

ANNEE: 2013

THESE N°: 171

REGLES DE PRESCRIPTION  
DES ANTICOAGULANTS

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : 14 juin 2013*

PAR

**Mme. Farah BELLAMINE**

*Née le 01 Avril 1979 à Tunis*

*Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine*

**MOTS CLES:** Antivitamine K – Héparine – Iatrogénie – INR – Surveillance thérapeutique.

JURY

**Mr. R. ABOUQAL**

Professeur de Réanimation Médicale

**Mr. Y. CHERRAH**

Professeur de Pharmacologie

**Mr. A. MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mr. B. E. LMIMOUNI**

Professeur de Parasitologie-Mycologie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى  
الْحَقَّ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعاً وشفاء  
من كل واء و سقم



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

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT



**PROFESSEURS :**

**Mars, Avril et Septembre 1980**

1.

**Mai et Octobre 1981**

2. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

3. Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

4. Pr. ABROUQ Ali\*

Oto-Rhino-Laryngologie

5. Pr. BENSOUDA Mohamed

Anatomie

6. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

7. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI

Physiologie

**Novembre 1983**

8. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

9. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

**Décembre 1984**

10. Pr. BOUCETTA Mohamed\*

Neurochirurgie

11. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

12. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
13. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
14. Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENSALID Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
- 19.

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie



Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
22. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADNAOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed\*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

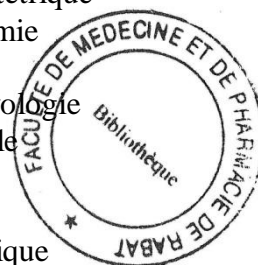
Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale

48. Pr. BENSOUDA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina
50. Pr. BEZZAD Rachid
51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique



#### Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUDA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss\*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Noureddine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad
87. Pr. HADRI Larbi\*
88. Pr. HASSAM Badredine

Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie

89. Pr. IFRINE Lahssan  
 90. Pr. JELTHI Ahmed  
 91. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 92. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 93. Pr. OULBACHA Said  
 94. Pr. RHRAB Brahim  
 95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
 96.

Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie



Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 98. Pr. ABDELHAK M'barek  
 99. Pr. BELAIDI Halima  
 100. Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 101. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 104. Pr. CHAMI Ilham  
 105. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 106. Pr. EL ABBADI Najia  
 107. Pr. HANINE Ahmed\*  
 108. Pr. JALIL Abdelouahed  
 109. Pr. LAKHDAR Amina  
 110. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie – Obstétrique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 112. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 113. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 114. Pr. BARGACH Samir  
 115. Pr. BEDDOUCHE Amocrane\*  
 116. Pr. CHAARI Jilali\*  
 117. Pr. DIMOU M'barek\*  
 118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
 119. Pr. EL MESNAOUI Abbas  
 120. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
 121. Pr. FERHATI Driss  
 122. Pr. HASSOUNI Fadil  
 123. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 125. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
 126. Pr. MANSOURI Aziz  
 127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
 128. Pr. SEFIANI Abdelaziz

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Génétique

129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

130. Pr. AMIL Touriya\*  
131. Pr. BELKACEM Rachid  
132. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
134. Pr. GAOUZI Ahmed  
135. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
137. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
138. Pr. MOULINE Soumaya  
139. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
140. Pr. OUZEDDOUN Naima  
141. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie\*  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



Novembre 1997

142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
143. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
144. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
145. Pr. BIROUK Nazha  
146. Pr. CHAOUIR Souad\*  
147. Pr. DERRAZ Said  
148. Pr. ERREIMI Naima  
149. Pr. FELLAT Nadia  
150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
151. Pr. HAIMEUR Charki\*  
152. Pr. KADDOURI Noureddine  
153. Pr. KOUTANI Abdellatif  
154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
156. Pr. NAZI M'barek\*  
157. Pr. OUAHABI Hamid\*  
158. Pr. TAOUFIQ Jallal  
159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

160. Pr. AFIFI RAJAA  
161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
162. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
163. Pr. BENOMAR ALI  
164. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
165. Pr. ER RIHANI Hassan  
166. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
167. Pr. LAZRAK Khalid \*

Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

168. Pr. BENKIRANE Majid\* Hématologie  
169. Pr. KHATOURI ALI\* Cardiologie  
170. Pr. LABRAIMI Ahmed\* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

171. Pr. ABID Ahmed\* Pneumophtisiologie  
172. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie  
173. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie  
174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie  
175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie  
176. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie  
177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale  
178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale  
179. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie  
180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\* Neurochirurgie  
181. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale  
182. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie  
183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation  
184. Pr. ISMAILI Hassane\* Traumatologie Orthopédie  
185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie  
186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\* Anesthésie-Réanimation  
187. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation  
188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne



Novembre 2000

189. Pr. AIDI Saadia Neurologie  
190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie  
191. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie  
192. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale  
193. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie  
194. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie  
195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation  
196. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie  
197. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie  
198. Pr. EL KHADER Khalid Urologie  
199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\* Rhumatologie  
200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
201. Pr. HSSAIDA Rachid\* Anesthésie-Réanimation  
202. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie  
203. Pr. MAFTAH Mohamed\* Neurochirurgie  
204. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique  
205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie  
206. Pr. NASSIH Mohamed\* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale

207. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie

Décembre 2001

208. Pr. ABABOU Adil  
209. Pr. BALKHI Hicham\*  
210. Pr. BELMEKKI Mohammed  
211. Pr. BENABDELJLIL Maria  
212. Pr. BENAMAR Loubna  
213. Pr. BENAMOR Jouda  
214. Pr. BENELBARHDADI Imane  
215. Pr. BENNANI Rajae  
216. Pr. BENOACHANE Thami  
217. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
218. Pr. BERRADA Rachid  
219. Pr. BEZZA Ahmed\*  
220. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
221. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
222. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
223. Pr. CHAT Latifa  
224. Pr. CHELLAOUI Mounia  
225. Pr. DAALI Mustapha\*  
226. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira  
228. Pr. EL HIJRI Ahmed  
229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
230. Pr. EL MADHI Tarik  
231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
232. Pr. EL OUNANI Mohamed  
233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
234. Pr. ETTAIR Said  
235. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
236. Pr. GOURINDA Hassan  
237. Pr. HRORA Abdelmalek  
238. Pr. KABBAJ Saad  
239. Pr. KABIRI El Hassane\*  
240. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
241. Pr. LEKEHAL Brahim  
242. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
243. Pr. MEDARHRI Jalil  
244. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
245. Pr. MOHSINE Raouf  
246. Pr. NOUINI Yassine  
247. Pr. SABBAH Farid  
248. Pr. SEFIANI Yasser

- Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique



249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie

Décembre 2002

250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\* Anatomie Pathologique  
251. Pr. AMEUR Ahmed \* Urologie  
252. Pr. AMRI Rachida Cardiologie  
253. Pr. AOURARH Aziz\* Gastro-Entérologie  
254. Pr. BAMOU Youssef \* Biochimie-Chimie  
255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\* Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
256. Pr. BENBOUAZZA Karima Rhumatologie  
257. Pr. BENZEKRI Laila Dermatologie  
258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\* Gastro-Entérologie  
259. Pr. BERNOUSSI Zakiya Anatomie Pathologique  
260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya Psychiatrie  
261. Pr. CHOHO Abdelkrim \* Chirurgie Générale  
262. Pr. CHKIRATE Bouchra Pédiatrie  
263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair Chirurgie Pédiatrique  
264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed Urologie  
265. Pr. EL BARNOUSSI Leila Gynécologie Obstétrique  
266. Pr. EL HAOURI Mohamed \* Dermatologie  
267. Pr. EL MANSARI Omar\* Chirurgie Générale  
268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid Chirurgie Générale  
269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai Gynécologie Obstétrique  
270. Pr. HADDOUR Leila Cardiologie  
271. Pr. HAJJI Zakia Ophtalmologie  
272. Pr. IKEN Ali Urologie  
273. Pr. ISMAEL Farid Traumatologie Orthopédie  
274. Pr. JAAFAR Abdeloihab\* Traumatologie Orthopédie  
275. Pr. KRIOUILE Yamina Pédiatrie  
276. Pr. LAGHMARI Mina Ophtalmologie  
277. Pr. MABROUK Hfid\* Traumatologie Orthopédie  
278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\* Gynécologie Obstétrique  
279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\* Cardiologie  
280. Pr. MOUSTAINE My Rachid Traumatologie Orthopédie  
281. Pr. NAITLHO Abdelhamid\* Médecine Interne  
282. Pr. OUJILAL Abdelilah Oto-Rhino-Laryngologie  
283. Pr. RACHID Khalid \* Traumatologie Orthopédie  
284. Pr. RAISS Mohamed Chirurgie Générale  
285. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\* Pneumophtisiologie  
286. Pr. RHOU Hakima Néphrologie  
287. Pr. SIAH Samir \* Anesthésie Réanimation  
288. Pr. THIMOU Amal Pédiatrie  
289. Pr. ZENTAR Aziz\* Chirurgie Générale



## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2004**

290. Pr. ABDELLAH El Hassan
291. Pr. AMRANI Mariam
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
293. Pr. BENKIRANE Ahmed\*
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*
295. Pr. BOULAADAS Malik
296. Pr. BOURAZZA Ahmed\*
297. Pr. CHAGAR Belkacem\*
298. Pr. CHERRADI Nadia
299. Pr. EL FENNI Jamal\*
300. Pr. EL HANCHI ZAKI
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*
303. Pr. HACHI Hafid
304. Pr. JABOUIRIK Fatima
305. Pr. KARMANE Abdelouahed
306. Pr. KHABOUZE Samira
307. Pr. KHARMAZ Mohamed
308. Pr. LEZREK Mohammed\*
309. Pr. MOUGHIL Said
310. Pr. SASSENOU ISMAIL\*
311. Pr. TARIB Abdelilah\*
312. Pr. TIJAMI Fouad
313. Pr. ZARZUR Jamila

- Ophtalmologie
- Anatomie Pathologique
- Oto-Rhino-Laryngologie
- Gastro-Entérologie
- Anesthésie Réanimation
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
- Neurologie
- Traumatologie Orthopédie
- Anatomie Pathologique
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie
- Cardiologie
- Chirurgie Générale
- Pédiatrie
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Traumatologie Orthopédie
- Urologie
- Chirurgie Cardio-Vasculaire
- Gastro-Entérologie
- Pharmacie Clinique
- Chirurgie Générale
- Cardiologie



### **Janvier 2005**

314. Pr. ABBASSI Abdellah
315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*
316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
317. Pr. ALLALI Fadoua
318. Pr. AMAZOUZI Abdellah
319. Pr. AZIZ Noureddine\*
320. Pr. BAHIRI Rachid
321. Pr. BARKAT Amina
322. Pr. BENHALIMA Hanane
323. Pr. BENHARBIT Mohamed
324. Pr. BENYASS Aatif
325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
327. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*
328. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
329. Pr. HAJJI Leila
330. Pr. HESSISSEN Leila

- Chirurgie Réparatrice et Plastique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Rhumatologie
- Ophtalmologie
- Radiologie
- Rhumatologie
- Pédiatrie
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
- Ophtalmologie
- Cardiologie
- Ophtalmologie
- Ophtalmologie
- Biophysique
- Microbiologie
- Cardiologie
- Pédiatrie

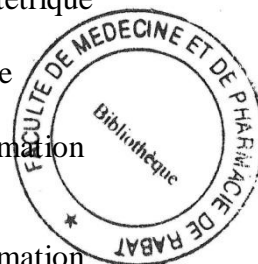
331. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 332. Pr. KARIM Abdelouahed  
 333. Pr. KENDOUSI Mohamed\*  
 334. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 335. Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 336. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 337. Pr. RAGALA Abdelhak  
 338. Pr. SBIHI Souad  
 339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 340. Pr. ZERAIDI Najia

- Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 425. Pr. AKJOUJ Saïd\*  
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 428. Pr. BENCHEIKH Razika  
 429. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtiassam  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*

- Rhumatologie  
 Radiologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie



458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pneumo – Phtisiologie

**Octobre 2007**

458.

