromboses.

Quand l'INR se trouve supérieur à la zone cible, cela signifie qu'il y'a un excès d'anticoagulation chez le patient, ce qui l'expose à un fort risque hémorragique.

Toutefois, les valeurs d'INR recommandés sont en fonction des indications, par exemple elle est plus élevée dans l'indication « *Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec les prothèses valvulaires mécaniques* », l'INR cible variera selon le type de prothèse et des facteurs de risque liés au patient, comme le montre le tableau ci-dessous : « 18 »

Tableau 6: Valeur de l'INR cible en fonction du type de prothèse et des facteurs de risque. « 14 »

	<i>Facteurs de risque liés au patient*</i>	
	<i>Aucun</i>	≥ 1
Risque thrombogénique intrinsèque de la prothèse :		
- Faible : prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée	2,5	3
- Elevé : prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille	3,5	4
- Moyen : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente	3	3,5

**Facteurs de risque liés au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thrombo-emboliques ; grosse OG > 50 mm ; sténose mitrale quelque soit le degré ; FE < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale.*

4. Rythme des contrôles :

Avant de débiter le traitement, il est recommandé d'effectuer un bilan d'hémostase (TP, TCA), afin de déceler les troubles de l'hémostase et ce qui permettra d'ajuster au mieux la posologie.

La fréquence des contrôles est comme suit :

Après 48h de l'instauration du traitement, le premier contrôle de l'INR s'effectue. Les contrôles qui vont suivre s'effectueront tous les 3 à 6 jours, puis lorsqu'on atteint l'INR cible, le contrôle s'effectuera une fois par semaine, par la suite une fois tous les 15 jours. Lorsqu'on atteint l'équilibre c'est-à-dire lorsque l'INR est équilibrée, ça sera un contrôle par mois.

Vu le délai d'action des AVK, si il y'a un changement de posologie, il faudra attendre 3 jours avant d'effectuer un contrôle.

Chaque changement qui peut créer un déséquilibre du traitement, comme une introduction ou retrait d'un médicament, une déshydratation, des troubles digestifs (vomissements ou forte diarrhée), une maladie intercurrente (infections..) obligera un contrôle de l'INR dans les 2 à 3 jours suivants. « 12 »

XII. Stratégies thérapeutiques :

1. Différents relais aux avk :

Lors d'un relais de tout anticoagulant par un autre anticoagulant, il y'a un risque de sur-anticoagulation ou encore de sous-anticoagulation, d'où la nécessité de suivre les recommandations de relais mentionnées dans les RCP (Résumé des caractéristiques du produit).

Les différents relais existants sont :

1-Relai héparines vers AVK.

2-Relai AVK vers Héparines.

3-AVK vers AOD (Anticoagulants oraux directs).

4-AOD vers AVK.

1.1. Relai héparines vers AVK :

Vu le temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, ce relai nécessite une co-prescription dès le 1^{er} jour de l'héparinothérapie ou au plus tard le 2^{eme}, pendant au moins 5 jours. Au bout du 3^{eme} jour, une INR sera effectuée, et par la suite toutes les 48 heures. L'héparine est maintenue jusqu'à l'obtention d'une INR dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs. « 12 »

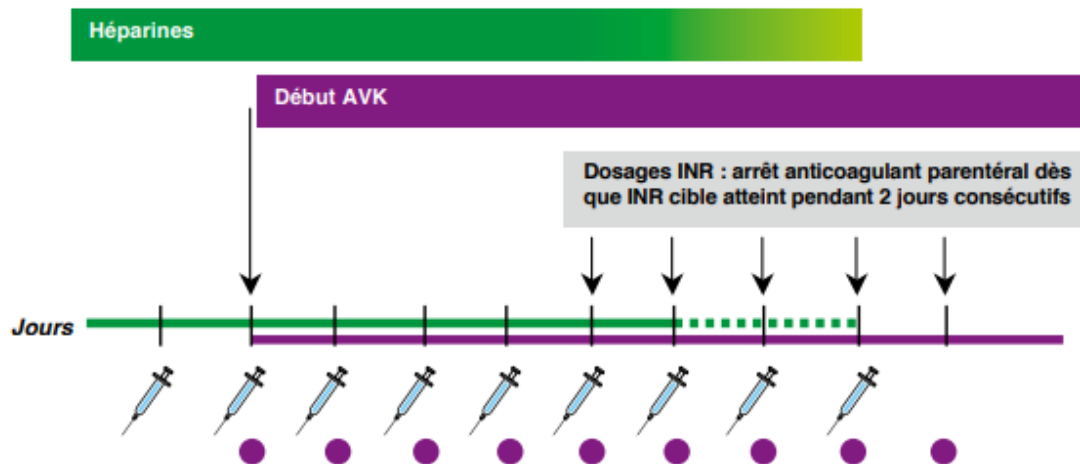


Figure 8: le relai Héparine-AVK. « 12 »

1.2. Relai AVK vers héparines :

Ce cas est rencontré lors d'un acte chirurgical programmé.

Dans ce cas, l'INR est mesurée dès que l'AVK est arrêté, et lorsque l'INR atteint une valeur qui est inférieure à 1.5, c'est à ce moment-là que l'héparinothérapie pourra être débuté. « 12 »

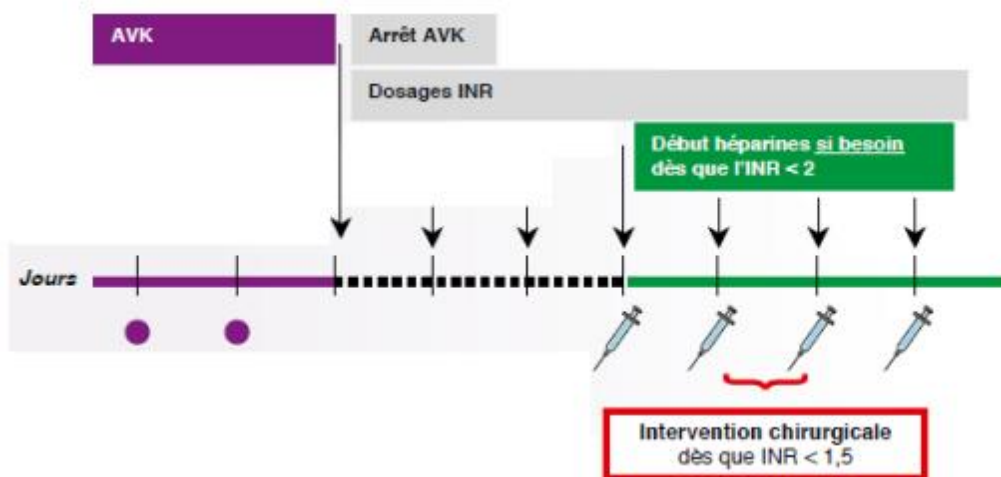


Figure 9: le relai AVK – Héparine. « 12»

1.3. AVK vers AOD (Anticoagulants oraux directs) :

Le traitement par AVK est d'abord arrêté, le traitement par AOD pourra débuter dès que l'INR aura les valeurs suivantes :

Inférieur à 2.0 : pour apixaban et dabigatran dans la prévention des AVC et des embolies systémiques.

Inférieur ou égale à 2.5 : pour rivaroxaban dans le traitement des TVP, EP et en prévention des récives.

Inférieur ou égale à 3.0 : pour rivaroxaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques. « 12»

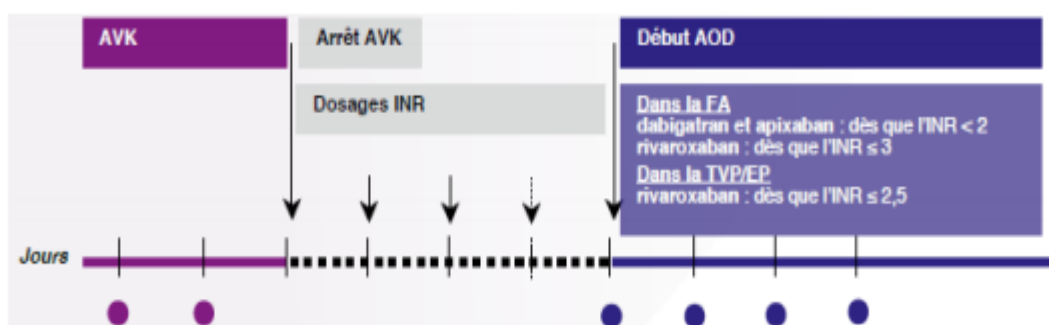


Figure 10: le relai AVK - AOD. « 12»

1.4. AOD vers AVK :

Dans le cas de **rivaroxaban et apixaban** :

Le traitement par AOD doit être maintenu 2 jours après le début du traitement pas AVK. La posologie utilisée lors de ces 2 premiers jours de relais sera une posologie initiale standard, qui va par la suite être adapté en fonction de l'INR qui sera mesurée après ces 2 jours de co-administration.

La co-administration sera poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit supérieure ou égale à 2.
« 12 »

2. Conduites à tenir lors de situations particulières, recommandation de l'HAS

L'Haute Autorité de Santé en France a mis en place une prise en charge des surdosages en anti vitamine K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par anti vitamine K en ville et en milieu hospitalier. « 19 »

2.1. Conduite à tenir lors d'un surdosage asymptomatique/sous-dosage

Le traitement du patient sera défini selon les résultats de l'INR : équilibré ou déséquilibré.

L'état déséquilibré évoque deux notions, le sous dosage et le surdosage.

Le *sous dosage* doit être corrigé car il expose à des risques thrombotiques.

Dans le cas d'un *surdosage asymptomatique*, le patient doit être au préalable averti des signes de risques hémorragiques, une prise en charge ambulatoire est préférable s'il existe plusieurs facteurs de risque.

Les mesures d'urgence en cas de surdosage sont présentées dans le tableau ci-dessous :

On note qu'un risque hémorragique est associé à un INR supérieur ou égal à 5.

La vitamine K est administrée en cas d'hémorragie non grave, de surdosage asymptomatique, quand la valeur de l'INR est supérieure ou égale à 6.

Le CCP (concentré de complexe prothrombinique) est administré en association avec de la vitamine K, en urgence par voie orale ou intraveineuse en cas d'hémorragie grave. « 19 »

Tableau 6: Mesures prises en cas de surdosage. « 19 »

INR mesuré	INR cible 2.5 (fenêtre 2-3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2.5-3.5 ou 3-4.5)
$INR < 4$	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K 	
$4 \leq INR < 6$	<ul style="list-style-type: none"> • Saut d'une prise • Pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq INR < 10$	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Saut d'une prise • Un avis spécialisé (ex : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
$INR \geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) • Avis spécialisé recommandé en l'absence de cause évidente à ce surdosage 	<ul style="list-style-type: none"> • Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé(e), notamment chez les porteurs de prothèses valvulaires

2.2. Conduite à tenir en cas d'hémorragies et de traumatismes :

Une prise en charge est nécessaire par le médecin traitant dans le cas d'une hémorragie grave ou potentiellement grave. Il faut avoir recours à un contrôle INR dès l'admission du patient, toutefois il ne faut pas attendre le résultat sans agir, une ampoule de vitamine K est administré, commercialisé au Maroc sous le nom de KONAKION MM 10MG/ML, ainsi qu'une dose variable de CCP commercialisé sous le nom de OCTAPLEX 500UI. Dans les 30 minutes qui suivent un autre contrôle INR doit être réalisé.

La réalisation quotidiennement d'un contrôle INR pendant toute la période critique est fortement recommandée. Ainsi que La vitamine K peut être administré répétitivement toutes les 12 heures.

Dans le cas des traumatismes, une mesure de l'INR en urgence est recommandée, et une poursuite des mêmes instructions défini dans le cas des hémorragies. « 19 »

2.3. Conduite à tenir en cas de chirurgie et d'actes invasifs :

Il existe deux situations : des actes pouvant être réalisé sans interrompre les AVK qui sont facilement contrôlés et responsables de saignements de faible intensité, et les actes nécessitant l'interruption des AVK.

Les actes réalisés sans interruption d'AVK :

Ces actes sont : la chirurgie cutanée et de la cataracte, les actes rhumatologie à faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie bucco-dentaire ainsi que certains actes d'endoscopie digestive.

Ils sont permis d'être réalisé à une seule condition, l'INR doit être compris entre 2 et 3, et il faut absolument qu'il y'ait une absence de risque médical associé comme une comorbidité interférant avec l'hémostase, ou la prise d'un autre médicament.

Les actes nécessitant l'interruption d'AVK :

Ces actes sont : l'ACFA (arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire) sans antécédent embolique, la MTEV (maladie thromboembolique veineuse) à risque modéré.

L'INR doit être inférieure à 1.5 avant l'intervention ou inférieur à 1.2 en cas de chirurgie.

- Il n'y'a pas de relais préopératoire par héparine dans les cas de valves mécaniques (tout type), ACFA avec antécédent embolique et MTEV à haut risque.

- Il y'a arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative.

Dans ces deux cas, il faut entamer une reprise des AVK dans les 24-48h, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé. « 19 »

2.4. Conduite à tenir en cas d'acte non programmé :

Il existe des mesures à suivre dans le cas d'un acte invasif avec un risque hémorragique non programmé, c'est-à-dire urgent.

Dès l'admission du patient, une mesure d'INR est réalisée puis suivi d'une administration de 5mg de vitamine K.

Si on n'obtient pas le seuil hémostatique dans le délai requis, (objectif : INR < 1.5 ou < 1.2 si neurochirurgie), par juste la vitamine K administrée, alors dans ce cas, il faut administrer du CCP suivant le RCP (résumé des caractéristiques du produit), et avant toute intervention, contrôler l'INR.

La prise en charge postopératoire inclue un contrôle d'INR après 6 à 8 heures, et elle rejoint celle des actes programmés. « 19 »

XIII. Iatrogénie liée aux avk :

1. Définition d'iatrogénie :

Le terme « iatrogénie » vient du grec iatros qui signifie médecin et génos qui signifie origine, causes. Au sens littéral, l'iatrogénie est donc ce qui est provoqué par le médecin. « 28 »

De manière générale, l'iatrogénie représente toutes les conséquences indésirables ou négatives apparut sur l'état de santé d'un patient après un acte pratiqué ou prescrit par un professionnel de santé qui avait pour but au début d'améliorer ou préserver la santé. « 29 »

Elle concerne les évènements qui se produisent dans les officines, les cabinets médicaux, mais aussi qui sont rencontrés dans les établissements de soins publics. « 29 »

L'iatrogénie médicamenteuse désigne l'ensemble des effets indésirables provoqués par l'effet pharmacologique suite à l'utilisation d'un médicament. Certaines pathologies iatrogènes sont inévitables, et c'est le cas lorsque les effets indésirables sont liés au médicament lui-même ou en cas d'allergies au médicament, d'autres sont évitables car elles résultent d'un problème de prescription, dispensation, d'administration ou d'observance. « 29 »

2. Effets indésirables des différents AVK :

Les deux types d'effets indésirables auxquels est exposé le patient sous traitement AVK, sont les complications hémorragiques et les complications en cas de sous dosage et donc non hémorragique. C'est des effets dose dépendants, qui peuvent se produire tout au long du traitement, mais qui sont majoritairement maximaux durant les trois premiers mois d'instauration. « 30 »

2.1. Les affections vasculaires :

Les complications les plus fréquentes et les plus graves lors d'un traitement par des anticoagulants, sont les accidents hémorragiques.