459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
463. Pr. TOUATI Zakia  
464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
466. Pr. SELKANE Chakir \*  
467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
469. Pr. EL ABSI Mohamed  
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*  
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
473. Pr. GHARIB Noureddine  
474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
475. Pr. ISMAILI Nadia  
476. Pr. MASRAR Azlarab  
477. Pr. RABHI Monsef \*  
478. Pr. MRABET Mustapha \*  
479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
480. Pr. SEFFAR Myriame  
481. Pr. LOUZI Lhousain \*  
482. Pr. MRANI Saad \*  
483. Pr. GANA Rachid  
484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
485. Pr. TACHFOUTI Samira  
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
487. Pr. MELLAL Zakaria  
488. Pr. AMMAR Haddou \*  
489. Pr. AOUI Sarra  
490. Pr. TLIGUI Houssain  
491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
492. Pr. ACHACHI Leila  
493. Pr. MARC Karima  
494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
496. Pr. EL OMARI Fatima  
497. Pr. MAHI Mohamed \*  
498. Pr. RADOUANE Bouchaib \*  
499. Pr. KEBDANI Tayeb

- Anesthésie réanimation  
Anesthésier réanimation  
Anesthésie réanimation  
Anesthésie réanimation  
Cardiologie  
Biochimie  
Biochimie  
Chirurgie cardio vasculaire  
Chirurgie cardio vasculaire  
Chirurgie cardio vasculaire  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie plastique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Dermatologie  
Hématologie biologique  
Médecine interne  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Microbiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Virologie  
Neuro chirurgie  
Oncologie médicale  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
ORL  
Parasitologie  
Parasitologie  
Parasitologie  
Pneumo phtisiologie  
Pneumo phtisiologie  
Pharmacie clinique  
Pharmacie galénique  
Psychiatrie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiothérapie



500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

### Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan\*  
 Pr ZOUBIR Mohamed\*

Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation

### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha  
 Pr. ZOUHAIR Said\*  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. BASSOU Driss \*

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Radiologie



Pr. ALLALI Nazik  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. KADI Said \*

### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

### **Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
Pr. Mounir ER-RAJI  
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
Pr. Ahmed JAHID  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*

Radiologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique

Médecine interne  
Gastro entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie réanimation  
Radiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Médecine aérologique  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie Orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie



Chirurgie Pédiatrique \*  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Psychiatrie  
Psychiatrie  
Pneumophtisiologie  
Traumatologie Orthopédique

## ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS

- |  |  |
|--|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia                         | Physiologie                            |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima                      | Biochimie                              |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM                            | Pharmacologie                          |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma              | Histologie-Embryologie                 |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed                          | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz                     | Applications Pharmaceutiques           |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed                         | Génétique Humaine                      |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed                      | Microbiologie                          |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia             | Biochimie                              |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq                          | Physiologie                            |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha                        | Chimie Analytique                      |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen                     | Pharmacognosie                         |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader                      | Zootchnie                              |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes                 | Pharmacologie                          |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed                      | Chimie Organique                       |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine                      | Biotechnologie                         |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae                          | Biochimie                              |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine                   | Biologie                               |
| 19. Pr. REDHA Ahlam                            | Biochimie                              |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M <sup>ed</sup> | Chimie Organique                       |
| 21. Pr. TOUATI Driss                           | Pharmacognosie                         |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed                           | Pharmacologie                          |
| 23. Pr. ZELLOU Amina                           | Chimie Organique                       |

\* *Enseignants Militaires*





**DEDICACES**



**A mes parents Béchir et Sayda,**

Pour leur patience, leur amour, leur abnégation durant toutes ces années.  
Ça n'a pas été toujours facile mais j'ai pu à tout temps compter sur vous.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, je vous souhaite du fond du cœur une longue vie et beaucoup de bonheur.

Merci pour tout, je vous aime !

**A mes sœurs Hanane et Hana,**

Pour avoir toujours été présentes depuis toute petite...  
Pour m'avoir permis d'évoluer et réfléchir sur des tonnes de choses...  
Pour tout l'amour dont vous avez fait preuve.  
Je vous embrasse fort !

**A mon mari Émir,**

Pour ton soutien, tes encouragements, ta patience et ton amour depuis toutes ces années...  
Malgré mon inertie, tu as toujours été là et tu me donnes envie d'avancer dans la vie,  
Le meilleur est à venir pour tous les deux.  
Je t'embrasse.

**A mes enfants Mouhammad et Zaynab,**

Pour votre patience et pour les moments où j'ai été indisponible, pour vos sourires et votre bonne humeur, vous m'avez tant inspirée et motivée...  
Je vous aime tout les deux !  
Je vous souhaite tout le bonheur possible.

**A ma famille, la famille de mon mari et mes ami(e)s,**

Merci pour votre soutien et vos encouragements, votre aide avec mes enfants été précieuse... merci pour tout!



**REMERCIEMENT**



***A notre président de jury***

***Monsieur ABOUQAL Redouane,***

***Professeur de réanimation médicale***

C'est pour nous un immense plaisir et honneur de vous voir présider le jury de notre thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont un exemple pour moi.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance.

***A notre Rapporteur de thèse  
Monsieur CHERRAH Yahia,  
Professeur de Pharmacologie - Toxicologie,***

Je ne saurais vous remercier pour votre aide, amabilité et votre disponibilité malgré votre temps précieux, ceci a été pour beaucoup dans la réalisation de ce travail.

Nous gardons de vous un souvenir d'un enseignant remarquable par sa modestie, sa rigueur, et son sérieux dans l'exercice de sa profession.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de nos sentiments les plus distingués en symbole de reconnaissance.

***A Notre juge de thèse***

***Monsieur Azlarab MASRAR,***

***Professeur d'Hématologie Biologique***

C'est un grand honneur que vous nous accordez en acceptant de juger notre travail. Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous en sommes très touchés.

Nous voudrions vous transmettre, à travers ce remerciement, l'expression de nos respects les plus dévoués.

***A Notre juge de thèse***

***Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI,***

***Professeur de Parasitologie-Mycologie,***

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous accordez en acceptant de juger notre thèse. Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous en sommes très touchés.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de nos respects les plus distingués.

***A notre Aide Rapporteur de thèse***

***Monsieur AHID Samir,***

***Professeur de Pharmacologie,***

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse, votre accueil et votre amabilité qui méritent notre respect.

Vos qualités humaines et vos compétences forment un tout que nous avons toujours apprécié au cours de l'élaboration de cette thèse.

Veillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.

## TABLE DES MATIERES

### LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

### LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION .....	1
<b>I. L'HEMOSTASE.....</b>	<b>2</b>
<b>1. L'hémostase primaire .....</b>	<b>26</b>
<b>2. La coagulation.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Les facteurs de la coagulation .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. La cascade de la coagulation .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3. Régulation de la coagulation .....</b>	<b>5</b>
<b>2.4. Les anticoagulants .....</b>	<b>6</b>
<b>3. La fibrinolyse .....</b>	<b>6</b>
<b>II. ANTICOAGULANTS ET IATROGÉNIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. L'iatrogénie.....</b>	<b>7</b>
<b>2. L'iatrogénie médicamenteuse.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1. Effet indésirable .....</b>	<b>8</b>
2.1.1. Effet indésirable grave .....	9
2.1.2. Effet indésirable inattendu .....	9
<b>2.2. L'erreur médicamenteuse .....</b>	<b>9</b>
<b>3. L'iatrogénie lié aux AVK.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1. Les AVK .....</b>	<b>10</b>
3.1.1. Mécanisme d'action.....	10
3.1.2. Pharmacocinétique des AVK.....	10
3.1.3. Indications.....	12
<b>3.2. L'iatrogénie des AVK.....</b>	<b>25</b>
3.2.1. Accidents hémorragiques.....	25
3.2.2. Accidents thrombo-emboliques (38).....	26
<b>4. L'iatrogénie lié aux Héparine.....</b>	<b>28</b>

<b>4.1. L'héparine</b> .....	28
4.1.1. <i>Origine et structure</i> .....	28
4.1.2. <i>Mécanisme d'action</i> .....	29
4.1.3. <i>Pharmacocinétique</i> .....	32
4.1.4. <i>Mode de présentation</i> .....	33
4.1.5. <i>Indications</i> .....	36
4.1.6. <i>Contre-indications</i> .....	44
<b>4.2. L'iatrogenie des héparines</b> .....	45
4.2.1. <i>Hémorragies</i> .....	45
4.2.2. <i>Thrombopénies</i> .....	46
4.2.3. <i>Manifestations dermatologiques</i> .....	47
4.2.4. <i>Réactions allergiques</i> .....	47
4.2.5. <i>Ostéoporose</i> .....	47
4.2.6. <i>Perturbations métaboliques</i> .....	47
<b>5. L'iatrogénie liée à la hirudine</b> .....	48
5.1. <i>Les dérivés de l'hirudine</i> .....	48
5.2. <i>Mécanisme d'action</i> .....	48
5.3. <i>Pharmacocinétique</i> .....	48
5.4. <i>Indications et posologies</i> .....	49
5.5. <i>L'iatrogénie de l'hirudine</i> .....	50
<b>6. Le modèle explicatif de l'iatrogénie</b> .....	50
6.1. <i>Mécanisme de l'iatrogénie</i> .....	50
6.1.1. <i>Effets indésirables</i> .....	50
6.1.2. <i>Interaction médicamenteuse</i> .....	51
6.2. <i>Comportement du patient envers son traitement</i> .....	52
6.2.1. <i>Le concept d'observance thérapeutique</i> .....	52
6.3. <i>Événements iatrogènes liés aux pratiques des professionnels de santé</i> .....	59
<b>7. Moyens mis en place pour limiter l'iatrogénie des AVK</b> .....	61
7.1. <i>Modalités de traitement</i> .....	61
7.1.1. <i>Relais héparine-AVK</i> .....	61

7.1.2. Dose initiale.....	61
7.1.3. Surveillance biologique.....	62
7.1.4. Surdosage.....	64
<b>7.2. Clinique des anticoagulants.....</b>	<b>67</b>
<b>7.3. Information des patients et carnet de suivi.....</b>	<b>69</b>
7.3.1. Importance de l'éducation du patient.....	69
7.3.2. Ce que doit savoir le patient sous AVK.....	69
7.3.3. Carnet de suivi.....	70
<b>7.4. Pillbox.....</b>	<b>70</b>
<b>7.5. Logiciel d'ajustement des posologies.....</b>	<b>72</b>
<b>7.6. Appareil d'auto-mesure de l'INR.....</b>	<b>73</b>
7.6.1. Définition.....	73
7.6.2. Fonctionnement, l'exemple du CoaguChek XS.....	74
<b>8. Moyens pour limiter l'iatrogénie des héparines.....</b>	<b>75</b>
<b>8.1. Surveillance biologique.....</b>	<b>75</b>
8.1.1. Activité anticoagulante.....	75
8.1.2. Numération plaquettaire sanguine.....	76
<b>8.2. Antidote : le sulfate de protamine.....</b>	<b>77</b>
<b>9. Moyens pour limiter l'iatrogénie de l'hirudine.....</b>	<b>78</b>
9.1. Surveillance du traitement.....	78
9.2. Grossesse et allaitement.....	79
9.3. Surdosage.....	79
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>80</b>
<b>ANNEXE 1.....</b>	<b>81</b>
<b>ANNEXE 2.....</b>	<b>82</b>
<b>ANNEXE 3.....</b>	<b>83</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>96</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>99</b>

## LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1: Shéma général de l'hémostase .....	2
Figure 2: Arbre décisionnel de prescription des AVK.....	22
Figure 3: Coaguchek®XS de la société Roche Diagnostics .....	73
Figure 4: INRatio® de la société Hemosense .....	73
Tableau 1: Caractéristiques pharmacologiques des AVK .....	11
Tableau 2 : Héparinémie des différentes héparines de bas poids moléculaire .....	31
Tableau 3: Présentation des Héparine non fractionnée.....	34
Tableau 4: Présentation des héparines de bas poids moléculaire .....	35
Tableau 5: Posologies des héparines de bas poids moléculaires .....	41
Tableau 6: Posologie des héparines de bas poids moléculaire dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q .....	43
Tableau 7: Présentation des dérivés de l'hirudine.....	48

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

Le facteur I : Le fibrinogène

Le facteur II : La prothrombine

Le facteur III : La thromboplasmine tissulaire

Le facteur IV : Le calcium

Le facteur V : La pro-accélérine

Le facteur VI : forme active du facteur V

Le facteur VII : La pro-convertine

Le facteur VIII : Le facteur anti-hémophilique A

Le facteur IX : Le facteur anti-hémophilique B

Le facteur X : Le facteur Stuart

Le facteur XI : La thromboplastine plasmatique

Le facteur XII : Le facteur Hageman

Le facteur XIII : Le facteur stabilisant la fibrine

GP : glycoprotéine

AVK : anti-vitamine K

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

SFC : Société Française de cardiologie

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

INR : Index Normalized Ratio

TCA : temps de céphaline activée

MTEV : la maladie thromboembolique veineuse

FA : fibrillation auriculaire

TVP : thrombose veineuse profonde

TIH : thrombopénie induite par l'héparine

## **INTRODUCTION**

Si de nos jours le processus physiologique de la coagulation est en grande partie élucidé, la pathologie thrombo-embolique est devenue une préoccupation majeure de par sa fréquence et sa gravité.