On distingue deux types d'hémorragies : les hémorragies graves qui sont des (hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire) et des hémorragies non grave (hématome, épistaxis, gingivorragie, etc.) « 31 »

Les premiers symptômes d'une hémorragie sont souvent des épistaxis, des hématomes, des gingivorragies, et des pétéchies. « 25 »

Il y'a des symptômes où il est nécessaire de consulter le médecin ou alors le SAMU, qui sont une hématurie, du sang rouge ou noir dans les selles, des crachats sanglants ou encore des vomissements sanglants. « 25 »

La consultation médicale est nécessaire, aussi dans le cas de saignements d'origine génitale, sous forme de règles plus abondantes, ou alors des saignements entre les règles, ou encore des saignements chez la femme ménopausée.

Toutefois, l'hémorragie peut ne pas se manifester dans les symptômes cités ci-dessus, mais dans d'autres comme la pâleur inhabituelle, la fatigue, des essoufflements anormaux, des maux de têtes qui ne cèdent pas au traitement antalgique habituel. « 25 »

Contrairement au sous dosage qui provoque des thromboses.

2.2. Affections du système immunitaire :

Des manifestations immuno-allergiques ont été observées avec les AVK.

- Concernant l'acénocoumarol et la warfarine : ils peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles après arrêt du traitement.

- Concernant la fluindione : elle peut conduire à des états d'hypersensibilité cellulaire ou humorales. Les différents symptômes sont : œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire, insuffisance rénale, vascularite cutanée volontiers très purpurique, eczéma, éruption maculo-papuleuse, désquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse, fièvre, hyperéosinophilie. « 31 »

Ces affections immuno-allergiques sont moins fréquentes que les hémorragies, et ne dépendent pas de la dose. Une fois l'arrêt du traitement qui est imposé, en général une guérison sans séquelles est suivie. Par contre, une ré-administration d'un dérivé de l'indanedione est contre indiqué, à cause de la réaction croisée. « 32 »

2.3. Atteintes gastro-intestinales :

Leur fréquence est inconnue : des diarrhées, accompagnées ou non de stéatorrhée, ou des nausées et des vomissements. « 32 » « 33 »

2.4. Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Des arthralgies isolées sont très rarement retrouvées.

2.5. Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

Au début du traitement peuvent apparaître des rashes ou de rares cas de nécroses cutanées. Ces effets sont notamment notifiés chez les personnes ayant un déficit de la protéine C ou en son cofacteur protéine S. ils sont également notifiés lorsqu'après la survenue d'une thrombopénie immuno-allergique à l'héparine, il y'a introduction des AVK trop précocement. « 34 »

De rares cas d'alopecie ont été révélés.

3. Eléments permettant d'expliquer cette iatrogénie :

Cette iatrogénie a plusieurs éléments qui en sont responsables, et qui sont, soit un mésusage du médicament et son utilisation non conforme aux recommandations, ou des interactions médicamenteuses et alimentaires mentionné ci-dessus, sans oublier la physiopathologie du patient traité qui joue un rôle plus au moins important dans la variabilité de réponse au traitement.

3.1. Les états physiopathologiques :

3.1.1. Age et sexe :

Quand on parle d'état physiopathologique, les premiers paramètres à mentionner sont l'âge et le sexe, puisqu'il a été observé qu'avec l'âge, la dose d'AVK décroît de l'ordre de 10% de la dose à l'équilibre par décennie en raison d'une diminution du catabolisme des AVK. Concernant le sexe de la personne, il semblerait que les femmes ont recours à une dose d'AVK plus faible que celle des hommes. « 35 »

3.1.2. Grossesse et Allaitement :

L'utilisation des AVK est contre indiqué en cas de grossesse. Il faut prescrire une contraception dans le cas où la femme est en état de procréer, ou alors le traitement est arrêté si il y'a un désir de grossesse, après un avis médical.

Les dérivés de l'indanedione sont contre indique en cas d'allaitement. « 36 »

3.1.3. Indice de masse corporelle :

Le deuxième paramètre est l'IMC, il a été démontré dans des études qu'il y'a un lien entre le poids du patient et la dose nécessaire au bon équilibre du traitement par AVK. « 35 »

3.1.4. Les pathologies :

Le troisième paramètre concerne les pathologies intercurrentes qui peuvent modifier l'équilibre du traitement pouvant induire par la suite des surdosages. Ces pathologies peuvent être : une pathologie qui entraîne une insuffisance hépatocellulaire qui diminue la synthèse des facteurs de la coagulation et/ou qui diminue le catabolisme des AVK, une pathologie intestinale

qui perturbe la synthèse endogène de la vitamine K, un hyper métabolisme produit par une fièvre ou une hyperthyroïdie qui est responsable d'une augmentation du catabolisme des AVK, ou alors des nausées ou vomissements. « 37 » « 38 »

3.1.5. La génétique :

L'efficacité du traitement est influencée par le facteur génétique, puisque l'activité du cytochrome P450 2C9 présente des variétés interindividuelles qui ne sont pas négligeable et cela revient à l'existence de facteurs génétiques et environnementaux. Des études ont montré un polymorphisme touchant un nucléotide, les deux polymorphismes concernent un gène codant pour l'enzyme CYP2C9, les variants génétiques sont désignés sous forme d'allèles CYP2C9*2 et CYP2C9*3. Ils en résultent deux types d'individus, les métaboliseurs intermédiaires et les métaboliseurs lents, au moins 40 % de la population caucasienne présente ce génotype muté, qui exposent ces patients à une sensibilité accrue aux AVK et donc à un risque hémorragique. Ces patients nécessiteront des doses à l'équilibre plus faibles que celles des patients non mutés. « 39 »

Il y'a un autre polymorphisme, cette fois ci ça concerne la cible VKORC1, qui a été associé à une sensibilité aux AVK. Les personnes mutées représentent 15% de la population, qui aura une diminution de moitié des doses de l'équilibre. « 40 »



XIV. Pharmacovigilance :

Le Maroc a été le premier pays Arabe et Africain à participer au programme international de pharmacovigilance. Le système Marocain National de pharmacovigilance destiné à recueillir les informations sur les effets indésirables médicamenteux repose sur la déclaration par les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique des événements liés à la consommation des médicaments (circulaire ministérielle n2DR/10).

Le système National de Pharmacovigilance comprend le Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM), les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le Comité Technique de Pharmacovigilance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance qui siège à la Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP). « 41 »



Les anti vitamines K, c'est des médicaments à usage très délicat, qui présentent plusieurs interactions ainsi que plusieurs effets indésirables. La notification de nouveaux évènements les concernant, doit se faire auprès des centres régionaux par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers...) qui sont déjà informés des effets indésirables existants.

Une étude européenne de pharmacovigilance, plus précisément au sud-ouest de la France, avait montré qu'au cours de 5 ans allant de 2009 à 2014, 503 cas de saignements ont été enregistrés (75.1%) avec les AVK (364 fluidione, 126 warfarine, 13 acénocoumarol). L'âge de plus de 75ans, les comorbidités, les posologies inadaptées sont des facteurs de risque qui peuvent être liés à la survenue d'effets indésirables. « 42»



Partie II :

*Actions mises en place dans la
prise en charge des patients sous
antivitamines K en officine :*



I. Rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation :

Le pharmacien contribue à la santé publique, et parmi l'une de ses obligations : la prévention. Il existe 3 types de prévention : La prévention primaire qui consiste à éduquer les individus sains, en s'intéressant aux comportements et aux modes de vie de ces patients potentiels. Les recommandations sont basées sur une alimentation saine et des informations pour lutter contre les comportements à risque. La prévention secondaire cible la population qui est susceptible d'être malade et les oriente vers des spécialistes. Finalement, arrive la prévention tertiaire qui consiste en l'acte pharmaceutique qui comprend l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la préparation de l'ordonnance, le conseil pharmaceutique et l'éducation sur le traitement qui est soit préventif ou curatif, et c'est à ce niveau précisément que le pharmacien aide à lutter contre la iatrogénie médicamenteuse.

Concernant une ordonnance où un AVK est prescrit, un interrogatoire est établi avec le patient pour s'assurer si c'est une initiation au traitement et qu'une prise de sang a bien été effectué préalablement pour réaliser plusieurs examens comme la NFS, la créatinémie, le bilan hépatique, afin de déceler toute contre-indication et d'éviter le risque hémorragique. Après l'analyse pharmacologique, il y'a l'analyse des paramètres physiopathologiques qui sont l'âge, grossesse et allaitement, et la présence de pathologies.

Quelques facteurs qui peuvent varier l'effet thérapeutique de l'AVK peuvent être atténué ou prévenus. Le pharmacien dans ce cas a pour rôle de rappeler les gestes à cadrer comme l'automédication, et conseiller les patients sur leur règles hygiéno-diététiques qui sont importantes lors d'un traitement par AVK car il y'a plusieurs aliments qui interagissent avec ces derniers. Le jeûne par exemple augmente le risque hémorragique puisqu'il augmente la sensibilité aux AVK. « 46 » Ainsi que les règles d'hygiène de vie (sport, tabac, alcool...).

1. Les conseils et les informations nécessaires pour un bon usage des AVK

1.1. Renseignement du patient sur son traitement

Lorsque le pharmacien remet au patient ses médicaments, parmi l'une de ses obligations c'est l'explication du traitement, en prenant compte du contexte social, psychologique et physiopathologique du patient surtout face à des terrains particuliers comme des patients sourd,

aveugles, illettrés, afin de bien se faire comprendre et faire passer l'information. « 44 »

Premièrement c'est l'explication du rôle d'un AVK, et qui est l'évitement de la formation d'un caillot. Deuxièmement c'est la modalité de prise : sur le plan national, il n'y'a que l'acénocoumarol qui est disponible et dont la prise est par voie orale avec un grand verre d'eau, à heure fixe, de préférence le soir sans oubli, à distance des repas (2 heures après un repas ou une demi-heure avant) car la biodisponibilité est influencée par les aliments, mais aussi la vidange gastrique qui est retardé par des aliments chauds ou acide, et les aliments avec une grande teneur en graisse, sel et sucre. « 45 »

Troisièmement vient la durée du traitement qui dépend de l'indication. Et pour la conservation des AVK, elle se fait à l'abri de la chaleur dans une température ambiante.

L'explication sur le risque de ce traitement est une obligation légale de tout professionnel de santé, et pour cela il faut maîtriser l'art et le tact psychologique pour dispenser l'information, car si elle est mal expliquée, elle pourrait devenir la cause d'une iatrogénie.


<i>Modalités de prise :</i>	<i>En cas d'oubli :</i>	
<p data-bbox="395 1106 596 1144"><i>Si 1 prise /jour</i></p> <p data-bbox="228 1240 767 1364"><i>Prendre avec un verre d'eau, au même moment, de préférence le soir, à distance des repas.</i></p> 	<p data-bbox="810 1106 1038 1211"><i>Oubli moins de 8 heures :</i></p> <p data-bbox="810 1240 1062 1688"><i>Rattraper la dose oubliée et reprendre le traitement à l'heure et à la dose habituelle le lendemain.</i></p>	<p data-bbox="1118 1106 1321 1211"><i>Oubli plus de 8 heures :</i></p> <p data-bbox="1107 1240 1358 1480"><i>Sauter la prise oubliée, et prendre la prochaine prise normalement.</i></p>

Figure 11: Fiche d'information sur les AVK.

1.2. Conseils sur l'automédication :

L'automédication peut être envisagée comme « l'acte, pour le sujet, de consommer de sa propre initiative un médicament sans consulter un médecin pour le cas concerné, que le médicament soit déjà en sa possession ou qu'il se le procure à cet effet (dans une officine ou auprès d'une autre personne). « 46 »

Il y'a plusieurs risques de l'automédication : avec un faux autodiagnostic, le patient pourrait retarder la prise en charge médicale appropriée d'une maladie qui peut être grave. Le choix du médicament d'automédication pourrait être inadapté et donc il y'a une inefficacité, il peut y avoir un « risque de cumul du même principe actif » au sein de plusieurs spécialités pharmaceutiques, avec un risque de surdosage, mais aussi c'est la majeure source d'interactions médicamenteuses. « 46 »

Pour les personnes sous AVK, le pharmacien a un rôle primordial dans l'éducation et l'information, spécifiquement sur l'automédication en les sensibilisant aux risques et dangers de mésusage, car il existe plusieurs médicaments en vente libre qui interagissent avec un traitement AVK.

Règles sur l'automédication :

En cas de maladie : se diriger vers un professionnel de santé.



Ne jamais avoir recours à des médicaments sans l'avis d'un professionnel de santé.



Figure 12: Fiche d'information sur les règles d'automédication.

1.3. Conseils hygiéno-diététiques :

Le pharmacien possède un rôle fondamental dans la persuasion du patient que les mesures hygiéno-diététiques sont importantes lors d'un traitement par AVK.

Il y'a plusieurs aliments qui interagissent avec les AVK, mais ce n'est pas pour autant qu'il faut un régime strict mais plutôt une alimentation équilibrée et variée sans changement brusque comme la consommation d'aliments riches en vitamines K (chou, brocolis, les crudités...) qui pourrait faire changer la valeur de l'INR ou alors la prise d'antibiotiques qui

perturbe la flore intestinale et par la suite le traitement. Il faut une alimentation saine qui contient tous les aliments nutritifs à savoir les vitamines, les oligo-éléments, les minéraux, et les fibres, car les carences alimentaires peuvent être aussi source de perturbation du traitement. « 47 »

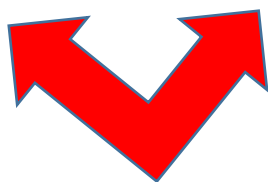
Paradoxalement un régime riche en vitamine K peut créer une résistance aux AVK, il suffit de 1mg de vitamine K (la phylloquinone) pour antagoniser la warfarine, cependant les quantités consommées quotidiennement ne dépassent pas 60 à 200 µg par jour, et donc ne représentent aucun risque de perturbation du traitement. Par contre pour les personnes consommant beaucoup de légumes verts comme dans le cas des régimes amincissants, elles peuvent avoir des problèmes de risque de sous dosage et nécessiteront des doses plus élevées d'anticoagulant. « 42 »

Ce qui est important, c'est d'avoir une consommation régulière de légumes verts pour éviter les brutales variations d'apport de la vitamine K. De plus, une réduction de la consommation d'aliments riches en vitamines K sous prétexte qu'on suit un traitement, peut avoir au long terme des conséquences sur l'ossification, ainsi que des carences en micronutriments. Donc il faut favoriser des apports constants en vitamine K et qui sont de 80 µg/j. « 42 »

L'hygiène de vie aussi d'une personne sous anticoagulant est à prendre avec précaution, par exemple le sport violent et intense est déconseillé car il peut être la cause de traumatisme et de blessures hémorragiques. Il faut aussi encourager et inciter les fumeurs à l'arrêt du tabac et de l'alcool, car leur abus peut modifier la pharmacocinétique du médicament en particulier la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques, mais aussi la fumée du tabac qui a des propriétés inhibitrices ou inductrices ce qui diminue ou augmente l'effet de l'AVK.

En cosmétologie aussi, il faut faire attention car l'utilisation de certains produits contenant de la vitamine K peut s'avérer dangereuse.

Il faut avoir recours à des protections pour limiter le risque de blessures.



Eviter les sports qui peuvent être violents.



Figure 13: Fiche d'information sur quelques moyens de protections autour des travaux manuels.

1.4. Conseils concernant le voyage :

Une personne sous avk doit préparer son voyage, et commencer par consulter son médecin traitant pour faire un contrôle de son INR avant de partir surtout quand le séjour à l'étranger nécessite une chimio prophylaxie du paludisme. Elle doit emmener une quantité suffisante de médicaments pour toute la durée du séjour, ainsi qu'une ordonnance où sont prescrits ses médicaments habituels et les AVK. Elle doit emmener une carte qui contient le numéro du médecin traitant avec une précision de la prise habituelle d'un traitement d'avk mentionné sous leurs DCI (dénomination commune internationale). Elle doit prévoir un matériel de soin adapté en cas de blessures. « 48 »

Lors d'un long voyage, il faut des mesures de préventions : préférer des sièges allée plutôt que hublot, avoir des bas de contention, porter des vêtements amples et éviter les ceintures serrées, boire beaucoup d'eau pour rester hydraté, déambuler, éviter les somnifères, faire des exercices des membres inférieurs. Pour le décalage horaire, il faut revoir le médecin traitant pour un ajustement des horaires de prise, car pour les AVK qui ont une demi-vie faibles les prises doivent rester dans les mêmes rythmes qu'habituellement même si le patient devra se réveiller pour prendre son médicament. « 49 »

En déplacement ou en voyage, il faut avoir toujours sur soi, son traitement et son ordonnance.

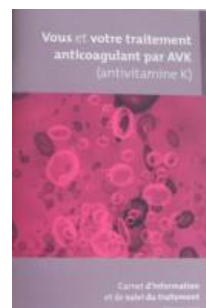
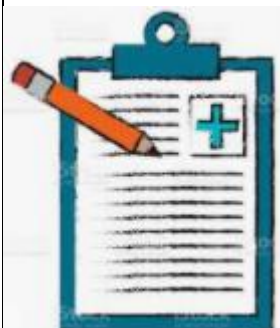
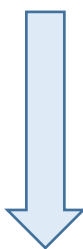


Figure 14 : Fiche d'information sur les précautions lors des déplacements

1.5. Moyens d'aide pour une bonne adhésion thérapeutique :

Pour que le patient respecte sa prescription médicale et qu'il ait une bonne adhésion thérapeutique, il faut que son pharmacien veille à l'observance en utilisant plusieurs outils d'aide à l'observance comme des fiches conseils, promouvoir l'utilisation de pilulier semainier, établir des calendriers de prises... L'une des plus connues et simples techniques est l'interrogatoire par le pharmacien à l'officine pour une éventuelle détection d'anomalies soit au niveau de la posologie ou de l'intervalle des prises, parmi les signes alarmants concernant le traitement par AVK (les gingivorragies, les épistaxis..).

Signes évocateurs d'un surdosage :



Des gingivorragies



Des épistaxis



L'hyphéma



Des hématomes



Des pétéchie



Des hématuries

Figure 15: Fiche d'information sur les signes de surdosages.

Pour aider le patient, le pharmacien établit un plan de prise sous forme de tableau pour faciliter au patient les rythmes d'administration surtout s'il présente plusieurs comorbidités.

« 50 »

Tableau 8: Exemple de plan de prise sous forme de tableau.

Médicaments :	Rôle du médicament	Matin	10H	Midi	16H	Diner	23H	Conseils

Dans les cas d'oubli de médicaments, le pharmacien propose aux patients l'utilisation de pilulier semainier qui permet de préparer à l'avance pour une semaine, et précisément pour chaque journée, les médicaments à prendre avec la dose exacte, ainsi ça permettra au patient de s'assurer si la prise du médicament a bien été consommée, cependant il faut faire attention aux comprimés qui ont une forme similaire, car la confusion peut être dangereuse. « 51 »

Le choix de l'AVK peut aussi aider au niveau de l'observance sauf qu'au Maroc il n'existe pas toutes les classes d'AVK, il n'y'a que l'acenocoumarol qui est disponible, donc le médecin est contrarié de le prescrire, même si ce dernier a une demi-vie courte et montre le traitement le plus difficile à équilibrer, par contre ils sont préférés à l'autre classe d'AVK chez les patients qui présentent des risques hémorragiques puisque leurs durée d'action est moins imposante.

Le pharmacien peut disposer au niveau de l'officine des fiches conseils, qui peuvent être soit réalisé par le pharmacien lui-même ou alors par des laboratoires pharmaceutiques et distribué par la suite aux officines.

2. Moyens de prévention de l'iatrogénie liée aux AVK :

Le mauvais contrôle de l'anticoagulation est le premier responsable de l'iatrogénie des AVK. Des statistiques ont montré en France qu'il y'a 5000 hémorragies intracrâniennes et 17000 hospitalisations annuelles. Ces changements de l'INR montrent bien ce mauvais contrôle à travers des TTR (Time in therapeutic Range), avec des pourcentages de 50 % au niveau de la France, et 60 % au niveau international. C'est pour cela qu'une gestion des anticoagulants est très importante, et doit mettre au centre le patient, qui ne doit pas être seulement informés de son traitement, mais aussi éduqué. « 52 »

2.1. Le dossier pharmaceutique :

Pour plusieurs pathologies, et surtout pour celles traités avec des AVK, l'historique des traitements pris antérieurement peut être très utile pour le pharmacien. Pour cette raison le conseil national de l'ordre des pharmaciens en France a mis en place un dossier informatisé appelé dossier pharmaceutique qui contient un historique des 4 derniers mois de traitements médicamenteux de chaque patient remboursés ou non remboursés ou alors, venant d'un conseil officinal.

Les informations concernant les traitements qui s'y trouvent sont : le nom du médicament et son code, la date de délivrance, la quantité délivrée, pas de notion de posologie. Il est disponible dans toutes les pharmacies disposant des dossiers pharmaceutique et donc peut être consulté dans n'importe quelle pharmacie si le patient est en déplacement. « 53 »

Il a été mis en disposition dans les officines en France depuis 2007. Son intérêt a été démontré dans des études supervisées par le conseil national de l'ordre des pharmaciens, dans l'évitement de prescriptions non conformes, des produits contre-indiqués, des problèmes de posologies, et des interactions médicamenteuses. Sa pertinence a aussi été démontrée dans l'analyse de la prescription puisqu'il faut noter que dans cette étude 50% des interventions pharmaceutiques ont fait appel au prescripteur, et dans 92% des cas les médecins ont accepté

les propositions émises par le pharmacien, mais aussi elle a confirmé qu'il est d'une utilité essentielle pour les patients de passage. Dans une deuxième étude, il a été prouvé que sur 12160 dispensations le pharmacien serait intervenu dans 815 cas, et dans 10% des cas, le pharmacien était alerté par le dossier pharmaceutique (DP). « 54 »

C'est un outil qui permet aux pharmaciens d'officines de sécuriser la dispensation du médicament, permet un recueil d'informations instantané et facilité sur les traitements habituels des patients, et apporte des informations intéressantes pour l'optimisation du suivi médicamenteux des patients. On lui trouve une utilité particulièrement lors d'un traitement par AVK dans l'évitement de l'iatrogénie médicamenteuse en surveillant le chevauchement des prescriptions, et le non-respect des posologies, et surtout pour déceler les contre-indications avec les autres traitements pris sans ordonnances particulièrement de phytothérapie.

2.2. Les dispositifs d'auto surveillance :

Des appareils d'auto mesures sont apparus depuis plusieurs années en Europe, Australie et Amérique du nord pour permettre l'obtention de mesures fiables et fréquentes de l'INR, et ainsi améliorer la qualité de vie des patients. L'utilisation de ces dispositifs permet de développer deux stratégies : l'auto mesure et l'autocontrôle. Ils peuvent être également utilisés par des professionnels de santé mais qui ne peut pas être considéré comme une auto surveillance.

2.2.1. La situation au monde :

L'autocontrôle a été utilisé pour la première fois par une patiente allemande en 1985. « 55 »

Depuis 1996, une étude suédoise a montré le succès de l'autocontrôle. « 56 » Elle a été conduite sur 51 patients en donnant des résultats satisfaisants puisqu'elle a montré les avantages de l'autocontrôle comme les réductions de complication, l'augmentation de la qualité de vie des patients, et la facilité des dosages à domicile par rapport à ceux fait dans un laboratoire.

De 1998 à 2005, le nombre de patients allemands à pratiquer l'autocontrôle augmentait allant de 25000 à 160000 patients, représentant ainsi 20% de la population sous AVK en Allemagne. « 57 »

En Amérique, bien qu'il y' est 4 millions de la population sous warfarine, en 2010 il a été estimé que seulement 65000 de ces patients étaient sous auto surveillance, ce qui représenterait 1.6 %. « 58 »

En France, l'assurance maladie prend en charge l'auto mesure de l'INR, mais seulement chez les enfants traités par AVK au long cours en cas de • port de prothèses valvulaires mécaniques ; • dérivations cavo-pulmonaires ; • anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki ; • hypertension artérielle (HTA) pulmonaire. « 59 »

La Haute Autorité de Santé, précisément la commission d'évaluation des produits et prestations avait conclus en 2007 que la population cible était entre 500 et 1000 enfants sous traitement AVK au long cours, avec une estimation de 150 nouveaux patients par an. « 60 »

Au Maroc, aucun dispositifs d'auto mesure n'est commercialisé, et il n'y'a pas encore d'études scientifiques sur le déploiement de l'utilisation de ces dispositifs au niveau national.

2.2.2. Présentation des dispositifs :

Comme pour la mesure de la glycémie capillaire qui aide dans plusieurs diagnostics, il existe des dispositifs qui permettent la mesure de l'INR à partir du sang capillaire en utilisant des bandelettes insérées dans un lecteur. Le principe de ces dispositifs consiste sur la mesure électrochimique du taux de prothrombine après activation de la coagulation sanguine à l'aide de thromboplastine humaine recombinante. Chaque bandelette-test comporte une zone réactive qui contient un réactif prothrombine. Le sang déposé sur la bandelette-test dissout le réactif: il se produit une réaction électrochimique qui est convertie en une valeur correspondant au temps de coagulation. Cette valeur est affichée à l'écran de l'appareil en unités INR. « 61 »



Figure 16: Appareil d'auto mesure CoaguChek XS. « 62»

Caractéristique d'un appareil d'Automesure de l'INR : L'appareil pèse 127 gr. mesure 138 X 78 X 28 mm. Il est composé d'un lecteur disposant d'un écran où s'affiche le résultat après le dépôt de la goutte de sang sur la bandelette réactive. Il faut poser l'appareil sur la table en premier, ensuite piquer le coté d'un doigt, en l'espace de 15 secondes maximum, il faut déposer la goutte sur la bandelette. Le résultat s'affiche dans la minute qui suit. « 62 »

Ces dispositifs d'auto mesure permettent le développement de plusieurs stratégies de surveillances : l'auto mesure (self-testing) où le patient réalise le test et communique le résultat à un professionnel de santé qui s'occupera de l'ajustement thérapeutique, l'autocontrôle (self-management) où le patient non seulement réalise le test mais aussi ajuste la posologie de l'AVK en fonction du résultat obtenu, ou alors l'utilisation de ces dispositifs par les professionnels de santé mais cette dernière n'est pas considérée comme une auto surveillance néanmoins elle est appréciée par les patients parce qu'elle utilise une ponction capillaire au lieu d'une ponction veineuse.

2.2.3. Destinés pour quels types de patients :

L'auto surveillance de l'anticoagulant par le patient lui-même est envisageable chez tous les patients sous traitement AVK au long cours comme pour les personnes qui ont une valve mécanique cardiaque, une maladie veineuse thromboembolique, ou une fibrillation auriculaire. Les expériences des différents pays ont montré que l'auto mesure peut être réalisable chez des patients qui sont capable d'avoir une vie autonome quels que soient leur niveau d'éducation et leur statut social. Néanmoins le patient doit avoir la capacité nécessairement intellectuelle afin de comprendre son traitement et ses risques potentiels, mais aussi une délicatesse manuelle, une acuité visuelle, et la volonté pour participer au suivi de son traitement. Car en cas d'un handicap par exemple des tremblements, l'auto mesure sera difficile à réaliser. Pour tout patient souhaitant adopter l'auto mesure, il devrait être apte à suivre un cours expliquant l'utilisation des dispositifs, qui comprend généralement 3 leçons de 90min. « 63 »

2.2.4. Disponibilité des dispositifs :

A l'étranger :

Selon (ISMAAP) l'International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated, 300 000 patients utilisent les dispositifs d'auto mesure pour contrôler leurs INR. « 64 »

En suisse, suède, Danemark, Allemagne, Grèce, république tchèque, les dispositifs, les bandelettes ainsi que les séances d'éducation thérapeutique du patient sont remboursés, et le développement de ces dispositifs dans ces pays est en fonction des conditions de prise en charge financière de chaque pays. En Espagne et en grande Bretagne, les bandelettes ne sont pas remboursées, alors la voie de développement de ces dispositifs se dirige vers les professionnels de santé, puisque le patient ne peut pas avoir les moyens pour s'en procurer. « 64 »

En France, les bandelettes et le lecteur sont remboursables à 60 % par la sécurité sociale. Le remboursement est réservé aux adultes porteurs de valve mécanique cardiaque traités par AVK, et aux enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours. « 65 »

Au Maroc :

Vu la grande importance de ces dispositifs à faire face à la iatrogénie des AVK, et malgré leur absence de commercialisation au niveau national, leur place au niveau du Maroc doit être analysé.

Les AVK ont un index thérapeutique très étroit donc une surveillance biologique est indispensable pour une bonne gestion du traitement. Le problème qui existe au niveau du Maroc, c'est que dans certaines régions, les patients se trouvent susceptibles d'avoir des complications thromboemboliques ou hémorragiques dû à un défaut de surveillance puisqu'il n'y'a pas de laboratoires d'analyses médicales disponibles à proximité des régions.

C'est ici qu'on peut trouver une grande utilité à ces dispositifs, soit utilisé par des professionnels de santé au niveau des centres de santé ou des hôpitaux de régions ne disposant pas d'un laboratoire d'analyse médicale pour procurer aux patient un minimum de suivi routinier adapté, ainsi que son utilisation aux urgences pour un dosage de l'INR devant les complications thromboemboliques ou hémorragiques comme pour les patients sous AVK accueillis pour des troubles de conscience ou pour des accidents vasculaires cérébraux, soit son

utilisation direct par les patients à domicile après leurs avoir expliqué le mode de fonctionnement des dispositifs par des séances de formation et d'éducation.

Il semblerait donc juste d'encourager la commercialisation de ses dispositifs au Maroc, même si, ces derniers doivent s'accompagner d'une formation des médecins, infirmiers, et pharmaciens sur les aspects théoriques et pratiques, pour qu'ils puissent transmettre une éducation thérapeutique pour les patients, ce qui pourrait limiter beaucoup de dégâts causé par la mauvaise surveillance.