La possibilité de la prévenir est de la traiter grâce aux substances anticoagulantes motive depuis de nombreuses années la recherche de l'anticoagulant idéal.

Deux grandes classes dominent cette famille thérapeutique majeure : les héparines et les anti-vitamines K.

La survenue d'un saignement sous anticoagulant est un événement fréquent et grave, ce qui en fait une situation redoutée et dont la prise en charge doit être bien codifiée.

Dans ce travail nous replaceront les AVK, les héparines et les hirudines, dans leur contexte d'utilisation en présentant des données générales sur leurs fonctionnements, l'impacte de leur iatrogénie, les moyens de surveillance et d'accompagnement du patient.

## I. L'HEMOSTASE

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui s'opposent aux saignements ou aux thromboses spontanées. Elle permet à la fois l'arrêt d'une hémorragie et la reperméabilisation des vaisseaux après une effraction vasculaire. (1)

L'hémostase résulte de trois processus complémentaires :

-L'hémostase primaire

-La coagulation

-La fibrinolyse

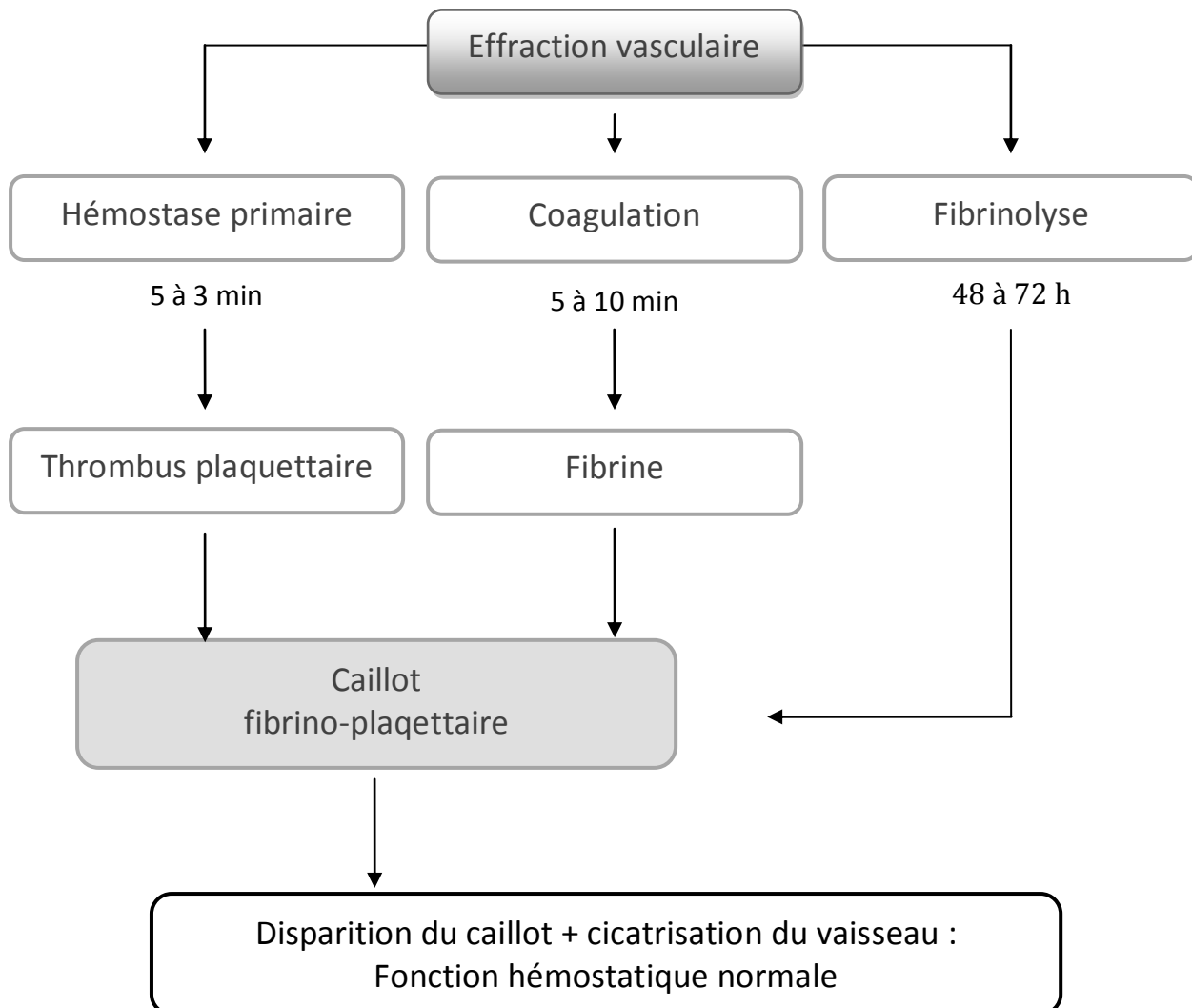


Figure 1: **Shéma général de l'hémostase** 2

## 1. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire est un processus physiologique essentiel au maintien de la fluidité du sang. Elle représente l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les facteurs de la coagulation.

L'endothélium vasculaire est une surface non thrombogène à l'état physiologique, composé d'une monocouche de cellules endothéliales qui tapissent la lumière des vaisseaux.

Lors d'une brèche vasculaire, l'endothélium est endommagé et le sous-endothélium est soudainement exposé à la circulation. Les plaquettes vont adhérer à cette surface thrombogène composée de collagène et de protéines adhésives telles que la fibronectine, la thrombospondine et la laminine.

Cette adhésion se fait grâce à l'interaction d'un complexe glycoprotéique de la membrane plaquettaire, le récepteur GP Ib, avec le facteur von Willebrand, présent à la surface du sous endothélium.

L'activation des plaquettes initiée par l'adhésion est renforcée par l'ADP, libéré par les tissus lésés et par le tromboxane A<sub>2</sub>, issu de l'hydrolyse des phospholipides membranaires. Il s'ensuit une activation plaquettaire avec changement de conformation des récepteurs GP IIb-IIIa. Les plaquettes activées vont libérer le contenu de leurs granules provoquant le recrutement d'autres plaquettes.

Les plaquettes s'agrègent grâce à la formation de ponts entre le fibrinogène circulant et les récepteurs GP IIb-IIIa. Ceci forme progressivement le « clou plaquettaire », appelé également thrombus blanc, qui permet l'obstruction de la brèche. (1,2)

## **2. La coagulation**

La coagulation est le processus qui aboutit à la formation de fibrine nécessaire à la consolidation du clou plaquettaire. Il s'agit d'une séquence de réactions enzymatiques permettant l'activation de facteurs plasmatiques inactifs en protéases actives.

### **2.1. Les facteurs de la coagulation**

La plupart des facteurs de la coagulation sont des protéines synthétisées dans le foie sous forme monocaténaire, excepté le facteur XI qui est bicaténaire.

Les facteurs II, VII, IX et X sont vitamines K dépendants ; ils subissent dans l'hépatocyte, une gamma-carboxylation sous l'action d'une carboxylase ayant la vitamine K pour cofacteur.

L'activation des facteurs de la coagulation se fait par clivage protéolytique et conduit à la formation de protéases bicaténaires, qui possèdent toutes une sérine dans leur site actif.

### **2.2. La cascade de la coagulation**

+ La voie exogène ou extrinsèque

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine transmembranaire. Il est démasqué lors d'une lésion endothéliale ou tissulaire, mais il peut également être exprimé sous l'action des cytokines inflammatoires.

La fixation du facteur VII au facteur tissulaire induit son activation en facteur VIIa. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa est le principal initiateur de la coagulation.

Ce processus est désigné sous le terme « système extrinsèque » ou « voie exogène » de la coagulation.

+ La voie endogène ou intrinsèque

Le facteur XIIa permet l'activation du facteur XI, puis le facteur XIa protéolyse le facteur IX en présence d'ions calcium. La vitesse d'activation du facteur X par le facteur IXa est accélérée par la formation d'un complexe enzymatique, le complexe « ténase » formé à la surface des plaquettes activées.

Un complexe similaire au complexe « ténase », le complexe « prothrombinase » formé par les facteurs Xa, Va associés à des ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et des phospholipides (PL), est responsable de la génération de thrombine.

### **2.3. Régulation de la coagulation**

La coagulation est sous le contrôle d'inhibiteurs spécifiques, l'antithrombine III (AT III) et le système protéine C-protéine S. Ces inhibiteurs évitent l'extension anormale du thrombus et la survenue d'une thrombose.

L'AT III est un inhibiteur de sérine protéase. Elle inhibe majoritairement la thrombine (IIa) et dans une moindre mesure les facteurs Xa et IXa.

La protéine C est une protéine vitamine K dépendante qui circule sous forme inactive. Elle est activée par la thrombine lorsque cette dernière est liée à une protéine de la surface endothéliale, la thrombomoduline.

La protéine C activée dégrade par protéolyse les facteurs Va et VIIa avec l'aide de son cofacteur, la protéine S.

#### **2.4. Les anticoagulants**

Les médicaments intervenants au niveau de la cascade de la coagulation sont appelés « anticoagulants ». Ils agissent à différents niveaux mais empêchent tous la formation du caillot de fibrine.

- Les héparines agissent en potentialisant l'effet de l'AT III sur les facteurs IIa et Xa.
- Les antivitamines K interviennent en inhibant la formation des facteurs II, VII, IX et X, vitamines K dépendants.
- Les inhibiteurs directs de thrombine agissent à la fois sur la thrombine circulante et celle liée à un thrombus indépendamment de l'AT III. Ils sont représentés par les dérivés de l'hirudine (désirudine, bivalirudine et lépirudine) (1,2)

### **3. La fibrinolyse**

Le processus fibrinolytique permet la lyse spécifique du caillot de fibrine. Ce processus fait intervenir une enzyme protéolytique, la plasmine provenant d'un précurseur inactif, le plasminogène.

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs physiologiques qui sont :

- Le t-PA ou activateur tissulaire du plasminogène, synthétisé et sécrété par les cellules endothéliales. Il active le plasminogène lié à la fibrine.

- L'urokinase (u-PA) permet l'amplification de la réaction induite par le t-PA.

Sous l'action de la plasmine, la fibrine est dégradée en produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui seront ensuite transformés en D-dimères.

Le facteur XIIIa stabilise le réseau de fibrine en créant des liaisons covalentes entre acides aminés situés dans le domaine D (extrémités C-terminale) de la molécule de fibrine.

Chaque monomère de fibrine est constitué d'un domaine E, en son centre, et d'un domaine D, à ses extrémités.(1,2)

## **II. ANTICOAGULANTS ET IATROGÉNIE**

### **1. L'iatrogénie**

Ce terme vient du grec iatros qui signifie médecin et génos qui signifie origine, cause. Au sens littéral, L'iatrogénie est donc ce qui est provoqué par le médecin. (3)

De manière plus complète, l'iatrogénie est l'ensemble des conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé d'un individu ou d'un groupe d'individu de tout acte pratiqué ou prescrit par un professionnel de santé qui vise au départ à préserver, améliorer ou rétablir la santé. (4)

Elle représente les évènements arrivés en ville (officines, cabinets médicaux) ainsi que ceux rencontrés en établissements de soins publics ou privés (affection dites nosocomiales).