2.2.5. Avantages et limites de l'automesure :

Une étude récente réalisée en Norvège en 2019, dont le but était d'étudier la qualité de la gestion des AVK ainsi que la qualité de vie de 126 patients, lorsque ces derniers étaient transférés de la gestion conventionnelle à l'autogestion après avoir suivi un programme de formation de 21 semaines sur l'autogestion suivi de 2 ans d'autogestion, les résultats de l'étude se focalisait sur 5 paramètres qui sont le TTR(Time in therapeutic Range), la variance des valeurs du rapport normalisé international (INR), les valeurs extrêmes de l'INR (INR 1.5-5), les complications et la qualité de vie, avait montré des résultats satisfaisant puisque la valeur médiane du TTR est passée de 65.9 à 78.1% , la valeur médiane de la variance de l'INR est passée de 0,33 pendant la prise en charge conventionnelle à 0,22 pendant l'autogestion, le pourcentage de valeurs INR extrêmes étaient inférieurs pendant l'autogestion (5.3% vs. 1,8%), aucun évènement thromboembolique ou hémorragique n'a été signalé pendant la période d'autogestion, la qualité de vie s'est améliorée après 2 ans avec l'auto surveillance, il y avait une augmentation de la satisfaction de la direction générale et de l'auto-efficacité, les tracas quotidiens, la détresse psychologique et un réseau social tendu ont diminué après 2 ans avec l'autogestion. Il s'agissait de la première étude à avoir utilisé cinq mesures de résultats (TTR, variance INR, valeurs INR extrêmes, complications et qualité de vie) pour un traitement AVK de qualité, et elles étaient toutes en faveur de l'autogestion. L'étude nous prouve que pour améliorer encore la qualité de la thérapie AVK, il devrait y avoir une utilisation accrue de l'autogestion pour les patients éligibles. « 66 »

Une autre étude réalisée aux états unis en 2020 plus précisément au Froedtert & the Medical College of Wisconsin, a montré que le TTR moyen des sujets 6 mois avant la date de

leur visite d'auto-évaluation était de 69.9%, et le TTR moyen des sujets 6 mois après la date de leur visite d'auto-évaluation était de 73.2%, c'est une augmentation statistiquement significative de 3,3% du TTR 6 mois après la transition des patients vers l'autotest. En outre, un total de 60 valeurs d'INR sur 9203 collectés durant cette étude, était critique comme défini par un INR supérieur à 5.0, 36 valeurs critiques sont survenues au cours des 6 mois précédant la date de la visite d'enseignement d'autotest des patients et 24 dans les 6 mois suivant la date de la visite d'enseignement d'auto-évaluation. Cette étude a pu montrer que l'auto mesure est une option viable qui pourrait améliorer l'efficacité de la gestion de l'INR pour les patients éligibles. « 67 »

Parmi les autres avantages de l'auto mesure, la distance parcourut par le patient jusqu'au laboratoire d'analyse médicale sera réduite, surtout pour les patients qui ont d'autres pathologies et qui ne dispose pas de laboratoire d'analyse à proximité, ça permettra aussi aux patients d'éviter la ponction veineuse douloureuse qui fragilise les veines, et la perte des journées de travail. Ça permettra pour l'état de réaliser des économies en réduisant les prises de sang à répétition, de réduire les visites aux laboratoires, de prendre en charge d'éventuels handicaps.

Les limites de l'auto mesure sont retrouvées au niveau du coût de l'appareil et de toute la prise en charge, des conditions nécessaires au bon déroulement de l'auto surveillance comme une bonne acuité visuelle et une capacité du patient à réaliser le geste d'auto pique seul et du dépôt de la goutte, ainsi qu'une obligation d'éducation thérapeutique du patient. Ces types de démarches existent dans d'autres pays (Allemagne, suisse...) où on prend en charge d'éduquer le patient, malheureusement au niveau du Maroc ces structures n'existent pas, et il 'y'a pas de formations pour les médecins, infirmiers concernant l'auto mesure de l'INR puisque ces dispositifs ne sont pas commercialisés.

Dans l'intérêt de prévenir la iatrogénie des AVK, il est urgent de remédier à cette situation en intégrant réellement au Maroc l'usage de ces dispositifs d' auto mesure de l'INR dans le système de soins marocain.

2.3. Les organismes participants :

Le régime sanitaire Français, pris comme exemple, montre parfaitement un nombre précis et important d'organismes agissant comme acteurs éminents dans la prévention de la iatrogénie liée aux AVK.

Ces organismes sont la HAS (Haute autorité de santé), l'ANSM (l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) qui est l'équivalent de la direction du médicament et de la pharmacie au Maroc (DMP), et la CESPARM (comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française).

La HAS joue un rôle important dans la prévention, elle possède des outils et des guides en plus des méthodes qui sont mise à disposition des professionnels de santé afin de pouvoir mieux réformer la prise en charge du patient. Ils existent plusieurs documents qui contribuent à la prévention et qui sont retrouvé sur le site de la HAS. « 68 »

L'ANSM possède également au niveau de son site des documents qui sont destinés aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients sous AVK. « 69 »

La CESPARM est une commission qui a permis de contribuer à la sensibilisation des professionnels de santé mais surtout les pharmaciens, en leur permettant d'agir en prévenant et en éduquant (Education thérapeutique). «70 »

2.4. Les cliniques d'anticoagulants (CAC) et les autres réseaux utiles :

Les premières cliniques d'anticoagulants qui sont apparu étaient en Hollande en 1949, et prennent en charge actuellement 90% de patients sous AVK, ce sont les infirmières qui prélèvent les échantillons sanguins et ajustent la posologie. Ces cliniques existent en Angleterre, Espagne, Allemagne, Amérique du nord, et en Italie depuis 1999 où il y'a 255 CAC prenant en charge le patient en totalité. « 71 »

Le concept des cliniques d'anticoagulant c'est de sécuriser la prise de l'anticoagulant tout au long de la chaîne de ce médicament. Il concerne tous les professionnels de santé (médecins généraliste et spécialistes, pharmaciens, infirmiers..) et le patient. Les CAC sont obligatoirement associés à l'éducation thérapeutique du patient et de son environnement pour l'aider à déterminer la posologie. Une étude avait montré que la survenue des hémorragies avait

diminué après recours aux CAC de 3,9 à 1,6 %, et les récurrences de 11,8 à 3,3 %. Ainsi que la durée du maintien de l'INR dans la fourchette des valeurs souhaitées qui est exprimée en pourcentage s'est nettement amélioré après le recours à une CAC, en Hollande par exemple 50 à 60 % avant, et supérieur à 70 % après recours aux CAC, aux États-Unis 67 %. « 71 »

En France, la première clinique est apparue en 1998 au CHU de Toulouse, lors d'une collaboration du laboratoire d'hématologie et un service de médecine vasculaire, en mettant en place deux outils qui sont l'éducation thérapeutique du patient et un logiciel comme moyen d'aide d'adaptation à la posologie. La déontologie médicale, le respect de l'organisation du système de soins, l'accentuation de la responsabilisation du patient conduisent à des modes de fonctionnement spécifique de chaque pays. « 74 » Une étude effectuée sur les performances des six cliniques françaises sur une période de 3 ans entre 2009 et 2011 avait montré que sur 2755 patients, 73 % des patients ont un temps passé dans la zone thérapeutique de 2 à 3, et 63,7 % et 68,8 % concernant les patients qui ont un temps passé dans les zones thérapeutiques respectivement (2,5 à 3,5 et 3 à 4,5). Le pourcentage de temps passé avec un INR supérieur à 5 est extrêmement réduit. « 72 »

En plus des cliniques d'anticoagulants, il existe d'autres réseaux créés en France pour aider le patient dans la gestion de son traitement par exemple : le réseau GRANTED (centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants) qui propose une éducation thérapeutique pour une utilisation sécuritaire de ces dispositifs d'auto mesure. Le patient bénéficie de 2 consultations effectuées par un médecin ou un infirmier sur demande médicale. La première concerne la présentation des appareils, la deuxième compare les résultats du dispositif avec ceux du laboratoire. Si le patient décide d'acquiescer le dispositif, une troisième consultation est réalisée pour établir un paramétrage et faire des premières mesures, puis des appels téléphoniques sont réalisés après trois mois. « 73 »

Ou encore le réseau C.R.E.A.T.I.F (Centre de référence et d'éducation des anti thrombotiques d'ile de France), qui était initialement une clinique d'anticoagulant. Ce réseau a pour mission de coordonner et organiser les prises en charges des traitements anti-thrombotiques entre l'hôpital et les professionnels de santé libéraux d'ile de France, mais aussi délivrer des conseils aux professionnels de santé, organiser des séances d'éducation thérapeutique, organiser des actions de formation des professionnels pour améliorer leurs

connaissances sur les anti-thrombotiques. Il constitue un centre de références pour les professionnels au niveau d'île de France pour aider les patients dans l'équilibre du traitement et répondre aux besoins de questionnement des patients sur leurs traitements. « 73 »

Il y'a aussi des sites internet qui ont été créé pour accompagner les patients sous anticoagulants dans le processus du traitement, en leur procurant toutes les explications nécessaires voir même des témoignages de patients sous traitement comme le site Avkcontrol' et le site Automesure.com.

2.5. Le carnet de suivi du traitement par AVK

L'AMM des médicaments anticoagulants oraux recommande l'utilisation du carnet de suivi, conçu essentiellement pour faciliter aux professionnels de santé la prévention de la iatrogénie des AVK, cette opération de prévention est réalisée au niveau de la France par l'ANSM, la fédération française de cardiologie et la CESPARM. « 74 »

Ce carnet d'information et de suivi du traitement contient le nom, prénom, adresse, et numéro de téléphone du patient, ainsi que le nom et coordonnées du médecin traitant, l'indication exacte c'est-à-dire la maladie thromboembolique concernant le patient, en intégrant le niveau de gravité avec la durée du traitement, mais aussi des tableaux qui sont à compléter par le patient qui contiennent les résultats biologiques, et les oublis de prise, de changement de traitement ou de saignement, pour pouvoir inciter le patient à participer à son propre suivi biologique ainsi qu'aux professionnels de santé dans la compréhension des résultats de l'INR. « 75 » Il contient aussi des recommandations de bon usage comme les 7 règles à respecter dans le cadre d'un traitement par avk pour aider le patient à mieux comprendre les risques du traitement.

C'est le pharmacien ou le médecin qui propose ce carnet aux patients qui ont des AVK prescrits dans leurs ordonnances, en leurs expliquant la manière dont il se remplit, et son importance dans le bon déroulement du traitement. Et si un patient qui a un traitement chronique ne demande pas auprès de son pharmacien de renouveler son carnet, alors là le pharmacien doit s'assurer si ce patient se procure le carnet ailleurs, et doit convaincre ce dernier pour son utilisation.

Dans une étude française, (69 %) des pharmaciens ont pensé que la systématisation du carnet de suivi pourrait améliorer la sécurité des patients. Mais 12 % des pharmaciens ne le distribuent pas, (37 %) estiment que leurs recommandations sont la source d'information la plus utile au patient. « 76 »

Ces carnets sont remis aux médecins par la fédération française de cardiologie, et aux biologiste et pharmaciens par la CESPARM. « 77 »

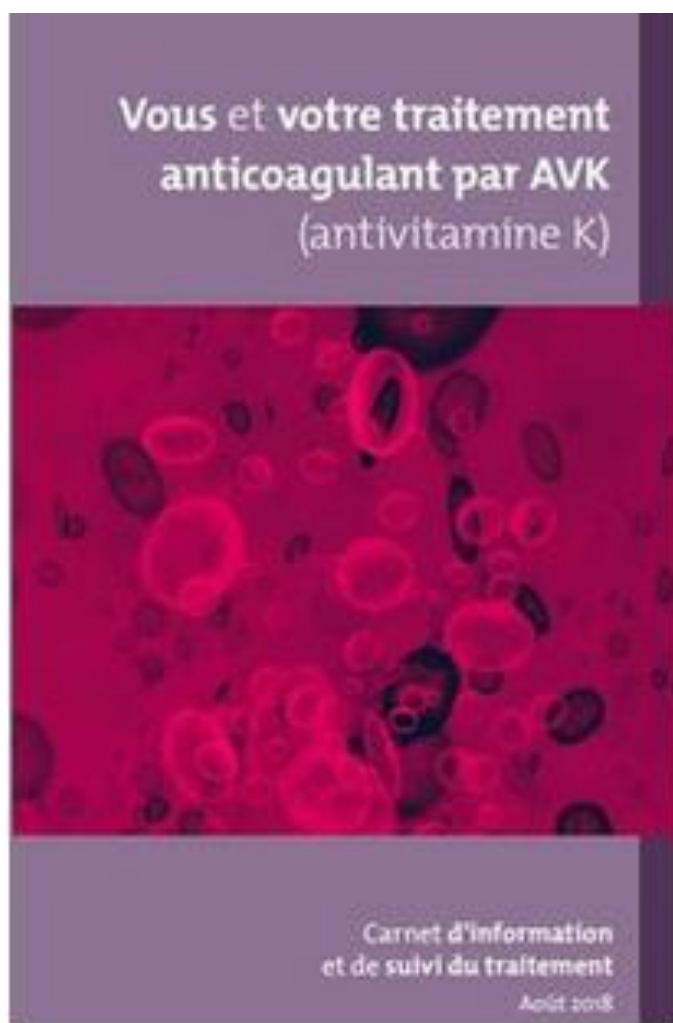


Figure 17: Photo de couverture d'un carnet d'information et de suivi d'un traitement par AVK.

« 78 »

II. L'accompagnement du pharmacien d'officine des patients sous AVK à l'étranger :

1. Education thérapeutique du patient (ETP) :

1.1. Historique :

Depuis des décennies, la relation soignant-soigné était fondée sur le paternalisme des soignants. Avec le temps il s'est avéré que cette prise en charge sans la participation du patient était inadaptée dans le cas des maladies chroniques, parce que cette dernière nécessite une posture différente de cette relation et c'est ce changement qui a permis l'apparence de l'éducation thérapeutique (ETP). Cette dernière considère le patient au sein de son traitement et lui donne le droit de choisir, de savoir, de décider, de contrôler, d'agir, on passe alors de l'obéissance à la prescription à l'éducation et la négociation. Ce qui implique un changement de la posture du soignant, passant des postures injonctives aux postures éducatives qui permettent l'écoute et l'accompagnement psychosocial du patient. En France, l'ETP n'a commencé à prendre place que dans les années 2000, puisqu'en 2002 le patient est reconnu comme un acteur de santé en association avec les soignants. En 2007, la HAS a publié un guide qui permet d'encadrer l'ETP, en 2009 l'ETP est reconnue comme PEC (prise en charge) entière par la loi hôpital, santé, territoire, et s'est inscrite dans la loi du code de santé publique et est devenue obligation légale en France. « 79 »

1.2. Définition :

L'éducation thérapeutique a pour but de faciliter l'adhésion des patients à leur traitement afin de les rendre plus autonomes et améliorer leur qualité de vie. L'Organisation mondiale de la santé définit l'ETP en 1998 par un processus par étapes intégré aux soins et réalisé par les professionnels de santé en ville ou en hôpital. Elle inclut plusieurs activités dont le patient est le centre, comme la sensibilisation, l'apprentissage, l'information, l'accompagnement, ainsi que les soins. Elle suit le patient jusqu'à ce qu'il comprenne son traitement, et qu'il puisse coopérer avec les professionnels de santé afin de vivre le plus sainement possible. Elle devrait rendre le patient responsable de son traitement et pleinement capable de maintenir toutes les ressources pour gérer sa maladie. « 79 »

1.3. Fonctionnement :

C'est un programme structuré et coordonné constitué de quatre étapes, la première est la réalisation du *diagnostic éducatif* : qui permet de connaître le patient dans toute sa globalité intégrant plusieurs dimensions (socioculturelle, cognitive, psychologique, expérientielle, motivationnelle) c'est-à-dire, interroger sur sa vie quotidienne, son environnement social, familial, et professionnel, sur ses connaissances sur sa maladie et son traitement, sur ses capacités d'apprentissage, son vécu avec la maladie, ses actions face à la maladie, ses projets. La deuxième étape est la création d'un programme ou des objectifs éducatifs adaptés et uniques pour chaque type de patient définis par le patient lui-même et le soignant. La troisième étape permet d'établir des séances d'ETP collectives ou individuelles qui ont pour but de permettre aux patients un accompagnement et un développement des compétences qui vont lui permettre une gestion de son traitement et sa maladie. La dernière étape permet d'évaluer l'évolution du patient, et qui est accomplie au cours du programme à la fin de chaque séance éducative. « 79 »

1.4. Différenciation entre information et éducation :

La différence entre l'information et l'éducation est la nature des connaissances et le sens que le patient assimile. Il devient un partenaire thérapeutique puisque non seulement il s'approprie des compétences spécifiques mais il apprend à construire et mener un projet de vie. L'ETP permet ainsi aux patients de devenir les premiers acteurs de leurs soins. « 80 »

1.5. Pour quels types de patients est destinés l'ET ?

L'éducation thérapeutique est proposée aux patients à un moment proche de son diagnostic ou alors lors de l'évolution de sa maladie chronique, si il n'y'a pas eu de propositions antérieurement ou alors un refus. Elle est proposée à tout type de personne ayant une maladie chronique quel que soit leur âge, enfant ou parents ou adolescents, peu importe le stade et l'évolution de la maladie. Elle peut même être proposée aux proches des patients si le patient lui-même souhaiterait impliquer ses proches dans la gestion de sa maladie. « 81 »

L'éducation thérapeutique doit être proposée avec un suivi régulier et dans certains cas des suivis approfondi au cours de la maladie chronique, après une évaluation individuelle, et une actualisation du diagnostic éducatif. « 80 »

Les patients ne doivent pas être privé d'une éducation thérapeutique peu importe leurs statuts socio-économique et culturel, ou leurs difficultés d'apprentissage au niveau de la compréhension de la langue, la lecture, présence d'handicap sensoriel ou mental, présence de troubles cognitifs, dyslexiques. Ces caractéristiques doivent être prises en compte pour l'adaptation d'un programme accessible géographiquement et culturellement pour répondre aux attentes et besoins des patients, avec un choix des techniques pédagogiques les plus adaptées.

« 80 »

1.6. Les acquis nécessaires aux professionnels de santé :

Il existe plusieurs acquis que le professionnel de santé doit maîtriser pour appliquer une bonne éducation thérapeutique, ces acquis sont basés sur quatre plans (relationnel, pédagogique et d'animation, méthodologique et organisationnel, biomédical et de soins).

Sur le premier plan relationnel, les acquis sont : Une communication compréhensible, l'utilisation de l'écoute active, le choix de mots appropriés, la détection des difficultés d'apprentissage, permettre aux patients de prendre une position plus active dans les activités affectant leur santé et leurs soins personnels, soutenir la motivation du patient tout au long de son traitement chronique.

Sur le plan pédagogique et d'animation, les acquis se présentent sur le choix et l'utilisation des outils et techniques pédagogiques qui soutiennent l'acquisition de compétences d'auto soins, et la prise en charge des besoins et de la diversité des patients lors des séances d'ET.

Sur le plan méthodologique et organisationnel, il faut au professionnel de santé de planifier la démarche d'ETP, et coordonner avec les actions des différents services.

Sur le plan biomédical et de soins, il faut au professionnel de santé qu'il ait une connaissance de la maladie chronique et de la stratégie de prise en charge thérapeutique concernée par le programme d'ETP, mais aussi il lui faut une capacité de reconnaître les vulnérabilités psychique et sociale. « 82 »

1.7. La pratique de l'éducation thérapeutique des patients traités par antivitamine K :

C'est un programme constitué d'une ou plusieurs séances individuelles pour le patient qu'il soit accompagné ou non d'une personne de son entourage, en plus d'un suivi téléphonique et des séances en groupe. Les séances individuelles sont réalisées en hôpital, clinique, ou à domicile du patient, par des infirmières, un lien est établi avec le médecin traitant à travers le rapport d'éducation. Les séances durent de 30 à 60 minutes, les étapes de l'éducation thérapeutique sont suivies à la lettre, à savoir le diagnostic éducatif. Les comprimés d'AVK sont montrés au patient pour lui permettre de bien les identifier avec une explication des posologies complexes : demi, quart, trois quarts. En cas de doute d'une difficulté de compréhension de la part du patient, l'infirmière invite une personne de son entourage dite « ressource » à une des séances d'éducation. L'information pédagogique est toujours intégrée dans la vie quotidienne du patient afin qu'il puisse donner du sens à l'information véhiculée et l'intégrer dans sa vie quotidienne, elle est calquée sur les recommandations de bon usage des AVK en vigueur. Elle concerne la maladie, le but du traitement, les bénéfices et risques du traitement, la surveillance biologique par l'INR. Plusieurs points sont entamés :

- Pourquoi et comment se fait la surveillance biologique du traitement AVK ?
- Quelle est la zone optimale de l'INR ?
- A quel moment faut-il augmenter la fréquence de surveillance de l'INR ?
- La diététique, les interactions médicamenteuses, ainsi que les attitudes à opter en cas de situations particulières comme les saignements, les oublis de prise, les actes de soins sont aussi éclairés.
- Des informations plus spécifiques s'appliquent à certains patients, impliquant la contraception, les voyages, ou l'activité sportive.

Un « minimum sécuritaire » est défini comme objectif à accomplir en fin de séance, s'il n'est pas atteint, l'aide d'une infirmière est planifiée pour encore mieux aider la gestion du traitement à domicile, après l'accord du médecin traitant ou le médecin de service si le patient est hospitalisé. Une aide peut être envisagée sur le long terme ou seulement dans les premières

étapes du traitement pour aider le patient et son entourage dans sa familiarisation avec son traitement. Pour des situations spécifiques comme celle des malentendants, l'éducation est réalisée avec un interprète qui utilise la traduction avec le langage de signes, et celle des personnes ne maîtrisant pas bien la langue française, l'entretien est réalisé avec la présence d'un interprète ou une personne de l'entourage du patient.

Le minimum sécuritaire se présente comme suit : A la fin de chaque séance d'éducation, il faut au patient qu'il ait acquis plusieurs connaissances :

- Le contrôle du traitement anticoagulant se fait grâce à une prise de sang (INR).
- Les posologies varient et s'adaptent en fonction des résultats de l'INR.
- Le traitement se prend d'une manière régulière.
- Il faut avoir une conduite à tenir adaptée en cas d'oubli de la prise.
- Il faut appeler le médecin le jour de l'INR pour adapter les doses.
- Il faut appeler le médecin en cas de saignement.
- L'automédication est déconseillée (il existe des interactions médicamenteuses qui peuvent être dangereuses).

Il faut au patient aussi qu'il ait commencé à remplir son carnet de suivi, qu'il soit capable de manipuler les comprimés et de comprendre les différentes doses possibles. « 83 »

1.8. État d'avancement de la recherche : efficacité de l'ETP, enjeux et contraintes :

Plusieurs méta-analyses, ont prouvé une efficacité de l'ETP à travers le monde, car il existe des programmes partout dans le monde souvent nommé « self management intervention ». Les bénéfices de l'ETP varient en fonction des pathologies et des programmes établis. Ces études ont démontré l'efficacité de l'ETP à améliorer le bien-être psychologique du patient, et à diminuer les visites aux urgences.

Sur 35 méta-analyses, soit un nombre de 598 études qui représentent 61 000 patients dans 8 pathologies chroniques : l'ETP s'est montré efficace dans 64 % des études, n'a montré aucun

effet dans 30% des études, et a eu des répercussions négatives dans 6% des études. Une information qui semblait intéressante à noter est que sur les 598 études, seulement 4% décrivaient le contenu du programme ETP, 23% des études affichaient que des informations sommaires comme la fréquence des séances, la longueur, le type d'interventions, et le 73% qui restait ne décrivaient rien sur le programme effectué. Il s'est avéré que les programmes les plus bénéfiques pour les patients étaient ceux qui sont finement décrits et dont les programmes sont pluridisciplinaires incluant plusieurs professionnels de santé (psychologue, infirmier, médecin, diététicien..).

Cette technique s'est avérée être le garant de l'efficacité du programme, et c'est dû aux facteurs suivants :

- Le programme va obliger chaque intervenant d'écrire ce qu'il va réaliser, ce qui va le pousser à repenser et vérifier la véracité du contenu proposé au niveau des bases de données, dans les ouvrages et sur internet.

- La partie rédigée par chaque intervenant sera relue par les autres intervenants et sera critiquée.

- Les intervenants sont obligés de coopérer vu qu'ils rassemblent plusieurs parties du programme médical, diététique et psychologique, ce qui permettra au patient de mieux coopérer et accepter leurs traitement, ainsi qu'augmenter leur adhésion.

Bien que l'ETP soit d'une efficacité importante, son implantation dans les hôpitaux est loin d'être évidente. La revue de littérature révèle que l'ETP dans la situation mondiale, est difficile à mettre en œuvre et maintenir en routine dans les hôpitaux comme en Suède, le Canada, la Chine, la Finlande et les Etats-Unis. Afin de comprendre les difficultés d'installation et de maintien de l'ETP, une interview s'est effectuée de 27 professionnels de santé pratiquant l'ETP au niveau du nord de la France, et l'analyse a montré quatre contraintes représentant des freins à l'ETP :

1. La première contrainte est la rédaction du programme qui doit être très détaillée et justifiée, ainsi que les programmes doivent être évalués tous les ans et tous les quatre ans avec une évaluation conséquente.

2. La deuxième contrainte est celle d'organisation, puisqu'il y'aura une nécessité de former de nouveaux professionnels de santé à l'ETP, et le manque de temps pour les patients et soignants est criant.
3. La troisième contrainte est la peur des soignants non médecins dans la gestion des séances en groupes et la peur de manquer de connaissances médicales pour répondre aux patients, alors que les médecins n'apprécient pas le partage de connaissance avec les autres professionnels. En plus de la confrontation au manque de motivation des patients pour venir et s'investir en ETP, et les retours négatifs de patients se plaignant d'aucune amélioration de la santé et la qualité de vie, ce qui démotive.
4. La quatrième contrainte c'est de la part des intervenants qui se plaignent de leurs collègues parce qu'ils critiquent l'ETP, et l'applique d'une manière très mal avec un manque d'investissement, ou alors avec une attitude non respectueuse envers le patient ce qui détruit les efforts faits par les autres soignants lors des séances de l'ETP. « 79 »

2. Entretien pharmaceutique :

2.1. Présentation :

L'entretien pharmaceutique décrit selon la SFPC (Société Française de pharmacie clinique), est une partie du parcours de soins des patients. Il est défini comme un échange entre le patient et le pharmacien pour recueillir toutes les informations nécessaires pour renforcer le conseil, l'éducation, et la prévention. Il peut être utilisé dans le cas d'une évaluation, d'une amélioration de l'adhésion thérapeutique, ou dans le cas d'une éducation ciblée. Le lieu de sa réalisation peut être dans une hospitalisation de jour, une hospitalisation conventionnelle, à domicile ou à l'officine, ou dans une maison de santé. Un rapport de cet entretien doit être incorporé au dossier du patient.

C'est un outil qui permet à chaque pharmacien ou autre professionnel de santé de bien mener les activités et missions de pharmacie clinique impliquant un entretien. La complexité de l'entretien dépend des objectifs définis.

Avant l'entretien pharmaceutique, le pharmacien doit faire attention à toutes les informations qui lui seront utiles lors d'une prise de note qui est essentielle dans laquelle il

notera le verbatim du patient c'est-à-dire « mot pour mot », tous les termes et phrases clés utilisées par le patient, qui seront par la suite réutilisés par le pharmacien pour personnaliser les échanges avec les patients. Cette prise de note ne doit en aucun cas gêner les échanges du patient avec son pharmacien.

2.2. Pour quels types de patients ?

Selon la loi française, cet accompagnement s'intéresse aux patients majeurs, qui sont sous traitement chronique d'anti vitamine K pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à six mois. « 84 »

2.3. Objectifs :

Selon un arrêté publié en 2013 en France, le premier objectif des entretiens vise une intervention en santé publique, en travaillant sur la prévention avec la lutte contre les accidents iatrogéniques en diminuant leur incidence, surtout chez les patients sous traitement chroniques d'anticoagulants, ainsi qu'en augmentant leur observance.

Les objectifs de l'entretien pharmaceutique vont aussi permettre au pharmacien de renforcer les rôles de conseils, d'éducation et de prévention, d'augmenter la valeur de son expertise sur le médicament, d'estimer les acquis du patient sur son traitement, de renforcer l'adhésion thérapeutique et aider le patient à s'approprier son traitement pour enfin effectuer une évaluation de l'appropriation.

A la fin de l'entretien, le patient doit avoir acquis le minimum sécuritaire mentionné précédemment, mais aussi doit être capable de bien manipuler les comprimés, de savoir la conduite à tenir en cas d'oubli, d'appeler le médecin en cas de saignement ou pour adapter les doses le jour de l'INR. Néanmoins, il se peut que le patient n'arrive pas à assimiler toutes ces informations au cours d'un premier entretien, donc il est important au pharmacien d'utiliser des guides d'entretien pour l'aider à s'adapter à la situation réelle. « 85 »

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

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

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

2.5. Outils :

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

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

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

On retrouve d'autres supports utilisés par les pharmaciens, comme des logiciels, les guides d'accompagnement, des cours de la faculté, des fiches support des laboratoires commercialisant les AVK, des fiches obtenues lors du développement personnel continu, les ordonnances des patients, des documents retrouvés dans des groupements (Pharmactiv).

2.6. Rôle du pharmacien d'officine lors des entretiens :

Lors des entretiens, les connaissances émises par le patient sont estimées et évaluées par le pharmacien, afin de ne pas manquer les notions indispensables à transmettre pour les patients sous traitement AVK. Parmi ces notions, on retrouve le respect de la dose prescrite qui est essentiel, le pharmacien doit être attentif avec les patients qui ont des prescriptions avec des demi ou des quarts de comprimés car le fractionnement du comprimé peut poser des difficultés au patient, dans ce cas le pharmacien apporte son aide pour lui trouver des solutions comme lui proposer des outils (Ex : coupe-comprimés) qui facilitent la découpe. Il faut bien insister au patient sur l'importance du respect de la dose vu les risques qu'elle peut causer, toute quantité supérieure à celle prescrite peut être la cause d'une hémorragie plus ou moins grave, tandis qu'une quantité inférieure peut entraîner des risques de thromboses. En plus, ces doses peuvent changer d'un jour à l'autre ce qui va nécessiter une grande attention du patient. Dans le plus souvent des cas, l'utilisation d'un pilulier est proposé par le pharmacien.

La deuxième notion importante à mentionner au patient par le pharmacien, est l'heure de prise du traitement, qui doit absolument être pris à la même heure, le plus souvent le soir, pour un ajustement de la dose le lendemain, à l'aide de l'INR. Ainsi, il est également très important d'insister au patient sur la mesure de l'INR, qui permet de vérifier l'efficacité de son traitement, préférentiellement dans un même laboratoire, pour effectuer un suivi régulier, en lui rappelant l'importance d'inscrire les résultats dans le carnet de suivi.

Le pharmacien doit aussi rappeler les conduites à tenir en cas d'oubli, et l'inscription de ces oublis dans le carnet de suivi, mais aussi l'importance de notifier la prise de médicament AVK par le patient aux autres professionnels de santé (dentiste, kinésithérapeute, chirurgien...).

Pour terminer, le patient doit comprendre à l'aide du pharmacien, l'importance de ne pas avoir recours à l'automédication, parce qu'ils y'a des médicaments qui semblent anodins comme l'aspirine mais qui augmentent le risque de saignement.