L'iatrogénie prend donc en compte la réalisation d'un examen, la bonne lecture des résultats, un geste thérapeutique et la prise de médicaments y compris l'automédication. (4)

Cette conception ne préjuge en aucune façon d'une erreur, faute ou négligence. (4)

## **2. L'iatrogénie médicamenteuse**

L'iatrogénie médicamenteuse est représentée par tous les incidents suites à une thérapeutique médicamenteuse ou par l'intervention d'un professionnel de santé dans le cadre de l'utilisation d'un médicament. Elle peut être liée à un problème de prescription, de dispensation, d'administration ou d'observance.

L'événement iatrogénique médicamenteux peut donc provenir soit d'un effet indésirable, soit d'une erreur médicamenteuse. (4)

### **2.1. Effet indésirable**

L'effet indésirable d'un médicament (en anglais ADE : adverse drug event) est défini par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et la Communauté Européenne comme « toute réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit ».

Cette définition englobe donc les effets indésirables survenus lors de l'utilisation du médicament conforme à son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), mais aussi ceux survenus suite à un mésusage dans un cadre d'utilisation extérieur à celui prévu dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Deux paramètres s'articulent autour de la notion d'effets indésirables : La gravité et la prévisibilité.

### *2.1.1. Effet indésirable grave*

C'est « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou un malformation congénitale ». (5)

### *2.1.2. Effet indésirable inattendu*

C'est un effet indésirable « dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit ». (5)

Lorsqu'il est détecté, on doit en informer le Centre Régional de la Pharmacovigilance. (6)

## **2.2. L'erreur médicamenteuse**

Elle se définit comme « un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient ».

L'erreur médicamenteuse est donc évitable. Elle peut survenir dans une ou plusieurs étapes du circuit du médicament telles que la prescription, la dispensation, la délivrance ou le défaut d'observance du patient. (5)

### **3. L'iatrogénie lié aux AVK**

#### **3.1. Les AVK**

Les AVK restent, à ce jour, les seuls anticoagulants administrables par voie orale en traitement de longue durée.

Ils agissent en inhibant certains facteurs ou certaines étapes de la cascade de la coagulation sanguine, limitant ainsi la formation de la fibrine insoluble.

##### *3.1.1. Mécanisme d'action*

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques (les protéines C et S), réduisant ainsi l'activité coagulante de ces protéines.(8)

##### *3.1.2. Pharmacocinétique des AVK*

Les AVK sont absorbés par voie intestinale, métabolisés par voie hépatique et éliminés par voie urinaire.

Leur fixation aux protéines plasmatiques est très élevée (97% sur l'albumine) et seule leur fraction libre est active et métabolisée.

Ils interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K.

Ci-dessous, la dénomination commerciale et la demi-vie des AVK :

Famille pharmacologique	DCI	Nom commercial	½ vie	Durée D'action	Délai D'action
Coumarinique	Acénocoumarol	SINTROM 4 mg	8 h	2 à 4 jours	24 à 48 h
		MINISINTROM 1 mg			
	warfarine	Coumadine 2mg	35 à	4 jours	36 à 72 h
		Coumadine 5mg	45 h		
Indanedione	Fluindione	Previscan 20 mg	31 h	3 à 4 jours	36 à 72 h

Tableau 1: **Caractéristiques pharmacologiques des AVK**

L'observation de la 1/2 vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant allant donc de 6 h à 60 h permet d'expliquer pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK met plusieurs jours.

A l'arrêt d'un traitement par AVK pour retrouver une coagulation normal, il faut prendre en compte la 1/2 vie de l'AVK mais aussi le temps mis par l'organisme pour reconstituer un stock de facteurs vitamine K dépendant. (9)

### 3.1.3. Indications

#### 3.1.3.1. Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est l'une des arythmies les plus fréquentes dans la population générale. Elle augmente de façon croissante avec l'âge. (10)

Les accidents thromboemboliques sont les complications les plus importantes liées à la FA. Elle est nettement majorée en cas de valvulopathie associée, notamment avec le rétrécissement mitral (RM). Inversement, le risque est mineur chez les patients de moins de 65 ans atteints d'une FA isolée (11).

Le traitement par AVK est le plus efficace pour la prévention de ces évènements. Cependant, il n'est pas recommandé dans tous les cas de FA (11, 12, 13, 14,15) :

- Dans la FA chronique, le traitement varie en fonction de l'âge et de la présence de facteurs de risque qui sont les antécédents d'accident vasculaire ischémique transitoire ou constitué, les antécédents d'embolie systémique, l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque ou l'altération modérée à sévère de la fonction systolique du ventricule gauche, le diabète, le rétrécissement mitral.
- + avant 65 ans et en l'absence de facteur de risque, le traitement recommandé est l'aspirine à une posologie de 325 mg par jour.
- + avant 65 ans et en présence de facteur de risque, il est recommandé de traiter par AVK.

- + entre 65 et 75 ans en l'absence de facteur de risque, il existe plusieurs attitudes thérapeutiques selon les auteurs. L'AFSSAPS recommande un traitement par AVK. La Société Française de cardiologie (SFC) et la Société Américaine de Cardiologie, proposent soit un traitement par AVK, soit un traitement par aspirine 325 mg par jour (11,13).
- + pour les plus de 75 ans après évaluation du rapport bénéfice risque, il est recommandé par tous les auteurs de traiter par AVK du fait d'un haut risque emboligène.
- Dans la FA de durée supérieure ou égale à 48 heures ou de durée inconnue pour laquelle une réduction médicamenteuse ou une cardioversion électrique est planifiée, il est indiqué de traiter par AVK pendant 3 semaines avant la cardioversion et 4 semaines après réussite de la cardioversion.
- Dans la FA de durée inférieure à 48 heures : il est indiqué de réaliser une cardioversion avec ou sans décoagulation (si une décoagulation est envisagée, il s'agira d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pour une courte durée).
- Dans la FA paroxystique et quel que soit l'âge, en raison d'un haut risque emboligène, il est recommandé de traiter par AVK.

En cas de traitement par AVK, l'INR recherché est compris entre 2 et 3 avec une cible à 2,5. Le traitement sera poursuivi à vie, ou tant que dure la FA, ou tant que le rapport bénéfice risque le permet (11,12,13,14,15).

### 3.1.3.2. Valvulopathies

Le risque thromboembolique dépend des valvulopathies : les valvulopathies mitrales sont plus pourvoyeuses de complications thromboemboliques que les valvulopathies aortiques. Par conséquent, les indications au traitement anticoagulant et l'intensité de la décoagulation dépendent du type de valvulopathie.

En l'absence d'études randomisées et de consensus, les prises en charge sont empiriques et varient selon les auteurs (11, 16,17).

#### - Valvulopathies mitrales

Les valvulopathies mitrales regroupent trois pathologies : le rétrécissement mitral ; l'insuffisance mitrale et le prolapsus mitral.

Le rétrécissement mitral est à l'origine du plus grand nombre de complications thromboemboliques. Vient ensuite l'insuffisance mitrale. Le risque thromboembolique est très faible dans le prolapsus mitral (de l'ordre de 0,02%).

Aussi, le traitement par AVK est indiqué dans le rétrécissement mitral et l'insuffisance mitrale compliqués de (11,18) :

- + Fa
- + Dilatation de l'oreillette gauche
- + Image de contraste spontané visible à l'échographie cardiaque trans-oesophagienne
- + Thrombus intra-auriculaire gauche
- + Sténose mitrale serrée
- + Antécédent d'accident thromboembolique

En cas de prolapsus mitral, il est recommandé de traiter par aspirine en cas d'embolie d'origine mitrale avérée, et c'est dans les cas de récurrence embolique sous aspirine qu'il est recommandé de traiter par AVK(11).

L'intensité de la décoagulation varie selon les auteurs: certains envisagent une décoagulation forte avec un INR cible à 3,7 soit un intervalle compris entre 3 et 4,5, d'autres une décoagulation modérée avec un INR cible à 2,5 soit un intervalle compris entre 2 et 3 (11,18).

#### - Valvulopathies aortiques

Les valvulopathies aortiques regroupent 2 pathologies: le rétrécissement aortique et l'insuffisance aortique. Elles sont beaucoup moins pourvoyeuses de complications thromboemboliques que le rétrécissement mitral.

La SFC recommande un traitement par AVK dans les valvulopathies aortiques si elles sont compliquées de :

- + Valvulopathie mitrale associée
- + Fa
- + Dysfonction du ventricule gauche

L'INR cible est à 2,5 ; intervalle entre 2 et 3 (11,19).

L'AFSSAPS ne recommande pas de traitement par AVK en cas de valvulopathie aortique.

#### 3.1.3.3. Prothèses valvulaires cardiaques

Les prothèses valvulaires sont toutes à l'origine de complications thromboemboliques. Cependant la fréquence de ces complications dépend du type de prothèse.

Les prothèses mécaniques engendrent un haut risque thromboembolique. L'intensité de la décoagulation et la durée du traitement varient donc en fonction du type de prothèse et de sa localisation (19).

- Prothèse mécanique en position mitrale

Les prothèses mécaniques en position mitrale nécessitent un traitement par AVK à vie avec un INR cible à 3,7 et un intervalle compris entre 3 et 4,5 (7,11).

Certains auteurs s'appuyant sur des études récentes préconisent une décoagulation moins forte avec un intervalle d'INR compris entre 2,5 et 3,5 soit une cible à 3 (19).

- prothèse mécanique en position aortique

Les prothèses mécaniques en position aortique nécessitent un traitement AVK à vie. L'intensité de la décoagulation est fonction du type de prothèse et de la présence d'autre facteur de risque embolique.

En présence d'un autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou prothèse de première génération, il y a une indication de traitement par AVK à vie avec un INR cible à 3,7, intervalle compris entre 3 et 4,5 (4,8).

En l'absence d'autre facteur de risque, ou prothèse de deuxième génération, il y a une indication d'AVK à vie avec un INR cible à 2,5 ; intervalle compris entre 2 et 3 (7,11).

- Prothèse mécanique en position tricuspide

Les prothèses mécaniques en position tricuspide nécessitent un traitement par AVK à vie avec un INR cible à 2,5 ; intervalle compris entre 2 et 3 (7, 11,19).

- Prothèse biologique

Les prothèses biologiques nécessitent un traitement par AVK pendant les 3 mois qui suivent la pose de prothèse. L'INR cible est à 2,5 ; intervalle compris entre 2 et 3 (7, 11,19).

#### 3.1.3.4. Infarctus du myocarde

Après un infarctus du myocarde (IDM), il n'y a pas d'indication d'utilisation des AVK en systématique. Les AVK sont indiqués dans la prise en charge des complications thromboemboliques des IDM compliqués de :

- Thrombus mural
- Dysfonction sévère du ventricule gauche
- Antécédent thromboembolique
- Fa
- Dyskinésie emboligène

La durée de traitement est de 3 mois avec une cible INR à 2,5 ; intervalle compris entre 2 et 3, sauf en cas de FA associée (traitement à vie ou tant que le rapport bénéfice risque le permet).

En cas d'intolérance à l'aspirine les AVK sont recommandés à vie dans l'IDM simple avec un INR cible à 2,5, intervalle compris entre 2 et 3 (7, 11,20).

### 3.1.3.5. Maladie thromboembolique veineuse

#### - Traitement prophylactique

En prévention primaire de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), les AVK sont moins utilisés que l'héparine non fractionnée ou les héparines de bas poids moléculaire du fait de leur moins bonne maniabilité.

En prévention secondaire, en revanche, ils représentent le traitement de référence si la durée est suffisamment longue, en relais d'une héparinothérapie (11).

#### - Traitement curatif

Le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) débute par une héparinothérapie suivi d'un relais précoce héparine-AVK puis AVK seul dès l'obtention de deux INR en zone thérapeutique à 24-48 heures d'intervalle.

#### - Objectif de décoagulation

L'objectif est un INR cible à 2,5, INR compris entre 2 et 3. Dans cette fourchette, le risque de récurrence de TVP sous traitement et le risque de complication hémorragique est alors le plus faible. Une décoagulation plus importante n'est pas plus efficace sur la thrombose mais est beaucoup plus pourvoyeuse de complications hémorragiques (24).

#### - Durée de traitement

A l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus sur la durée de traitement. Plus le traitement par AVK est long, plus le risque de récurrence de MTEV diminue, mais plus le risque hémorragique augmente (24).

Certains auteurs font varier la durée de traitement selon la localisation de la TVP : les TVP proximales bénéficient alors d'une durée de traitement plus longue qu'une TVP distale (22). Pour d'autres auteurs, il n'y a plus de différence de durée de traitement selon la localisation de la TVP (23,24).

L'AFSSAPS dans ses recommandations de 2009 (7) propose un traitement par AVK sans distinction de localisation de la TVP pour une durée de 3 à 6 mois avec un « traitement prolongé » en cas de persistance du risque thromboembolique comme dans certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récurrentes, cancer en évolution, syndrome des antiphospholipides, absence de facteur étiologique retrouvé (alitement, chirurgie, immobilisation prolongée de membre). L'AFSSAPS n'a cependant pas détaillé si ce « traitement prolongé » est de quelques années ou à vie.

La SFC résume les recommandations de durée de traitement de la façon suivante (11):

- + Risque faible de récurrence : thrombose veineuse distale post-opératoire, disparition des facteurs favorisants tel que alitement, immobilisation prolongée des suites d'un long voyage... : durée de traitement de 4 à 6 semaines.
- + Risque intermédiaire de récurrence: thrombose proximale ou embolie, persistance de facteurs favorisants : durée de traitement de 3 à 6 mois.
- + Risque élevé de récurrence : anomalie de l'hémostase, récurrence prouvée : durée prolongée de 1 an à au-delà.

- Cas particulier de la thrombose veineuse cérébrale

Le traitement de la thrombose veineuse cérébrale débute par une héparinothérapie, suivie des AVK. La durée de traitement est de 3 mois selon certains auteurs (25,26).

En cas de thrombophilie, le traitement anticoagulant peut-être poursuivi à vie. Cependant, cette prise en charge n'est pas consensuelle et bon nombre d'équipes traitent systématiquement entre 1 et 2 ans. Par ailleurs, l'AFSSAPS et la SFC, dans leurs recommandations, n'abordent pas le cas particulier des thromboses cérébrales.

3.1.3.6. Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche

La chirurgie de hanche et l'arthroplastie de genou engendrent un haut risque thromboembolique.

Aussi, il est indiqué de couvrir ce risque par les AVK avec un INR cible à 2,5, intervalle compris entre 2 et 3 pour une durée qui n'est pas vraiment définie : certaines équipes préconisent un contrôle par échographie döppler afin d'éliminer une TVP pour pouvoir arrêter le traitement, d'autres traitent seulement le temps de l'immobilisation (27).

Enfin pour d'autres, l'utilisation d'AVK n'est pas recommandée, il conviendrait d'utiliser plutôt des HBPM pour une durée moyenne de 35 jours à adapté en fonction du risque individuel (28).

### 3.1.3.7. Prévention des thromboses sur cathéter central

Pour prévenir les complications thrombotiques chez les patients porteurs de cathéter central, les AVK sont indiqués à petite dose, sans modification de l'INR (7,29).

### 3.1.3.8. Indications aux Etats-unis

Aux Etats-unis, la 8ème édition du guideline Chest conclue en 2008 (33):

- INR cible entre 2.0 et 3.0 pour la majorité des indications.
- INR cible entre 1.5 et 2.0 pour la prévention de l'infarctus du myocarde chez les patients à hauts risques semblerait préférable.
- INR cible entre 1.5 et 2.0 efficace pour la prévention de la thrombose veineuse chez les patients ayant déjà été traités pendant 6 mois par AVK dans la fourchette d'INR 2.0 - 3.0. Cette fourchette reste tout de même moins efficace que la fourchette 2.0 - 3.0 mais peut être intéressante pour les patients à hauts risques hémorragiques.
- Pour les patients porteurs de valve cardiaque rien n'est certain. Il semblerait que certains patient ne nécessiteraient pas une fourchette d'INR cible aussi élevée.

### 3.1.3.9. Arbre décisionnel

Si le patient a une pathologie qui entre dans le cadre des recommandations, plusieurs facteurs comme les contre-indications ou encore le rapport bénéfices/risques sont à prendre en compte. On peut utiliser l'arbre décisionnel qui suit : Vidal reco 2010 (34)

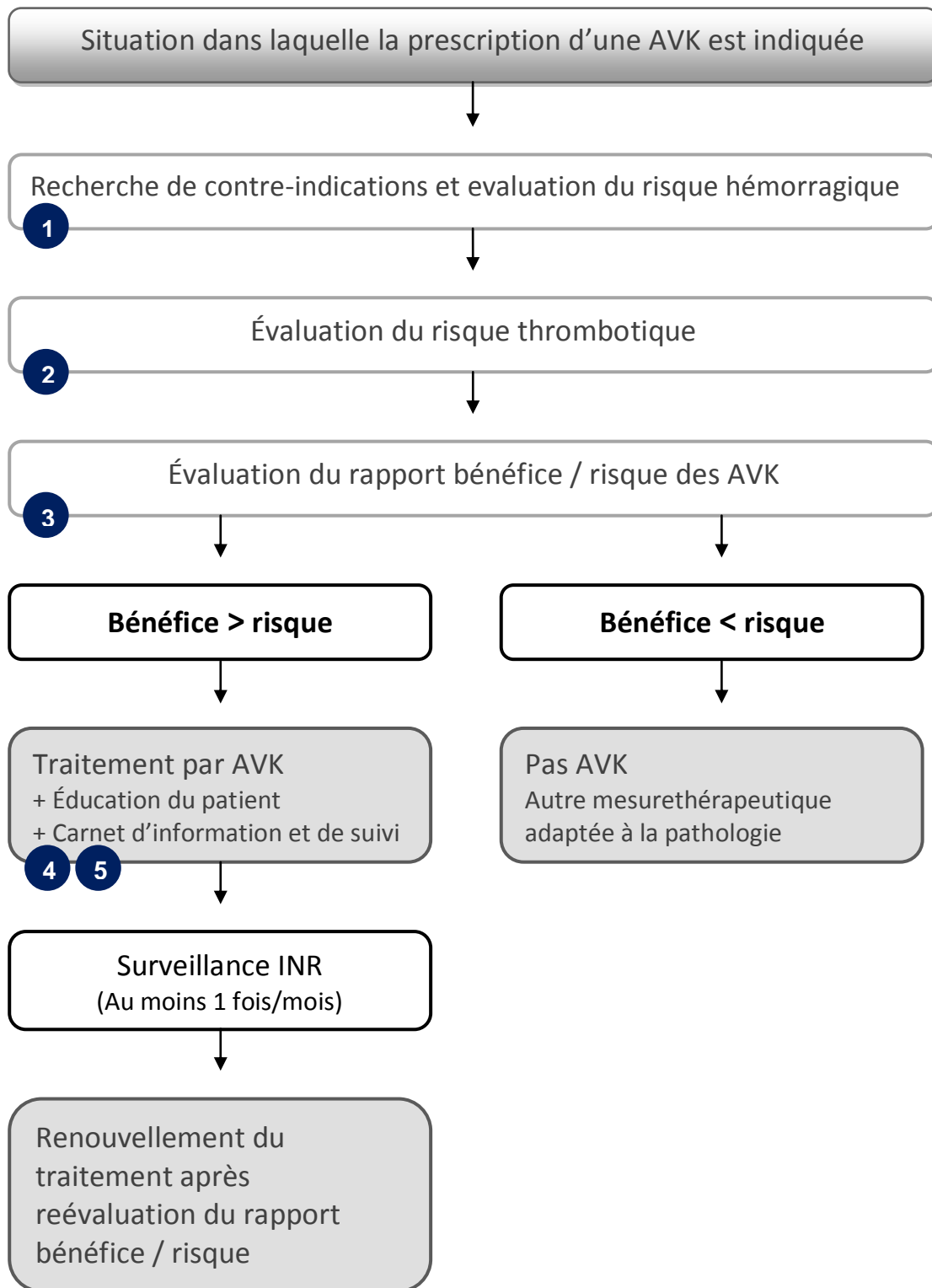


Figure 2: **Arbre décisionnel de prescription des AVK** | Source : Vidal Reco 2010.

## 1) Contre-indications

Situations à risque hémorragique, HTA maligne (diastolique > 120 mm Hg), AVC récent, insuffisance rénale sévère, grossesse (particulièrement le 1er trimestre et les 15 derniers jours), altération des fonctions supérieures, prise d'acide acétylsalicylique à faible dose par voie générale, AINS par voie générale, 5-fluoro-uracile.

## 2) Évaluation du risque thrombotique

Il dépend du patient et de la pathologie en cause : cardiopathie emboligène, infarctus du myocarde, syndrome des anticorps antiphospholipides (en cas de thrombose), épisode thrombotique ou embolique évolutif.

## 3) Évaluation du rapport bénéfice/risque

La décision de prescrire ou de renouveler la prescription d'une AVK doit prendre en compte à la fois le risque thrombotique et le risque hémorragique. La prescription doit être réévaluée à chaque consultation.

## 4) Choix de l'AVK

Les AVK à demi-vie longue (fluidione, warfarine), qui permettent d'obtenir une anticoagulation plus stable, sont plus fréquemment prescrits que l'acénocoumarol, à demi-vie courte.

## 5) Initiation du traitement

La posologie conseillée dépend du type de médicament utilisé et de la sensibilité du patient. Cette dernière étant difficilement prévisible, la posologie est étroitement ajustée en fonction des résultats d'INR.

- La posologie initiale est de 20 mg pour la fluindione (1 comprimé) et de 6 ou 7 mg pour la warfarine.
- Un 1er contrôle de l'INR dans les 48 heures (pour l'acénocoumarol) à 72 heures (pour les AVK à demi-vie longue, fluindione et warfarine) après la 1re prise permet de dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 fait craindre un surdosage à l'équilibre et incite à réduire la posologie.
- La posologie est adaptée par paliers de 5 mg pour la fluindione (1/4 comprimé) et de 1 mg pour la warfarine (1/2 comprimé dosé à 2 mg).
- Un 2e contrôle est effectué, selon les cas, entre 3 et 6 jours après la 1re prise. Les contrôles ultérieurs sont pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis espacés progressivement jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois.

En général, les AVK prennent le relais de l'héparinothérapie entre la 24ème et la 72ème heure en post-opératoire (recommandation de l'ACCP - Salem - Chest 2004). (19)

### **3.2. L'iatrogénie des AVK**

Les deux principaux risques auxquels est exposé un patient traité par AVK sont l'hémorragie dans un cas de surdosage et la thrombose dans un cas de sous-dosage.

#### **3.2.1. Accidents hémorragiques**

Ce sont les accidents les plus fréquents et les plus graves qui peuvent survenir lors d'un traitement par anticoagulants. L'hémorragie peut être spontanée ou traumatique et associée ou non à un surdosage. Elle peut être qualifiée de grave ou potentiellement grave en répondant à au moins l'un des critères suivant :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mm Hg ou tout signe de choc
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent: chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
- Nécessité de transfusion de culots globulaires
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë...)

Si aucun de ces critères n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non grave (35,36).

On peut reconnaître la survenue d'une hémorragie suite à la présence de différents symptômes. Les premiers sont souvent les hématomes, les saignements de nez, les saignements de gencives et les pétéchies.

Le patient peut présenter une hématurie, des crachats sanglants ou encore des vomissements sanglants. Ces symptômes nécessitent l'appel immédiat du médecin, voire du SAMU pour les vomissements sanglants. (37)

Les saignements d'origine génitale peuvent correspondre à des règles plus abondantes, à des saignements entre les règles ou encore des saignements chez la femme ménopausée. Là encore la consultation du médecin sera nécessaire.

Mais l'hémorragie n'a pas que des facteurs extériorisant. Des symptômes tels que de la fatigue, des maux de têtes qui ne passent pas sous paracétamol ou encore un essoufflement anormal peuvent être les signes d'une hémorragie.(37)

### 3.2.2. *Accidents thrombo-emboliques (38)*

Ils sont causés principalement par un sous dosage en AVK et sont un risque inhérent à la pathologie pour laquelle la prise d'AVK a été prescrite.