Dans le cas d'un désir de grossesse, il faut orienter la patiente pour une consultation obstétrique tout en rappelant l'importance de la contraception car les risques pour l'enfant sont nombreux : syndrome malformatif, perte fœtale, ou fœtopathie cérébrale. « 86 »

2.7. Déroulement de l'entretien :

Le déroulement de l'entretien pharmaceutique passe par des étapes :

- 1. Connaître le patient :** Commencer par se présenter (nom, fonction, mission), contrôler l'identité du patient et sa disponibilité. S'installer à hauteur du patient avec un positionnement ouvert de (45°) pour être bien entendu et compris. Privilégier à l'officine un espace confidentiel. Afin de construire du relationnel, il faut entamer la discussion sur un autre sujet que l'objectif de la venue. Expliquer la durée et l'objectif de l'entretien ainsi que la nécessité de prise de note. Insister sur l'écoute active et le respect du pharmacien envers le patient.

Tableau 7: Informations générales concernant le patient. «87»

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
Poids			
Nom de l'AVK prescrit			
Nom du prescripteur			
Autres médicaments prescrits			
Autres médicaments ou compléments alimentaires consommés par le patient			
Habitude de vie pouvant interférer avec le traitement AVK (alimentation, difficultés à effectuer les contrôles d'INR, observance...)			
Historique de la prescription des AVK			
Difficultés motrices, cognitives, sensorielles			
Laboratoire qui dose habituellement l'INR			
Le patient a-t-il un carnet de suivi ?			
Demander au patient comment il vit globalement son traitement.			

- 2. S'assurer de l'aptitude du patient à participer durant l'entretien :** le pharmacien certifie la capacité du patient à participer à l'entretien en lui demandant des questions simples comme « décrivez-moi ce qui vous arrive », « expliquez-moi pourquoi nous nous voyons aujourd'hui », pour éliminer toute suspicion de troubles cognitifs, impossibilité de communication, et absence de démence.
- 3. Effectuer une liste des traitements :** lister les médicaments à prendre par le patient prescrit ou non prescrit y compris les compléments alimentaire, la phytothérapie, et l'automédication.
- 4. Détecter les problèmes lié à la thérapeutique :** l'expertise pharmaceutique clinique peut être compléter par le pharmacien en procurant au patient des conseils lors de l'entretien.
- 5. Recenser le comportement du patient :** le pharmacien doit expliquer au patient les situations à risques comme les oublis, les voyages, les saignements ; et informer sur les conduites à tenir dans le cas de ces situations.
- 6. L'adhésion :** le but de cette étape est d'estimer l'adhésion thérapeutique du patient en utilisant des scores validés qui constitue une méthode d'évaluations de manière subjective ou l'utilisation d'une autre méthode indirecte qui se base sur la régularité du renouvellement. Lors de l'initiation du traitement, l'adhésion peut poser problème et peut au cours du temps diminuer, d'où l'importance du renforcement de la motivation, et de la répétition de l'évaluation.
- 7. Automédication et alimentation :** l'objectif de cette étape est l'évaluation de la prise éventuelle de médicaments achetés en officines, magasins, ou sur internet. Rappeler qu'il est nécessaire de demander conseil auprès de son pharmacien ou d'un professionnel de santé avant de se procurer n'importe quel produit. Il faut au pharmacien d'indiquer les médicaments et aliments pouvant être source d'interactions pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec ses médicaments. Il faut aussi éduquer le patient à inscrire les médicaments pris sans prescription dans le dossier pharmaceutique par le pharmacien.

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

Tableau 8: Questionnaire sur le principe du traitement. «87 »

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Est-ce que le patient sait à quoi sert « nom de la spécialité AVK prescrite » ?	A PA NA	A PA NA	A PA NA
2. Le patient sait-il pourquoi « nom de la spécialité AVK prescrite » lui a été prescrit ? Si oui, est-il capable de définir son indication thérapeutique ?	A PA NA	A PA NA	A PA NA
3. Le patient sait-il si ce médicament comporte certains risques ? Si oui, le patient les connaît-il ?	A PA NA	A PA NA	A PA NA
4. Est-ce que le patient connaît la dose prescrite par son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?	A PA NA	A PA NA	A PA NA
5. Est-ce que le patient sait, à quelle heure il doit prendre ce médicament et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?	A PA NA	A PA NA	A PA NA
6. Est-ce que le patient sait quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, expliquez.	A PA NA	A PA NA	A PA NA
7. Est-ce que le patient sait qu'il est important : – de noter sur son carnet de suivi les prises de l'AVK ? – de noter tout oubli éventuel dans son carnet de suivi ?	A PA NA	A PA NA	A PA NA

Le jugement de l'appropriation du patient des informations importantes sur son traitement se fait selon trois niveaux :

- **A** : Acquis. (Lorsque l'information est complètement intégrée par le patient.)
- **PA** : Partiellement acquis. (Lorsque les connaissances du patient sont limités et imprécises.)
- **NA** : Non acquis. (Lorsque le patient ne connaît absolument rien sur son traitement.)

Tableau 9: Questionnaire sur les connaissances du patient sur la surveillance de son traitement.

« 87 »

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Le patient connaît-il la valeur de son INR cible ? Si oui, quelle est-elle ?	A PA NA	A PA NA	A PA NA
2. Le patient sait-il que le dosage de l'INR doit être effectué impérativement selon le calendrier établi par le médecin et toujours dans le même laboratoire ? Vérifiez avec le patient qu'il dispose bien du calendrier de suivi de son INR.	A PA NA	A PA NA	A PA NA
3. Le patient sait-il pourquoi il faut doit faire sa prise de sang pour dosage de l'INR, le matin (transmission au médecin) ?	A PA NA	A PA NA	A PA NA
4. Le patient sait-il que, dès qu'il la connaît, il doit immédiatement noter la valeur de l'INR dans son carnet de suivi et appeler son médecin si cette valeur de l'INR sort de la fourchette ?	A PA NA	A PA NA	A PA NA
5. A quelle fréquence le patient réalise-t-il le contrôle de l'INR ?	A PA NA	A PA NA	A PA NA

9. Développer la gestion des effets indésirables : la première étape consiste à identifier la tolérance du patient à ses traitements et les allergies existantes, pour une évaluation de son impact sur sa qualité de vie. Préciser exactement les symptômes cliniques responsables de ces événements indésirables, pour une identification de l'allergie ou de l'intolérance. La deuxième étape consiste à prévenir et limiter les effets indésirables en indiquant les règles hygiéno-diététique ainsi que les modalités de prise, et médicaments associés pouvant limiter la survenue et la sévérité des effets indésirables. La troisième étape consiste à indiquer les conduites à tenir en cas de survenue d'effets indésirables (urgences, consultations, prise d'un traitement correcteur...).

Tableau 10: Questionnaire des connaissances du patient sur l'usage d'autres médicaments.

« 87 »

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ?	oui non	oui non	oui non
2. Le patient connaît-il les médicaments qui sont contre indiqués avec son traitement ?	oui non	oui non	oui non
Si oui, peut-il citer des médicaments d'usage courant contre indiqués avec son traitement ?	oui non	oui non	oui non
3. Arrive-t-il au patient de prendre, sans avis médical ou conseil pharmaceutique, d'autres médicaments qu'il a par exemple dans son armoire à pharmacie ? Si oui, lesquels ?	oui non	oui non	oui non

Tableau 11: Questionnaire des connaissances des patients sur l'alimentation et leur vie quotidienne. « 87 »

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<p>1. Le patient connaît-il les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique dans la vie quotidienne (prévention des chocs et blessures lors d'activités sportives ou de loisirs) ?</p> <p>- Peut-il en citer 3 ?</p>	<p>oui</p> <p>non</p>	<p>oui</p> <p>non</p>	<p>oui</p> <p>non</p>
<p>2. Le patient connaît-il les règles à suivre en matière d'alimentation et les principaux aliments riches en vitamine K ?</p>	<p>A</p> <p>PA</p> <p>NA</p>	<p>A</p> <p>PA</p> <p>NA</p>	<p>A</p> <p>PA</p> <p>NA</p>
<p>3. Le patient sait-il qu'il ne doit pas prendre certaines tisanes, ni de complément alimentaire sans en parler à son médecin ou son pharmacien ?</p>	<p>A</p> <p>PA</p> <p>NA</p>	<p>A</p> <p>PA</p> <p>NA</p>	<p>A</p> <p>PA</p> <p>NA</p>

Tableau 12: Questionnaire sur la surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée. «87»

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<p>1. Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un surdosage et la conduite à tenir ?</p> <p>– <i>signes plus inquiétants</i> : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, épistaxis, saignement persistant ;</p> <p>– <i>signes trompeurs</i> : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicable ;</p> <p>– <i>signes banals</i> : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes.</p>	<p>A</p> <p>PA</p> <p>NA</p>	<p>A</p> <p>PA</p> <p>NA</p>	<p>A</p> <p>PA</p> <p>NA</p>
<p>2. Lui est-il déjà arrivé de ressentir certains de ces signes ?</p> <p>Si oui, qu'a-t-il fait ?</p>	<p>oui</p> <p>non</p>	<p>oui</p> <p>non</p>	<p>oui</p> <p>non</p>

10. Evaluer l'autonomie médicamenteuse : il s'agit d'estimer l'organisation du patient dans la prise de son traitement, et lui présenter tous les outils supplémentaires qui lui seront bénéfiques comme les piluliers, les documents, et alarmes ou applications sur smartphones. Il faut évaluer le risque potentiel de cette autonomie, et indiquer les organisations mise en place. Cette étape consiste aussi à informer le patient sur son parcours de soin en expliquant les rôles et les modalités de contact des différents acteurs du parcours de soin.

11. Déceler les besoins, les freins, les ressources et la motivation du patient : En se basant sur l'évaluation de tout ce qui a été fait précédemment, des questions ouvertes sont posées pour, repérer les besoins, qui se focalisent sur le développement des symptômes, diminution des effets indésirables, l'adaptation du mode de vie du patient aux modalités de prise. Pour repérer les ressources, le questionnement est dirigé vers l'entourage aidant, la couverture sociale, l'accès aux ressources financière et aux soins. Pour repérer les freins, le questionnement est dirigé vers les moments de prise (travail..), les modalités de prise (gout et taille du comprimé..), la complexité du schéma thérapeutique. Le pharmacien utilisera par la suite ses compétences pharmaceutiques pour aider le patient à trouver des solutions en lui proposant l'intervention de plusieurs professionnels de santé (assistant, diététicien, médecin, infirmier..).

Tableau 13: Questionnaire sur les connaissances des patients à propos des professionnels de santé. «87»

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. En dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?			
2. Le patient leur présente-t-il la carte « je prends un traitement anticoagulant par AVK » qui lui a été remise ?	oui non	oui non	oui non
3. Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale (extraction dentaire, petite chirurgie, etc.) ou changement dans sa situation (par exemple survenue d'une grossesse) ?	oui non	oui non	oui non

12. S'assurer d'une bonne compréhension des informations communiquées : il faut que le pharmacien garantisse que toutes les informations ou conseils communiqués lors des échanges ont bien été assimilés.

Tableau 14: Questionnaire sur la bonne compréhension des informations échangées. «87 »

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Le patient a-t-il des questions ? Si oui, lesquelles ?	oui non	oui non	oui non

13. Plan pharmaceutique personnalisé (PPP) : le pharmacien propose un accompagnement éducatif qui sera centré sur : la détermination des besoins spécifiques du patient, établir les objectifs avec le patient ainsi qu'une démarche d'accompagnement outillée, pour enfin évaluer l'évolution des objectifs précisés.

14. Enregistrer toute activité : il faut enregistrer toute activité réalisée comme l'éducation thérapeutique, l'entretien pharmaceutique ou consultation sous forme d'un compte rendu qui figure dans le dossier du patient. Les activités ainsi archivées sont facilement consultables par tout professionnel de santé.

Tableau 15: Conclusion pour le pharmacien. «87»

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative			
2. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient.			
3. Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant.			
4. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant.	oui non	oui non	oui non
5. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur.	oui non	oui non	oui non
6. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur.	oui non	oui non	oui non

15. Transmission et partage des informations avec les professionnels de santé :

Toutes les informations émises lors des entretiens, doivent être transmises aux professionnels de santé avec des outils sécurisés (messagerie, dossier médical, dossier pharmaceutique), ainsi que toute action qui est à entreprendre doit être notifiées dans le document transmis. « 88 »

A la fin de l'entretien, le pharmacien remet le carnet de suivi au patient après avoir répondu à toutes les questions de ce dernier, en insistant sur la grande importance de tenir à jour son carnet, et fixe la date du prochain entretien en fonction du niveau de connaissance estimé lors de l'entretien.

2.8. Les contraintes :

Après tous les bénéfices estimés de l'entretien pharmaceutique chez les patients sous AVK, la mise en place de ces derniers n'est pas une chose facile puisqu'ils y'a plusieurs contraintes et obstacles à leur réalisation.

Parmi les contraintes qui peuvent se présenter dans les entretiens pharmaceutiques, la personnalité et la communication du pharmacien, certains ont tendance à appliquer des techniques pendant que d'autres préfère une interaction avec le patient, sauf que pour réaliser un équilibre, une combinaison de ces deux aspects est préférable.

Le pharmacien peut présenter des gestes qui peuvent former un obstacle de l'entretien pharmaceutique comme son attitude (absence de contact visuel, habitudes nerveuses, bras et jambes croisés, comportement distant) ou un ton inadéquat (voix forte, désintéressé, ton cassant, air pressé).

L'entretien pharmaceutique requiert les connaissances pharmacologiques et le développement des techniques pédagogique de communication, que le pharmacien acquérait lors de formations précises, et lui permet aussi d'acquérir une confiance en soi afin d'éviter d'être intimidés face aux patients.

Le patient quant à lui, il dresse des barrières d'origine émotionnelle ou fonctionnelle. L'handicap, les différences homme-femme ou de cultures, les problèmes de disponibilités ou de langage, les troubles mentaux (de mémoire, retard mental..) sont considérés comme barrières fonctionnelles. Par contre les barrières émotionnelles sont les plus fréquentes et peuvent être

déecté par le pharmacien à partir de la gestuelle du patient (regard gêné, poings serrés) et lui indiquer un problème de communication. Ce dernier type de barrière doit être éliminé et géré par le pharmacien avant le début de l'entretien. « 89»

Les entretiens pharmaceutiques peuvent être source de conflits entre les pharmaciens et les médecins, ou alors entre le pharmacien et le patient qui finit par accuser le pharmacien « de prendre la place du médecin » en proposant des « consultations » au sein de l'officine. Pour éliminer toute confusion du patient, et de conflit avec le médecin, le pharmacien doit trouver un terrain d'entente et de coopération avec le médecin traitant en l'informant sur son service qui exclut l'adaptation de la posologie du traitement, et en insistant sur le but commun, qui est de diminuer la iatrogénie causée par ce traitement. C'est ainsi que le médecin pourra parler de ce nouveau rôle du pharmacien à son patient ce qui va l'encourager pour une meilleure implication.

Il existe aussi d'autres contraintes comme, le manque de temps ou de disponibilité du patient pour effectuer un suivi consistant et régulier, le manque de leur motivation, en plus les entretiens ne sont pas assez répandus, ainsi que le manque de moyens mis à disposition.

Bien sûr l'un des obstacles des plus importants, qui se présente globalement dans la réalisation des entretiens pharmaceutiques est le manque de recherche et de données qui estiment l'efficacité, l'impact, et le coût de l'intervention du pharmacien dans ce programme. Car l'absence de ces recherches, va présenter des difficultés pour établir une comparaison entre l'utilisation maximale de ressources professionnelles et le besoin de productivité. Cependant, même si il est impossible d'agir sur ces questions, nous devons continuer d'insister et annoncer à haute voix que les futures recherches concernant les entretiens devraient se concentrer sur trois domaines :

- Sur l'importance de clarifier les données actuellement disponibles mais présentant de grandes lacunes et contradictions, dont la relation est avec l'efficacité des interventions pharmaceutiques.

- Évaluer l'efficacité des nouvelles techniques d'accès aux patients.

- Évaluer le modèle complet de l'entretien pharmaceutique.

Au niveau de notre pays, la création et la mise en place de ce programme semble difficilement applicable dans les circonstances actuelles, néanmoins, l'application de séances d'éducation, pour une meilleure utilisation du traitement AVK et un évitement de la iatrogénie, par les médecins au niveau de l'hôpital est obligatoire vu le niveau d'instruction faible voire nul de certains patients, en plus du grand pourcentage de patients montré dans des études marocaines ne bénéficiant pas d'un suivi régulier ainsi que d'une mauvaise observance. «90»

Les biologistes peuvent aussi jouer un rôle aussi dans l'éducation du patient surtout ceux dont l'équilibre pose problème.

3. L'action du pharmacien lors de son suivi de patients sous AVK :

Dans une étude publiée en 2016, appelé « suivi des patients traités par AVK : intérêt d'un relais pharmaceutique entre l'hôpital et la ville » avait étudié le suivi, l'éducation du patient, et l'évaluation de la valeur ajoutée du relais entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine ainsi que leurs rôles dans le suivi et la prise en charge du patient traité par AVK. L'étude portait sur 68 patients qui ont reçu les informations nécessaires en milieu hospitalier, la fiche d'évaluation est par la suite envoyée aux pharmaciens d'officines, et qui est retournée après l'évaluation de l'évolution des connaissances.

Au niveau hospitalier, les patients sous AVK ont été sélectionnés dans le service de cardiologie, pour des consultations. Chaque patient ainsi sélectionné peut suivre une séance d'éducation collective ou individuelle géré par trois pharmaciens, un interne en pharmacie et deux infirmières. Les séances individuelles se font dans certains cas comme les patients alités, ou avec des difficultés de compréhension, ou dont leur fin de l'hospitalisation coïncide avec un jour avant la séance collective. Le pharmacien hospitalier commence par remplir la fiche en utilisant le dossier médical ainsi que les informations transmises par le médecin ou l'infirmière en charge du patient. Cette fiche est divisée en deux : les renseignements sur la patient et les renseignements sur le traitement. Ensuite, il explique les points importants aux patients comme (l'indication, l'observance, les effets indésirables, le suivi biologique, les risques des interactions médicamenteuses et alimentaires..) en faisant participer les patients entre eux, et en favorisant le partage entre les patients qui viennent de commencer le traitement et les patients traités depuis longtemps. Les informations transmises par le médecin en charge du patient permettent d'aider le pharmacien à adapter et transmettre l'information exact au patient (mode

de vie, comorbidités, régime alimentaire..). Des diaporamas préparés par l'équipe de pharmaciens peuvent également aider lors des séances collectives, la sécabilité des comprimés est testée par les patients afin de mieux les familiariser avec leurs traitements. Au cours de l'information sur le suivi biologique, le carnet de l'AVK est systématiquement remis au patient. A la fin de la séance d'information, la partie verso de la fiche est remplie par les réponses d'un questionnaire afin d'évaluer la compréhension des informations expliquées par le pharmacien hospitalier, et de réexpliquer au cas où un point n'aurait pas été compris. Une fois toutes les informations remplies, le pharmacien hospitalier demande le consentement oral du patient pour transmettre ces informations à son pharmacien d'officine habituel, ces informations concernent sa pathologie, son traitement, et les réponses du questionnaire tout en lui expliquant son droit de refuser. En cas d'accord, la fiche d'information est envoyée au pharmacien d'officine en lui expliquant préalablement dans une lettre, l'objectif et l'organisation du projet ainsi que le rôle du pharmacien d'officine.

Les notions les mieux assimilées après la session à l'hôpital sont les modalités de prise, la valeur cible de l'INR, les conduites à tenir en cas de surdosage ; par contre les notions les moins maîtrisées sont les signes de surdosage et les précautions à prendre au quotidien.

Au niveau officinal, le pharmacien réalise la séance d'information en prenant en compte les difficultés et les préoccupations du patient sur la gestion de son traitement présenté dans la fiche transmise. Lors d'un renouvellement, le pharmacien d'officine insiste sur les points non assimilés lors de la séance à l'hôpital. Cet entretien est réalisé par le pharmacien, minimum un mois après la séance effectuée à l'hôpital. Cette réévaluation à l'officine permettra aux patients de mieux connaître tous les éléments nécessaires. A la fin, le pharmacien doit évaluer l'évolution du patient sur ses connaissances à l'aide du même questionnaire utilisé à l'hôpital, cette évaluation est ensuite renvoyée par fax ou par email à l'hôpital. Dans le cas où il n'y a pas de réponses de la part de l'officine, plusieurs relances téléphoniques sont réalisées par l'interne en pharmacie.

L'avis du pharmacien officinal reste favorable concernant cette approche et ce partage d'informations, puisque ça lui permet de mieux cerner le profil du patient afin d'anticiper les questions de ce dernier et de mieux adapter le conseil pharmaceutique, de plus, les patients sont d'avantage rassurés d'être suivis après leurs hospitalisation.

Durant cette étude, 42 patients ont amélioré leur niveau d'informations à distance de leur hospitalisation grâce au pharmacien d'officine qui a su renforcer leurs connaissances.

Le suivi des patients semble essentiel pour le maintien de la connaissance des patients sur le long terme. « 91 »

4. Suivi des patients traités par AVK : exemple du Canada et du Royaume unis:

A l'international, chaque pays a ses propres méthodes de gestion et de suivi de ses patients traités par AVK. Pour illustrer ce point, on a pris exemple des patients traités au Canada et aux Royaume unis.

Au Canada, le régime d'assurance médicaments en 2007 avait inscrit 209 000 canadiens traités par la warfarine à long terme.

La pratique courante au Canada concernant la surveillance du traitement par AVK, est la mesure de l'INR du patient toutes les 4 à 6 semaines en clinique externe ou à l'hôpital, où on lui effectue une prise de sang. Ce prélèvement est envoyé par la suite au laboratoire qui réalise l'INR, ensuite les résultats sont envoyés au médecin responsable du suivi du patient.

Dans la province canadienne francophone, le Québec, certains établissements médicaux considèrent que l'utilisation des appareils d'auto mesure permettrait de résoudre quelques problèmes encourus dans les services. Les problèmes constatés sont la difficulté existante dans le déplacement de certains patients qui sont traités en ambulatoire, à l'hôpital pour y subir un prélèvement, le temps émis pour la transmission des résultats de l'INR, la gestion concernant la réception des résultats d'exams, et la communication de ces résultats aux patients. « 92 »

Toujours au Québec, le principal développement de la pratique pharmaceutique a été le passage de la pratique juste du conseil à celle de la consultation. En 2003, trois nouvelles missions ont été confiées aux officines qui sont : le suivi, l'initiation et l'adaptation du traitement médicamenteux à l'aide des ordonnances collectives.

Le pharmacien québécois a pour mission de s'assurer du suivi du patient sous AVK, ainsi que de modifier en cas de besoin le plan de soin en :

- Respectant le registre des suivis.
- Estimant l'efficacité de l'atteinte des objectifs thérapeutiques déterminés.
- Ajustant, en fonction de l'évolution du patient, son plan de soin. « 93 »

Plus précisément, le patient se tourne directement et complètement vers son pharmacien, ce dernier pose des questions au patient, analyse son dossier, surveille et ajuste la dose en fonction des résultats INR mesuré en officine avec le dispositif d'auto mesure, ou fournis par le laboratoire, et prépare le pilulier hebdomadaire. Pour les renouvellements, le pharmacien prend contact avec le médecin au moment du renouvellement du traitement AVK, ou indique au patient qu'il doit demander une nouvelle prescription à son médecin traitant, et lui rappelle la date de consultation de son médecin. « 94 »

La consultation pharmaceutique envisagée au Québec semble satisfaire les attentes du patient, les organismes de sécurité font une rétribution ce qui compense le surplus de travail et de dépense de temps entraînés par l'implication du pharmacien.

Le pharmacien québécois est rémunéré pour chaque acte effectué qui concerne la substitution, ou l'arrêt d'un médicament pour des effets graves potentiels, ajout au dossier du patient, identification d'un effet indésirable.

En Angleterre, pendant l'année 2007 il a été enregistré une population de 950 000 personnes sous traitement AVK, et ce nombre augmenterait de 10 % chaque année. Le suivi des patients au niveau de ce pays se fait à travers les CAC, le patient s'y déplace chaque 4 ou 6 semaines où on lui fait un prélèvement qui est envoyé au laboratoire où la mesure est réalisée, puis la dose est ajustée. L'autocontrôle à l'aide des dispositifs d'auto mesure est mal jugé par rapport au suivi au niveau des CAC, c'est pour cette raison que leurs utilisation est restreinte à ce jour, elle est seulement réservée aux patients à qui ça pourrait améliorer leur qualité de vie notamment les patients vivants très loin des CAC ou qui se déplacent souvent. « 95 »

Concernant les pharmaciens anglais, leurs rôles ont évolué au fil des temps en fonction des mesures prises, par exemple la convention signée en 2005 entre la communauté des pharmaciens et le système de santé publique anglais divisait l'activité des pharmaciens en trois services : obligatoires (la dispensation des médicaments, le renouvellement de l'ordonnance, pharmacovigilance) , optionnels (réalisation d'un compte rendu qui est transmis au médecin et au patient sur le suivi des traitements chroniques) , et supérieurs (maintien à domicile, prise en charge des pathologies mineures). En 2006, le pharmacien obtient le droit de prescrire tous les médicaments excepté les stupéfiants, ce qui lui permet de renouveler l'ordonnance du patient sous AVK sans consultation avec le médecin traitant. La rémunération de ces fonctions se fait par l'état. « 96 »



Conclusion



Dans l'ensemble, les AVK se présentent comme des molécules très efficaces mais inquiétantes, vu leurs effets indésirables dans le cas d'une mauvaise observance. Le traitement dans toute sa complexité vu les conséquences d'une mauvaise utilisation met en honneur le métier du pharmacien dans sa mission d'accompagnement de ces patients.

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

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



Résumés



Résumé :

Titre : « Les AVK : Place et rôle du pharmacien d'officine. »

Auteur : Yasmine El Youssoufi.

Mots clés : anti vitamines K, coagulation, INR, éducation thérapeutique.

L'hémostase est un processus physiologique régulé, mais lorsqu'il présente des anomalies de régulations, il provoque des troubles de la coagulation qui conduisent à différentes pathologies. C'est pourquoi, sur le marché du traitement, est arrivé un anticoagulant de structure similaire à la vitamine K : les anti vitamines K (AVK).

Après plus de 40 ans d'utilisation, leurs utilisation est toujours en constante progression, et sont devenu indispensable à l'arsenal thérapeutique malgré leurs propriétés pharmacocinétique et pharmacologique qui les caractérisent par une marge thérapeutique étroite et par conséquent difficile à gérer puisqu'ils sont responsables d'une iatrogénie incroyable et d'un grand nombre d'effets indésirables d'après les études publiées, la prise de conscience de cette iatrogénèse permettra de diminuer son risque de survenue.

Le rôle du pharmacien d'officine se trouve au centre de la délivrance de ces anticoagulants dont l'usage est délicat, et ne se limite pas qu'à la dispensation sur prescription, mais sur la garantie du bon usage du médicament en s'appuyant sur toutes les données acquises durant le cursus universitaire et tout au long de la carrière professionnelle, et en l'exerçant à travers la prévention et l'information du patient sur sa pathologie, son traitement et sa surveillance. De nouveaux moyens de suivis ont vu le jour ces dernières années dans plusieurs pays, comme la création de clinique d'anticoagulant spécialisé juste dans le suivi de patients sous anticoagulants, l'éducation thérapeutique, l'utilisation de nouveaux dispositifs d'auto mesure, ou encore les entretiens pharmaceutiques.

Les difficultés rencontrées résideront principalement sur l'impact et la qualité du conseil, la disponibilité de formations des pharmaciens, l'adhésion et l'implication sérieuse du patient.

Abstract:

Title : « Vitamin K antagonist : Place and role of the dispensary pharmacist »

Author : Yasmine El Youssoufi.

Keywords : Vitamin K antagonists, coagulation, INR, therapeutic education.

Haemostasis is a regulated physiological process, but when it presents regulatory abnormalities, it causes coagulation disorders that lead to different pathologies. This is why, on the treatment market, came an anticoagulant with a structure similar to vitamin K: anti vitamins K (AVK).

After more than 40 years of use, their use is still growing, and have become indispensable to the therapeutic arsenal despite their pharmacokinetic and pharmacological properties that characterize them by a narrow therapeutic margin and consequently difficult to manage since they are responsible for an incredible iatrogenia and a great number of adverse reactions based on published studies, the awareness of this iatrogenesis will reduce its risk of occurrence.

The role of the officina pharmacist is at the center of the delivery of these anticoagulants whose use is delicate, and is not limited to the dispensation on prescription, but on the guarantee of the correct use of the medicinal product based on all the data acquired during the university course and throughout the professional career, and by exercising it through the prevention and information of the patient on his pathology, its treatment and monitoring. New means of follow-up have been developed in recent years in several countries, such as the creation of anticoagulant clinics, which specialize in the follow-up of anticoagulant patients, therapeutic education, the use of new self-measuring devices, or even pharmaceutical interviews.

The difficulties encountered will mainly lie in the impact and quality of the advice, the availability of training for pharmacists, membership and the serious involvement of the patient.

ملخص

العنوان: مكان ودور الصيدلي المستوصف: مضاد فيتامين K

المؤلف: ياسمين اليوسفي

الكلمات الأساسية: مضاد فيتامين K، التخثر، INR، التثقيب العلاجي

الإرقاء هو عملية فسيولوجية منظمة، ولكن عندما تظهر تشوهات تنظيمية، فإنها تسبب اضطرابات تخثر تؤدي إلى أمراض مختلفة. هذا هو السبب في دخول مضادات التخثر التي لها بنية مشابهة لفيتامين K إلى سوق العلاج: مضاد فيتامين K.

أكثر من 40 سنة من الاستخدام، ما زال استخدامها في ازدياد، وقد أصبحت لا غنى عنها لترسانتها العلاجية على الرغم من خواصها الحرائك الدوائية والصيدلانية التي تميزها بهامش علاجي ضيق، وبالتالي يصعب إدارتها لأنها مسؤولة عن ضمور داخلي لا يصدق وعدد كبير من التفاعلات المعاكسة القائمة على دراسات منشورة، ومن شأن الوعي بهذا المنشأ أن يقلل من خطر حدوثه.

إن دور الصيدلي هو في مركز تسليم هذه مضادات التخثر التي يكون استخدامها دقيقاً، ولا يقتصر على التوزيع حسب الوصفة الطبية، ولكن ضمان الاستخدام الصحيح للمنتج الطبي على أساس جميع البيانات التي تم الحصول عليها خلال الدورة الجامعية وطوال الحياة المهنية، وممارسته من خلال منع المريض من الحصول على المعلومات المتعلقة بعلم الباثولوجيا وعلاجه ورصده. وقد تم تطوير وسائل جديدة للمتابعة في السنوات الأخيرة في العديد من البلدان، مثل إنشاء عيادات مضاد للتخثر، متخصصة في متابعة المرضى المصابين بمرض التخثر، أو التعليم العلاجي، أو استخدام أجهزة قياس ذاتي جديدة، أو حتى المقابلات الصيدلانية.