Il peut en découler entre autre :

- Une embolie pulmonaire
- Une phlébite
- Un accident vasculaire cérébral de type thrombotique

Les symptômes découlant d'un accident thrombotique dépendront de l'endroit où est situé le thrombus.

Dans le cas d'une phlébite, on peut observer une douleur localisée avec une rougeur le long de la veine concernée et une induration pour la thrombose veineuse superficielle et une douleur diffuse avec une jambe gonflée, enflammée et bleuâtre au-dessous de la zone du thrombus ainsi que des veines dilatées en surface de la peau pour la thrombose veineuse profonde. (38)

Les symptômes caractéristiques de la TVP sont les suivants (38) :

- Œdèmes du mollet ou de la partie inférieure de la jambe
- Douleur
- Coloration violacée de la peau
- Peau tendue (aspect luisant)
- Douleur à la palpation du mollet
- Douleur à la palpation de la plante des pieds

Les symptômes d'embolie pulmonaire sont (38) :

- Essoufflement
- Douleurs thoraciques liées à la respiration
- Crachats sanglants
- Perte de connaissance et collapsus

Les symptômes d'un AVC thrombotique sont (39) :

- Perte de force d'un bras, ou d'une jambe, ou de la moitié de la face, ou de la totalité d'un côté du corps

- Perturbation soudaine du langage avec phrase incompréhensibles ou mots totalement transformés
- Perte de la sensibilité d'un bras, ou d'une jambe, ou de la face, ou de tout un coté du corps
- Trouble soudain de l'équilibre ou de la marche qui peut conduire à la chute
- Perte soudaine de la vision d'un œil

#### **4. L'iatrogénie lié aux Héparine**

##### **4.1. L'héparine**

###### *4.1.1. Origine et structure*

- Héparine non fractionnée (standard)

L'héparine non fractionnée (HNF) est un mélange complexe de chaînes polysaccharidiques sulfatées naturelles, sont essentiellement extraites à partir du poumon de bœuf ou de la muqueuse intestinale de porc.

Leur degré de purification permet leur administration chez l'homme bien qu'elles soient d'origine animale. Elle est hétérogène en taille avec un poids moléculaire variant de 5 000 à 30 000, pour un poids moléculaire moyen de 15 000 daltons.

- Héparines de bas poids moléculaire

Les chaînes polysaccharidiques de l'héparine naturelle peuvent être fractionnées par divers procédés. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont préparées selon

des procédés différents qui génèrent des produits dont les propriétés ne sont pas identiques.

Une différence importante réside dans la distribution des poids moléculaires (PM) des chaînes polysaccharidiques qui composent l'héparine de bas poids moléculaire.

Le poids moléculaire moyen des héparines de bas poids moléculaires est d'environ 5 000 daltons (d) avec une distribution qui va de 2 000 d à 10 000 d.

Les chaînes d'héparine dont le poids moléculaire est supérieur à 5 400 d inhibent aussi bien le facteur IIa (thrombine) que le facteur Xa, tandis que celles dont le poids moléculaire est inférieur à 5 400 d inhibent exclusivement le facteur Xa.

La proportion de chaînes dont le PM est supérieur à 5 400 d varie selon le type d'héparines de bas poids moléculaires. (40,41,42)

#### *4.1.2. Mécanisme d'action*

- Action sur le système de la coagulation

Les héparines agissent de façon rapide, ce qui en fait un traitement d'urgence.

L'héparine non fractionnée se lie à l'antithrombine III (ATIII). Ce complexe catalyse l'inactivation de plusieurs enzymes générées au cours de la coagulation en particulier la thrombine (facteur II), le facteur IXa et le facteur Xa.

Il en résulte un allongement du temps de coagulation du plasma mesuré par le temps de céphaline activée (TCA).

Les héparines de bas poids moléculaire se lient également à l'antithrombine III.

Elles ont, par rapport à l'héparine non fractionnée, une plus faible activité anti-IIa et une activité anti-Xa comparable mais pas équivalente entre les différentes héparines de bas poids moléculaires.

Le rapport activité anti-Xa/anti-IIa varie, en effet, d'une héparine de bas poids moléculaire à l'autre, de 1,8 à 3,6.

L'aptitude d'une héparine de bas poids moléculaire à prolonger le temps de céphaline activée, moindre dans tous les cas que pour l'héparine non fractionnée, est fonction de son activité anti-IIa.

Ces différences pharmacologiques entre les héparines de bas poids moléculaires expliquent également pourquoi une même dose exprimée en unité anti-Xa/kg de 2 héparines de bas poids moléculaires distinctes puisse générer des héparinémies, mesurées par activité anti-Xa, significativement différentes chez un même sujet.

Tableau 2 : **Héparinémie des différentes héparines de bas poids moléculaire**

HBPM (dose curative en sc)	Héparinémie (réalisée 4h après l'injection)
Nâdroparine calcique -Fraxiparine -Fraxodi*	0,9 à 1 U/ml 1,3 U/ml
Daltéparine sodique -Fragmine	0,6 U/ml
Tinzaparine sodique -Innohep*	0,7 à 0,8 U/ml
Énoxaparine sodique -Lovenox	0,9 à 1 U/ml

\*Une seule injection par jour en traitement curatif

- Action sur le système fibrinolytique

Il pourrait exister une discrète action fibrinolytique en provoquant la stimulation ou la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Cette action reste cependant contestée en raison du rôle de la fibrinolyse physiologique.

- Action lipolytique

L'héparine favoriserait la libération et l'activation de la lipoprotéine lipase et provoquerait la diminution des chylomicrons d'où ses propriétés de «clarification» du sérum lactescent après un repas riche en graisse. (40)

#### 4.1.3. Pharmacocinétique

Les héparines ne sont pas absorbées par voie orale et doivent être administrées par voie parentérale.

##### - Héparine non fractionnée

La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 1 h 30 min après injection intraveineuse et de 2 h après injection sous-cutanée. L'excrétion se fait par voie urinaire sous forme inactivée.

Il n'y a donc pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. La biodisponibilité de l'héparine non fractionnée après injection sous-cutanée à dose prophylactique est de 20 à 30 %.

##### - Héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaires ont des propriétés qui les distinguent de l'héparine non fractionnée un effet antithrombine plus faible, une plus grande facilité d'administration et une meilleure tolérance.

Leur demi-vie d'élimination est plus longue (entre 3 et 4 h) et, contrairement à l'héparine non fractionnée, l'élimination est rénale avec un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.

Autre différence par rapport à l'héparine non fractionnée, la biodisponibilité après injection sous-cutanée est supérieure à 90 %.(42)

#### 4.1.4. Mode de présentation

##### - Héparine non fractionnée

L'héparine non fractionnée doit être prescrite en unités internationales. Si autrefois l'activité spécifique de l'héparine non fractionnée était de 100 UI/mg, elle est aujourd'hui comprise entre 150 et 200 UI/mg.

Prescrire l'héparine en mg est donc une erreur, d'autant plus que l'activité spécifique (nombre d'unités par mg) des préparations commerciales utilisées n'est jamais mentionnée sur les flacons.

De la même façon, la concentration (nombre d'unités par mL) des solutions d'héparine susceptibles d'être injectées varie selon les préparations, ce qui est une autre cause d'erreur.

Il existe deux types d'HNF : la forme sodique et la forme calcique.

Tableau 3: **Présentation des Héparine non fractionnée**

Molécules	Spécialités	Concentration	Voie admistration
Héparine sodique	HEPARINE CHOAY	5 000 UI/1ml 25 000 UI/5ml	Intraveineuse IV
Héparine calcique	CALCIPARINE	5 000 UI/0,2ml 7 500 UI/0,3ml 12 500 UI/0,5ml 20 000 UI/0,8ml 25 000 UI/1ml	Sous cutanée SC

- Héparines de bas poids moléculaire

Plusieurs héparines de bas poids moléculaires sont actuellement disponibles et utilisées à doses préventives ou curatives avec des modes de présentation très différents.(42)

Tableau 4: **Présentation des héparines de bas poids moléculaire**

HBPM	Présentation (amp.se)	Concentration (UI) anti-Xa
Nadroparine calcique	0,2 ml	2050
-Fraxiparine	0,3 ml	3075
	0,4 ml	4100
	0,5 ml	6150
	0,8 ml	8200
	1 ml	10250
<hr/>		
Nadroparine		
-Fraxodi	1 ml	20500
<hr/>		
Daltéparine	0,2 ml	2500
-Fragmine	0,5 ml	5000
	0,75 ml	7500
	1 ml	10000
<hr/>		
Tinzaparine	0,5ml	10000
-Innohep	0,7 ml	14000
	0,9 ml	18000
<hr/>		
Énoxaparine	20 mg	2100
-Lovenox	40 mg	4200
	60 mg	6300
	80 mg	8400
	100 mg	10500
<hr/>		
Réviparine	0,25 ml	1432
-Clivarine	0,60 ml	3436
	0,90 ml	5153

#### 4.1.5. Indications

##### 4.1.5.1. Traitement Préventif de la maladie veineuse thromboembolique (43)

L'héparinothérapie reste le traitement de référence pour la prévention des accidents thromboemboliques dans les situations à risque.

La mise en route d'un traitement préventif repose :

- D'une part sur le risque thromboembolique lié au patient et/ou à sa pathologie
- D'autre part, s'il y a lieu, sur le risque thromboembolique lié au type de chirurgie

Lorsque le risque thromboembolique est faible, il n'est pas nécessaire de prescrire une prophylaxie par HBPM. Une prophylaxie par bas de contention élastique peut être proposée.

#### a. HBPM

##### a.1. Chirurgie générale

- Risque thrombogène élevé : chirurgie viscérale NEOPLASIQUE, chirurgie associée à l'un des facteurs de risque suivants : cancer évolutif, antécédents thromboemboliques, paralysie des membres inférieurs, hypercoagulabilité
- + Posologie (exemples):
  - > FRAXIPARINE® : 0,3ml/jour en 1 injection sous-cutanée
  - > LOVENOX® : 4000UI antiXa/jour (soit 40mg/jour) en 1 injection sous-cutanée

- + Début du traitement : 12 h avant l'intervention puis à la 12ème h après l'intervention puis quotidiennement
- + Durée du traitement : inférieure à 10 jours, sauf risque thromboembolique veineux particulier. (Chirurgie carcinologique gynécologique, urologique ou digestive majeure:traitement prophylactique par HBPM ou fondaparinux pendant au moins 4 semaines.Chirurgie carcinologique thoracique majeure la prophylaxie dure entre 2 à 4 semaines, en fonction de l'évolution du patient, de la nature de la chirurgie et du contexte clinique)
- Risque thrombogène modéré : chirurgie viscérale NON NEOPLASIQUE d'une durée supérieure à 30 minutes EN PRESENCE de l'un des facteurs de risque suivants: âge > 40 ans, contraception orale par OP, cardiopathie décompensée, alitement périopératoire > 4 jours, obésité, varices, post-partum < 1mois
- + Posologie (exemples):
  - > FRAXIPARINE® 0.3ml 1 fois/jour ou,
  - > LOVENOX® 2000UI antiXa 1 fois/jour
- + Début du traitement : 2 h avant l'intervention
- + Durée du traitement : inférieure à 10 jours, sauf risque thromboembolique veineux particulier

## a.2. Chirurgie orthopédique

- Risque thrombogène élevé : chirurgie de la hanche et du genou

- + Posologie (exemples):
  - > LOVENOX® 4000UI antiXa/jour (soit 40mg/jour) en 1 injection sous-cutanée,
  - > FRAXIPARINE® 38UI antiXa/kg/jour jusqu'au 3ème jour post-opératoire inclus puis 57UI antiXa/kg à partir du 4ème jour, en 1 injection sous-cutanée
  
- + Début du traitement : 12 h avant l'intervention, sauf en cas de RACHIANESTHESIE, puis à la 12ème h après l'intervention puis quotidiennement.
  
- + Durée du traitement :
  - > LOVENOX® : efficacité démontrée jusqu'à 5 semaines en cas d'antécédents thromboembolique veineux.
  - > FRAXIPARINE® : 10 jours maximum. Si le risque thromboembolique veineux persiste, envisager un relais par AVK. Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement prophylactique à long terme n'est pas évalué à l'heure actuelle.
  
- Risque thrombogène modéré : autres indications en chirurgie orthopédique, en présence de l'un des facteurs de risque suivants :

Âge>40ans, contraception orale par OP, cardiopathie décompensée, alitement périopératoire > 4 jours, varices, obésité, post-partum < 1 mois

- + Posologie :
  - > FRAXIPARINE® 0.3ml 1 fois/jour ou
  - > LOVENOX® 2000UI antiXa 1 fois/jour
  
- + Début du traitement : 2 h avant l'intervention

- + Durée du traitement : inférieure à 10 jours, sauf risque thromboembolique veineux particulier

#### a.3. En milieu médical

LOVENOX® est la seule HBPM possédant l'AMM en traitement préventif des TVP dans un contexte non chirurgical, chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA, insuffisance respiratoire aiguë, épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux.

- Posologie : 4000UI/ jour en 1 injection sous-cutanée pendant 6 à 14 jours

#### a.4. Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle en hémodialyse

Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation est obtenue par injection d'une dose d'HBPM en début de séance, dans la ligne artérielle du circuit de dialyse (en bolus unique).

Les HBPM n'ont pas d'AMM en hémofiltration continue : utiliser dans ce dernier cas l'héparine sodique (Annexe 2).

- + Posologie :
  - > FRAXIPARINE® : 65UI antiXa/kg SOIT
  - > LOVENOX® : 100UI antiXa/kg
- + Ces posologies :
  - > Sont adaptées à des séances de dialyse de 4h maximum.

>Sont susceptibles d'être modifiées ultérieurement (grande variabilité inter-individuelle)

>Seront diminuées de moitié chez les patients à risque hémorragique

b. HNF

- Dans les mêmes indications que les HBPM, lorsque leur utilisation est déconseillée: insuffisance rénale sévère, grossesse.

CALCIPARINE® SC (ANNEXE 1)

- Traitement préventif des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène.

CALCIPARINE® SC (ANNEXE 1)

- Prévention de la coagulation dans les circuits d'épuration extrarénale (hémodilution).

HEPARINE SODIQUE IV (ANNEXE 2)

4.1.5.2. Traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique(42,43)

a. HNF

Actuellement, seule une minorité de malades atteints d'une thrombose veineuse profonde est encore traités par héparine non fractionnée.

- Dans les mêmes indications que les HBPM, lorsque leur utilisation est :
  - + contre-indiquée : insuffisance rénale sévère,
  - + déconseillée : insuffisance rénale légère à modérée et grossesse.

HEPARINE SODIQUE IV (ANNEXE 2) OU CALCIPARINE® SC (ANNEXE 1)

- Traitement curatif des embolies artérielles extracérébrales.

HEPARINE SODIQUE IV (ANNEXE 2)

- Traitement curatif des embolies pulmonaires sévères ne relevant pas d'un traitement par HBPM.

HEPARINE SODIQUE IV (ANNEXE 2) OU CALCIPARINE® SC (ANNEXE 1)

b. HBPM

b.1. Thromboses veineuses profondes (tvp)

L'efficacité des HBPM dans le traitement d'une TVP constituée et objectivement documentée est supérieure à celle des HNF.

- Posologie :

Tableau 5: **Posologies des héparines de bas poids moléculaires**

HBPM	Posologie
Fraxiparine	0,1 ml/ 10 kg x 2/j
Fraxodi*	0'1 ml /10 kg / j
Fragmine	100 UI/kg x 2/j
Innohep*	175 UI/kg /j
Lovenox	10 mg / 10 kg x 2/j
Clivarine	71 l/kg x 2/j
* Une seule injection par jour produit concentré.	

Chez les patients de moins de 40kg ou plus de 100kg, une surveillance clinique particulière s'impose du fait d'une moindre efficacité en cas de poids élevé, et de risque hémorragique en cas de faible poids.

- Durée du traitement : maximum 10 jours, relais AVK compris.

#### b.2. Embolie pulmonaire non grave

INNOHEP® possède l'AMM en traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité c'est à dire : (44)

- + En l'absence de pathologie cardio-pulmonaire préexistante
  - + À l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical
  - + En l'absence de signes d'instabilité dynamique
  - + En l'absence d'intervention chirurgicale récente
- Posologie :

> 175 UI antiXa/kg en 1 injection sous-cutanée par jour.

Chez les patients de moins de 40kg ou plus de 100kg, une surveillance clinique particulière s'impose du fait d'une moindre efficacité en cas de poids élevé, et de risque hémorragique en cas de faible poids.

- Durée du traitement : maximum 10 jours, relais AVK compris.

#### b.3. Infarctus du myocarde sans onde q / angor instable

LOVENOX et FRAXIPARINE® sont indiqués en traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde en phase aiguë, en association avec l'aspirine (75 à 325mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160mg). (45)

- Posologie :

Tableau 6: **Posologie des héparines de bas poids moléculaire dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q**

HBPM	Posologie
Fraxiparine	0,1 ml / 10 kg / 12 h
Fragmine	120 UI /kg / 12 h
Lovenox	1 mg /kg / 12 h

Chez les patients de moins de 40kg ou plus de 100kg, une surveillance clinique particulière s'impose du fait d'une moindre efficacité en cas de poids élevé, et de risque hémorragique en cas de faible poids.

- Durée du traitement : de 2 à 8 jours maximum, jusqu'à stabilisation clinique.

#### 4.1.5.3. Cas particulier de la grossesse et de l'allaitement

- L'héparine non fractionnée ne traverse pas la barrière placentaire, elle est donc a priori sans risque pour le fœtus. Les doses préventives sont de 5 000 UI x 2/j. Il est recommandé d'adapter la dose pour obtenir 0,1 à 0,2 U/mL d'activité anti-Xa.

Le traitement curatif s'effectue selon les modalités habituelles. Il existe un risque hémorragique à l'accouchement qui nécessite l'arrêt du traitement 12 à 24 h, l'héparine étant reprise 12 h après l'accouchement.

- Les héparines de bas poids moléculaire ne traversent pas non plus la barrière placentaire. De nombreuses observations concernant surtout le traitement préventif semblent indiquer que les héparines de bas poids moléculaires en traitement curatif sont aussi efficaces et aussi sûres que l'héparine non fractionnée.

Cependant, en l'absence d'essais cliniques prospectifs, les héparines de bas poids moléculaires n'ont pas pour l'instant l'autorisation de mise sur le marché chez la femme enceinte.

Aussi, l'utilisation des héparines de bas poids moléculaires en préventif au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse ne doit être envisagée d'après l'AFSSPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) que si nécessaire. Leur utilisation en traitement curatif n'est même pas mentionnée par l'AFSSPS même si elles sont largement utilisées sur le terrain.

Par ailleurs, aucune héparine ne passe pas dans le lait et toutes peuvent donc être utilisées pendant l'allaitement. (51)

#### *4.1.6. Contre-indications*

Les principales contre-indications sont identiques pour les héparines de bas poids moléculaire et l'héparine non fractionnée : les antécédents de thrombopénie induite par l'héparine, manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase, lésion organique susceptibles de saigner.

Toutes les ponctions artérielles et la péridurale sont également contre-indiquées en cas de traitement héparinique.

En cas d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine < 30 mL/min, les héparines de bas poids moléculaire sont contre-indiquées en curatif et déconseillées en préventif. (51)

## **4.2. L'iatrogenie des héparines**

### **4.2.1. Hémorragies**

L'hémorragie est une complication majeure d'un traitement par héparine. Elle concerne les HNF autant que les HBPM (50).

Les données de pharmacovigilance recueillies par l'AFSSAPS (46) ont montré que la plupart des complications hémorragiques étaient liées à :

- + L'âge avancé des patients
- + Une insuffisance rénale
- + La prolongation du traitement au-delà de dix jours le non respect des modalités thérapeutiques.

Les hémorragies peuvent être plus ou moins graves, allant de simples épistaxis ou gingivorragies à des manifestations de types hématomes, hémorragies digestives ou intracrâniennes, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital.

#### 4.2.2. *Thrombopénies*

Elles sont de 2 types (47,48,49)

- La thrombopénie apparaissant dès les premiers jours de traitement ou thrombopénie de type I qui reste modérée, disparaît à la fin de la première semaine et est sans conséquence clinique;
- La thrombopénie de type II dite thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

Celle-ci est d'origine immuno-allergique et s'exprime beaucoup plus souvent par des thromboses artérielles ou veineuses (apparition d'une thrombose ou aggravation d'une thrombose déjà présente) que par des hémorragies.

Aussi, tout accident thrombotique survenant sous héparine doit immédiatement faire évoquer la thrombopénie induite par l'héparine. Elle arrive plus souvent sous héparine non fractionnée que sous héparine de bas poids moléculaire.

Elle est définie par un chiffre plaquettaire  $< 100\ 000$  et (ou) une chute relative des plaquettes de 30 à 50 % sur 2 numérations successives.

Elle apparaît essentiellement entre le 5<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> j suivant l'instauration du traitement héparinique avec un pic de fréquence au 10<sup>e</sup> j, mais elle peut apparaître plus tôt en cas de traitement antérieur et après le 21<sup>e</sup> j en cas de traitement prolongé par héparine de bas poids moléculaire. Toute forte suspicion de thrombopénie induite par l'héparine doit faire arrêter immédiatement l'héparinothérapie en cours et faire demander les tests biologiques de confirmation.

#### 4.2.3. *Manifestations dermatologiques*

Il s'agit le plus souvent d'urticaire voire de nodules et exceptionnellement de nécroses cutanées au point d'injection. Sur le plan biologique, il s'y associe parfois une éosinophilie importante. (52)

#### 4.2.4. *Réactions allergiques*

Les réactions d'hypersensibilité à l'héparine sont très rares. Les symptômes principalement retrouvés sont: le bronchospasme, les conjonctivites, les rhinites, la tachycardie et l'hypertension, les manifestations les plus sévères étant l'oedème angioneurotique et le choc allergique.

Sur le plan biologique, il peut s'y associer également une hyperéosinophilie.

#### 4.2.5. *Ostéoporose*

Des phénomènes d'ostéoporose ont été constatés parfois lors de traitement au long cours par héparine, particulièrement au cours de la grossesse. Les héparines de bas poids moléculaire exposeraient moins à ce risque que l'héparine non fractionnée. (53)

#### 4.2.6. *Perturbations métaboliques*

Le traitement par héparine peut entraîner un hypo-aldostéronisme responsable d'hyperkaliémie rarement sévère, sauf en cas d'association à des thérapeutiques hyperkaliémiantes. (50)

Il est souvent observé une augmentation des transaminases réversible à l'arrêt du traitement et sans aucune conséquence clinique.

## 5. L'iatrogénie liée à l'hirudine

Découverte par Haycraft en 1884 dans la salive de la sangsue. La sangsue médicinale, ou *Hirudo medicinalis* est un ver aquatique. Elle se nourrit en aspirant du sang et simultanément expulse le contenu de ses glandes salivaires, dont l'hirudine, substance anticoagulante.

La connaissance et l'utilisation médicale de la sangsue remontent à la plus haute antiquité. Mais c'est au début du XIX<sup>ème</sup> siècle que l'emploi de la sangsue connaît son apogée. Toutefois son utilisation abusive conduisant à de nombreux cas d'hémorragie, sera à l'origine de son déclin dès le milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle.(57,58)

### 5.1. Les dérivés de l'hirudine

Tableau 7: Présentation des dérivés de l'hirudine

Molécules	Spécialités	Concentrations	Voie d'administration
Bivalirudine	ANGIOX	250 mg / flacon	Intraveineuse
Désirudine	REVASC	15 mg / 0,5 ml	Sous-cutanée
Lépirudine	REFLUDAN	50 mg / ml	Intraveineuse

### 5.2. Mécanisme d'action

Les dérivés de l'hirudine sont des inhibiteurs directs spécifiques de la thrombine. On parle d'inhibition « directe » car elle est indépendante de l'AT III.

Les hirudines inhibent la thrombine libre mais également la thrombine au sein d'un thrombus constitué, contrairement aux héparines qui n'agissent que sur la thrombine libre.(55)

### 5.3. Pharmacocinétique

Les molécules, injectées par voie intraveineuse, telles que la bivalirudine et la lépirudine, ont une biodisponibilité complète et immédiate.