ستكمن الصعوبات التي تمت مواجهتها بشكل أساسي على تأثير وجود المشورة، وتوافر التدريب للصيادلة، والالتزام والمشاركة الجادة للمريض.



Référence



- [1]. Docteur ARCHAMBAULT Pierrick de l'université de Poitiers, Janvier 2017. Actualité des anticoagulants.
- [2]. De & Doghmi, K. (2004). *Physiologie de l'hémostase. EMC - Dentisterie, 1(1), 71–81*. doi:10.10Revel, T., 16/j.emcden.2003.05.001
- [3]. L'hémostase- François Jobin (Les presses de l'université laval-Editions maloine)
- [4]. Association pour le Développement de l'Hématologie et de la Transfusion (http://promo2004.2007.free.fr/APP/7_HEMOSTASE.htm) consulté le 11/03/2020
- [5]. Histoire de la vitamin K <http://www.guide-vitamines.org/vitamines/vitamine-k/histoire-vitamine-k.html> Consulté le 19/03/2020
- [6]. <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitaminek.asp> consulté le 19/03/2020
- [7]. Salle, B.-L., Delvin, E., & Claris, O. (2005). *Vitamines liposolubles chez le nourrisson. Archives de Pédiatrie,*
- [8]. Moreau, C., Siguret, V., & Loriot, M.-A. (2010). *Pharmacogénétique et antivitamin K aujourd'hui : un débat ouvert. La Revue de Médecine Interne, 31(5), 361–368.*
- [9]. Tie, J.-K., Jin, D.-Y., Straight, D. L., & Stafford, D. W. (2011). *Functional study of the vitamin K cycle in mammalian cells. Blood,*
- [10]. Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., & Palareti, G. (2008). *Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. Chest, 133(6), 160S–198S*
- [11]. VALMI 2007 – les avk (<http://cemv.vascular-e-learning.net/Valmi/E05.pdf>)
- [12]. ANSM- les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance ([file:///C:/Users/hp/Downloads/ANSM-rapport_NACOs-avril%202014%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/hp/Downloads/ANSM-rapport_NACOs-avril%202014%20(1).pdf)) consulté le 20/03/2020

- [13]. ANSM – bon usage des médicaments anti vitamine K (AVK) (<file:///C:/Users/hp/Downloads/Bon%20usage%20AVK%20actualis%C3%A9e%20juillet%202012.pdf>) consulté le 20/03/2020
- [14]. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE-LES AVK (<file:///C:/Users/hp/Downloads/transparentavk.pdf>) Consulté le 25/03/2020
- [15]. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé-schéma commun anti vitamines K (<file:///C:/Users/hp/Downloads/5520feaf26fd4213a492d140bbeb448.pdf>)
- [16]. 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.
- [17]. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, Comité OMS de la standardisation biologique.33ème rapport, série de rapports techniques n°687, Genève : 1983.
- [18]. ANSM – Bon usage des médicaments anti vitamines K (AVK). Juillet 2012
- [19]. HAS. Synthèse des recommandations professionnelles.
- [20]. VIDAL® Le Dictionnaire – 86e édition, Issy-Les-Moulineaux : Vidal, 2010
- [21]. FAURE P, AVK et autres anticoagulants oraux, Reuil Malmaison : Le moniteur des Pharmacies n°2929, cahier 2, 2012
- [22]. HOUSIEAUX E, Les interactions médicamenteuses, Reuil Malmaison : Le moniteur des Pharmacies n°2844, cahier II, 2010
- [23]. AGENO W, GALLUS AS, WITTKOWSKY A et Al. 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.

- [24]. FAURE P, AVK et autres anticoagulants oraux, Reuil Malmaison : Le moniteur des Pharmacies n°2929, cahier 2, 2012
- [25]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Notice des AVK – notice d’information se trouvant dans les boîtes de traitement
- [26]. ANSES TABLE CQUAL 2013 COMPOSITION NUTRITIONNELLE DES ALIMENTS*
- [27]. Vital Durant, Le Jeune. Dorosz. Guide pratique des médicaments. 33^{ème} éd. 2014. 1908p.
- [28]. Calop J, Fernandez C, Limat S. Pharmacie clinique et thérapeutique 3e éd. Paris: Masson; 2008.
- [29]. Queneau P. randmo et P. apport de la mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention, rapport au secrétaire d’état à la santé, Bernard Kouchner; 1998.
- [30]. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D’Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). The Lancet. 1996;348(9025):423–8.
- [31]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance.
- [32]. Vidal. Vidal® 2012 Le dictionnaire. 88^{ème} édition, Issy-les-Moulineaux, VIDAL, 2012, 2594p. ISBN 285091184,9782850911989
- [33]. CNHIM. Banque de donnée sur les médicaments Thériaque
- [34]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance
- [35]. Moreau C, Siguret V, Loriot M-A. Pharmacogénétique et antivitamine K aujourd’hui : un débat ouvert. rev med, 2010, vol 31, p.361-368.

- [36]. Le CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.
- [37]. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. CHEST, 8ème édition, ACCP guidelines, 2008, vol 133, n° 6, suppl., p.161-198.
- [38]. Robert-Ebadi H, Boehlen F. Anticoagulation orale au long cours : indications et problèmes. Revue Médicale Suisse, 2008, vol 4, n° 143, p.343-349. ISSN 1660-9379
- [39]. Visser L, Van Schaik 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 Haemostasis.
- [40]. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. New England Journal of Medicine.
- [41]. Ministère de santé : Bonnes pratique de pharmacovigilance.
- [42]. Montastruc, J. L., Rousseau, V., Chebane, L., Abadie, D., Bondon-Guitton, E., Durrieu, G., ... Bagheri, H. (2015). *Hemorrhagic effects of oral anticoagulants: a comparative study between vitamin K antagonists (VKA) and direct oral anticoagulants (DOA)*. *European Journal of Clinical Pharmacology*,
- [43]. Mzoughi K, Zairi I, Fennira S, Kamoun S, Jnifene Z, Ben Moussa F, Kraiem S. Impact du jeûne du mois de ramadan sur l'action anticoagulante de l'acénocoumarol. Ann Biol Clin 2017 ; 75(5)
- [44]. BELON, J.-P., Conseils à l'officine : Guide du suivi pharmaceutique. Liège, Masson, 2003.
- [45]. Dorosz, guide pratique des médicaments D.vital Durand, C. Le Jeune

- [46]. Montastruc, J.-L., Bondon-Guitton, E., Abadie, D., Lacroix, I., Berreni, A., Pugnet, G., ... Montastruc, F. (2016). *Pharmacovigilance : risques et effets indésirables de l'automédication. Thérapie*, 71(2), 249–255.
- [47]. MOREDDU F. Le conseil associé à une ordonnance. Tome 1. 4ème Edition. Le moniteur des pharmacies; Pro-Officina Ed. 2015. 220 p.
- [48]. AVK control'. (http://www.avkcontrol.com/recommandation/voyage_avk.html) (consulté le 27/08/2020)
- [49]. BELON, J.-P., Conseils à l'officine : Guide du suivi pharmaceutique. Liège, Masson, 2003.
- [50]. SFPC- Référentiel de pharmacie d'officine (<https://uspo.fr/wp-content/uploads/2014/01/R%C3%A9f%C3%A9rentiel%20pharmacie%20d'officine.pdf>)
- [51]. AVKcontrol'. (http://www.avkcontrol.com/avk_france/pilulier_semainier.html) consulté le 28/08/2020
- [52]. Rovani-Panthier M. Mise au point sur les AVK. Réalités cardiologiques, 2012, vol 285, cahier 1, p.38-39.
- [53]. Ordre national des pharmaciens (<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>) consulté le 04/09/2020
- [54]. La lettre de l'ordre des pharmaciens (<http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-63/Deux-etudes-prouvent-que-le-DP-peut-sauver-des-vies>) consulté le 05/09/2020
- [55]. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal frequency of patient monitoring and intensity of oral anticoagulation therapy in valvular heart disease. *J Thromb Thrombolysis*, 1998, vol 5, p.19-24.
- [56]. Stigendal L, André U. Workshop: patient self-management: update of ongoing studies in Sweden. *J Thromb Thrombolysis*, 1998, vol 5, p.63-64.

- [57]. Heneghan C, Ward A, Perera R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2012, vol 379, p.322-334.
- [58]. ISMAAP (International Self-Monitoring Association of oral Anticoagulated Patients). Home monitoring of INR using point-of-care testing is a viable option for patient involvement.
- [59]. Faure, S., MEliani-Pohu, M., Marzellier, A., Caillemet, H., & LerivÉrend, H. (2013). *L'automesure de l'International normalized ratio (INR)*. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(522), 33–37.
- [60]. Haute Autorité de Santé. Commission d'évaluation des produits et prestations [en ligne]. (<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cepp-1295.pdf>) consulté le 06/09/2020
- [61]. Coaguchek XS PT TEST (https://www.dufortlavigne.com/system/files/fiches/techniques_fr/BOE04625374190.pdf) consulté le 06/09/2020
- [62]. <http://www.automesure.com/Pages/avk-achat.htm#coa> consulté le 06/09/2020
- [63]. Helft, G., & Blacher, J. (2008). *Automesure de l'INR : pour quels patients ? La Presse Médicale*, 37(6), 1069–1072.
- [64]. ISMAAP <https://www.ismaap.org/my-blog-about-anticoagulation/> consulté le 07/09/2020
- [65]. Société de pneumologie de langue française SPLF (<https://splf.fr/dispositif-dautomesure-de-linr-remboursement-elargi-aux-adultes/#fn-28228-1>) consulté le 07/09/2020

- [66]. Sølvik, U. Ø., Løkkebø, E., Kristoffersen, A. H., Brodin, E., Averina, M., & Sandberg, S. (2019). *Quality of Warfarin Therapy and Quality of Life are Improved by Self-Management for Two Years. Thrombosis and Haemostasis.*
- [67]. Romano, T., Rein, L., Celebre, G., & Hardman, J. (2020). *Comparing therapy outcomes of patients before and after enrolling in an anticoagulation self-testing program. Journal of the American College of Clinical Pharmacy.*
- [68]. Haute Autorité de Santé. Haute autorité de santé.(<https://www.has-sante.fr/>) (consulté le 18/08/2020)
- [69]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Prévention des hémorragies provoquées par les traitements anticoagulants antivitamines K AVK - 2012 ([https://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/\(offset\)/0](https://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 19/08/2020)
- [70]. Cespharm. Information et suivi des patients traités par AVK.
- [71]. Boccalon, H. (2006). *La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 55(1), 22–26.*
- [72]. Cambus, J. P., Magnin, D., Ambid-Lacombe, C., Bura, A., Desgrippes, F., Schneller, J. M., ... Siguret, V. (2013). *Les cliniques d'anticoagulants sont-elles efficaces en France ? Évaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K. La Revue de Médecine Interne, 34(9), 515–521.*
- [73]. Yver, J., Satger, B., & Pernod, G. (2015). *L'éducation à l'utilisation des dispositifs d'auto-mesure de l'INR. L'expérience du réseau CREPvAL-GRANTED. Journal Des Maladies Vasculaires, 40(5), 310.*
- [74]. Carnet d'information et de suivi du traitement Aout 2018.

- [75]. Léger, S., Allenet, B., Calop, J., & Bosson, J. L. (2004). *Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse : description du programme Educ'AVK. Journal Des Maladies Vasculaires*
- [76]. Minozzo, S., Cambou, J.-P., Bura-Rivière, A., Pujol, R., & Bastide, R. (2009). *Gestion du patient sous anti-vitamine K : rôle du pharmacien d'officine. Journal Des Maladies Vasculaires,*
- [77]. Avk Control'. (http://www.avkcontrol.com/avk_france/carnetinformation.html) consulté le 03/09/2020
- [78]. Cespharm (<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Carnet-AVK-Carnet-d-information-et-de-suivi-du-traitement2>) consulté le 03/09/2020
- [79]. Untas, A., Lelorain, S., Dany, L., & Koleck, M. (2019). *Psychologie de la santé et éducation thérapeutique : état des lieux et perspectives. Pratiques Psychologiques.*
- [80]. Simon D, Traynard P.Y, Bourdillon F, et al. *Éducation thérapeutique – Prévention et maladies chroniques. Issy-les-Moulineaux, Abrégés, 2ème édition, Masson, 2009, 412p.*
- [81]. HAS – Recommandation (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf) consulté le 14/09/2020
- [82]. HAS-Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champs des maladies chroniques (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf) consulté le 14/09/2020
- [83]. Satger, B., Blaise, S., Fontaine, M., Yver, J., Allenet, B., Baudrant, M., ... Bosson, J.-L. (2009). *Éducation thérapeutique des patients traités par anticoagulants oraux antivitamines K. La Presse Médicale, 38(12), 1780–1787.*

- [84]. Cahier 2 Formation ; AVK : Les entretiens de suivi. (2013) Le Moniteur des pharmacies. n°2972.
- [85]. Guide d'accompagnement des patients sous AVK. (https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2016203_EntretiensPharmaceutiques_AVK_GuideAccompagnement.pdf) consulté le 21/09/2020
- [86]. Bon usage des médicaments AVK – ANSM (https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf) consulté le 22/09/2020
- [87]. Décret, arrêté, circulaires. Ministère des affaires sociales et de la santé.(Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant no 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux).
- [88]. Huon, J.-F., Roux, C., Pourrat, X., Conort, O., Ferrera, F., Janoly-Dumenil, A., ... Honoré, S. (2019). *Fiche mémo : les entretiens pharmaceutiques. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.*
- [89]. Guide pratique de la communication pharmacien-patient (https://www.opq.org/doc/media/593_38_fr-ca_0_guide_comm_pharm_patient.pdf) consulté le 22/09/2020
- [90]. Les accidents hémorragiques liés aux Antivitamines K aux Urgences R. OUKASSOU, H. NEJMI, M. SAMKAOUI* (<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/art/2014/article43-14.pdf>) consulté le 24/09/2020
- [91]. Bidon, D., Lecoœur, A., Segui, E., Seguette, N., Le Mercier, F., & Bauler, S. (2017). Suivi des patients traités par AVK : intérêt d'un relais pharmaceutique entre l'hôpital et la ville. *Annales Pharmaceutiques Françaises,*

- [92]. Larocque B, Boughrassa F, Rouleau G, et al. L'utilisation des coagulomètres portables pour le suivi de l'anticoagulothérapie orale.
- [93]. Ordre des pharmaciens de Québec. Fournir des soins pharmaceutiques.
- [94]. Lamarre D. Du côté de la pharmacie québécoise. Actualités pharmaceutiques, 2010, n° 500, p.6-8.
- [95]. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modeling. Health Technol Assess, 2007, vol 11, n° 38, p.iii-xi et p.1- 86.
- [96]. Van des Brink H, Nanthini H, Siranyan V. The development and implementation of pharmaceutical care across borders. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2012, vol 70, p.82-87.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجزل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى
دوما وفيا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا أقصر أبدا في
مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا
بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن
لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم
أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
بالرباط جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرباط



الأطروحة رقم: 77

سنة: 2020

مكان ودور الصيدلي المستوصف: مضاد فيتامين K

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة ياسمين اليوسفي

المزداة في 11 مارس 1996 بطنجة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مضاد فيتامين K – التخثر – INR – التثقيف العلاجي

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس

مشرف

عضو

عضو

عضو

السيد سفيان الدراجي
أستاذة في الصيدلة السريرية
السيد ياسر بوسليمان
أستاذ في علم السموم
السيدة سميرة السراغي
أستاذة في علم الصيدلة
السيد مصطفى ابو عطية
أستاذ في الكيمياء التحليلية
السيدة عائشة الشعبي
أستاذة في الصيدلة السريرية