Par contre, avec la désirudine administrée par voie sous cutanée, les concentrations maximales sont observées environ 4 heures après l'injection.

L'élimination se fait par voie rénale, ce qui nécessite une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal.

#### **5.4. Indications et posologies**

Chaque molécule a obtenu l'AMM pour une indication différente.

- La bivalirudine est utilisé comme anticoagulant chez les patients qui subissent une intervention coronaire percutanée. La posologie recommandée est un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion à raison de 1,75 mg/kg/h pendant la durée de l'intervention coronaire.

La perfusion pourra être poursuivie jusqu'à 4 heures après l'intervention. En cas d'insuffisance rénale, la posologie et le débit de la perfusion devront être ajusté.

- La désirudine est indiquée en prévention des thromboses veineuses profondes après une chirurgie orthopédique programmée. La posologie recommandée est de 15 mg de désirudine 2 fois par jour en sous-cutané.

La première injection est effectuée 15 minutes avant l'intervention. Le traitement sera ensuite poursuivi en postopératoire à raison de 2 injections parjour pendant 9 à 12jours.

- La lépirudine inhibe la coagulation chez les patients atteints d'une TIH de type II nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

La posologie initiale est de 0,4 mg/kg en bolus intraveineux, suivi de 0,15 mg/kg/h en perfusion intraveineuse continue pendant 2 à 10 jours. La posologie et le débit de perfusion devront être réduits en fonction de la clairance à la créatinine. (55,56,59)

### **5.5. L'iatrogénie de l'hirudine**

La majorité des effets indésirables constatés sont liés à un saignement: épistaxis, hématurie, hématomes pouvant aller jusqu'à l'hémorragie intra-crânienne ou un hémopéricarde.

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique ainsi que des réactions anaphylactiques sont également rapportées. (59)

## **6. Le modèle explicatif de l'iatrogénie**

### **6.1. Mécanisme de l'iatrogénie**

#### **6.1.1. Effets indésirables**

On peut retrouver comme effets indésirables :

- Affections vasculaires : Les manifestations de type hémorragique représentent la complication la plus fréquente de ce type de traitement. Avec différents facteurs de gravité

- Affections du système immunitaire : Les effets indésirables qui en découlent peuvent aller de l'œdème local, à la thrombopénie ou encore l'atteinte hépatique. Atteintes gastro-intestinales: Ce sont surtout des diarrhées, accompagnées ou non de stéatorrhée.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : Arthralgies, ostéoporose.
- Affection de la peau et des tissus sous-cutanés : on note ici le risque d'alopecie ou encore de nécrose cutanée, qui semblent elles en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou S (60)

#### *6.1.2. Interaction médicamenteuse*

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.

Il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après toute modification du traitement qu'il s'agisse d'un ajout, d'une suppression ou encore d'une modification de posologies d'un médicament. (60)

L'utilisation combinée de médicaments anticoagulants, d'anti-agrégants plaquettaires ou de thrombolytiques, majore le risque de saignement. En cas d'association entre ces traitements, les paramètres biologiques et cliniques de l'hémostase doivent être régulièrement surveillés.

## **6.2. Comportement du patient envers son traitement**

Le comportement du patient vis-à-vis de la stratégie thérapeutique peut engendrer l'iatrogénie médicamenteuse. On peut noter :

- Une erreur par automédication.
- Le non respect d'un plan de prise fixe.
- La surveillance biologique insuffisante.
- Une mauvaise observance.
- Le «patients handicaps» qui qualifie et regroupe entre autres, les patients analphabètes, ayant un problème de vue ou de déficience intellectuelle et non aidés par un tiers. (61)

### *6.2.1. Le concept d'observance thérapeutique*

Selon la définition de Haynes en 1979, l'observance thérapeutique se définit comme « l'importance avec laquelle les comportements (en termes de prise de médicaments, de suivi du régime ou de changements de mode de vie) d'un individu coïncident avec les conseils médicaux ou de santé ». (62)

L'observance concerne tous les gestes relatifs au traitement, que ce soit venir aux consultations, prendre les médicaments tels qu'ils sont prescrits, faire une auto-mesure, modifier son style de vie, réaliser les examens complémentaires demandés.

Une autre définition de l'observance donnée par C. Tourgette-Turgis la qualifie comme « les capacités d'une personne à prendre un traitement selon une prescription donnée. Ces capacités sont influencées positivement ou négativement par des cofacteurs cognitifs, émotionnels, sociaux et comportementaux qui interagissent entre eux ». (63)

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

La notion d'observance pourrait être définie par le rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le médecin dit », mais cela ne prend pas réellement en compte des réalités du patient qui font que la prise en charge optimale n'est pas forcément la plus adaptée possible. (64)

Par la suite est apparu le terme d'adhérence ou adhésion thérapeutique, qui reflète plus la motivation ou la ténacité du patient vis-à-vis de l'acceptation de sa thérapeutique et à son maintien au fil du temps.

Ainsi l'observance apparaît d'une manière plus fluctuante et évolutive dans le temps en fonction du type de prise en charge, mais aussi de facteurs psychosociaux ou contextuels propres au patient. (67,68)

L'adhérence peut se résumer par le rapport entre « ce que le patient fait de manière acceptée » et « ce que le médecin dit en essayant de convaincre ».

La concordance ou alliance thérapeutique est apparue dans la volonté de faire apparaître un terme encore plus centré sur le patient.

Elle se définit par l'établissement d'un accord entre le patient et le professionnel sur le choix de la stratégie thérapeutique et la façon de la mettre en place, dans le respect des croyances, des peurs, des contraintes et des souhaits du patient en l'impliquant activement dans les décisions.

Cette relation thérapeutique a pour but d'intégrer la maladie et les traitements dans la vie du patient de la meilleure manière possible pour qu'il puisse s'adapter et vivre avec le mieux possible. (67,68)

### *6.2.2. Les facteurs influençant l'adhésion (69)*

Plus de 250 facteurs médicaux sociaux économiques et comportementaux ont été identifiés comme pouvant influencer l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux.

Ces facteurs peuvent être cognitifs (savoir-faire, compétences), psychosociaux (croyances, vécus, ressentis), sanitaires (pronostics, état de santé), culturels (éducation familiale, culture, religion), sociaux (statut, revenus). (70)

Ces facteurs peuvent être structurés en 5 dimensions (69,71) :

- La maladie
- Le traitement médicamenteux
- Les facteurs démographiques et socio-économiques
- Le patient et/ou son entourage
- Le système de soins.

#### **6.2.2.1. Facteurs objectifs liés à la maladie**

On peut identifier quatre facteurs (69) :

- Présence de troubles cognitifs, visuels, de la personnalité: des troubles comportementaux, cognitifs, visuels peuvent gêner la compréhension et l'apprentissage des objectifs thérapeutiques et du traitement médicamenteux.

- Absence de symptômes : prenons l'exemple de la prise d'un antiagrégant qui nécessite la prise quotidienne de médicament alors que le patient ne ressent aucun symptôme ni gêne.

Son adhésion au traitement sera d'autant plus difficile que le traitement est donné à titre préventif pour éviter la survenue d'une éventuelle complication.

- Présence d'addiction: des études ont montré que des patients consommateurs d'alcool, de drogues ou de tabac présentaient une diminution d'adhésion à leur traitement comparé à des patient non consommateurs « addictifs »
- Présence d'un état dépressif : La présence d'un syndrome dépressif a montré dans de nombreuses pathologies qu'il présentait un obstacle à l'adhésion du patient vis-à-vis de son traitement.

Il est important de l'identifier rapidement et de le prendre en charge chez les patients atteints de maladie chronique.

#### 6.2.2.2. Facteurs liés au traitement médicamenteux

On peut identifier 4 facteurs (69) :

- Complexité du plan de prise : 3 facteurs sont à prendre en compte dans cette partie.
- + Le nombre total de médicaments à prendre par jour. Une simplification des traitements en diminuant le nombre de co-médication, en utilisant des formes à libération prolongée auraient un impact positif sur l'adhésion. (72)

Paradoxalement, une étude de 2007 a montré que chez les patients insuffisants cardiaques, plus le nombre de médicaments est important et plus l'adhésion est importante. Il semblerait d'après les auteurs que l'importance d'attention demandée quotidiennement pour la prise de ces traitements avec plusieurs prises par jour est à l'origine d'une meilleure adhésion. (73)

- + La répartition (fréquence) des prises dans la journée. La fréquence des prises a une plus grosse influence sur l'adhésion du patient à son traitement que le nombre de comprimés à prendre par jour ou par prise. (74)
- + Les contraintes associées à la prise des médicaments, telles que l'association du traitement à une prise alimentaire ou à distance d'une prise alimentaire, la prise à un horaire très précis, la nécessité de stocker le médicament au réfrigérateur, ont montré une diminution de l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux.
- Temps quotidien dédié au traitement. Plus le temps nécessaire à la gestion du traitement sera important et plus celui-ci interférera et provoquera des contraintes sur les habitudes de vie du patient.

Ce facteur impacte directement l'adhésion du patient si ses activités quotidiennes s'en trouvent trop modifiées.

- Modalités d'administration des médicaments. La voie d'administration, la forme galénique et la nécessité d'adapter les doses ou de couper des comprimés ont un impact négatif sur l'adhésion du patient.

La voie injectable de par la douleur ressentie au moment de l'injection ou la peur de l'aiguille explique ce manque d'adhésion 45, tout comme l'utilisation d'un patch au lieu de

comprimé dans le traitement contraceptif qui permet la diminution du nombre d'oublis ou d'erreurs de prises. (75)

- Durée de la thérapeutique médicamenteuse. La nécessité de prise médicamenteuse de manière continue et sur une longue durée a un impact négatif direct sur l'adhésion.

#### 6.2.2.3. Facteurs démographiques et socio-économiques

Aucune généralité n'a pu être démontrée au niveau de l'adhésion en ce qui concerne l'âge ou le sexe du patient.

Par contre, les facteurs socio-économiques ont montré un impact beaucoup plus systématique. La stabilité familiale, le mariage, le soutien par les proches provoqueront un impact positif sur l'adhésion. A l'inverse, la précarité sociale, le statut d'immigré, ou la pauvreté montrent un impact négatif sur l'adhésion.

L'absence de couverture sociale et donc la diminution de l'accessibilité aux soins semble être le facteur ayant le plus d'influence sur l'adhésion du patient.

La culture du patient et son appartenance ethnique auront aussi un effet sur son adhésion.

#### 6.2.2.4. Facteurs liés au patient et/ou à son entourage

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte (69) :

- Savoirs théoriques. Ici entreront en compte le niveau d'alphabétisation médicale du patient ainsi que ses connaissances et sa compréhension de la maladie.

De manière générale, plus le patient aura acquis de connaissances sur son traitement et sur l'importance qu'il représente vis-à-vis de sa maladie, et plus son adhésion sera importante.

- Savoirs pratique, Savoir-faire, compétences d'auto-soin et méta-savoirs. La capacité du patient à réaliser les gestes techniques en lien avec son traitement, que ce soit couper des comprimés, réaliser une injection ou une automesure de surveillance sont des facteurs importants pour une bonne adhésion
- Expériences antérieures. Un vécu d'effets indésirables aura un impact très négatif sur la prise de médicament du patient. En contrepartie, la sensation d'amélioration notable de son état de santé aura un impact positif sur son adhésion.
- Emotions. Les sentiments de peur, d'anxiété, de craintes ou encore de honte ou culpabilité sont responsables d'une diminution de l'adhésion du patient.

#### 6.2.2.5. Facteurs liés au système de soins

- Qualité de la relation thérapeutique patient-soignant. La qualité de l'alliance thérapeutique est primordiale pour l'adhésion du patient vis-à-vis de son traitement. La perception qu'a le patient de l'utilité de son traitement, son sentiment d'auto-efficacité sont très importants. Au contraire, une relation « pauvre » est un facteur de faible adhésion. (78)

Il est important que le patient accorde une grande confiance au soignant, qu'il y ait une bonne concordance entre le patient et le soignant en ce qui concerne les objectifs thérapeutiques, que le soignant développe une attitude empathique, ait des compétences

en communication, développe des compétences multiculturelles et reste attentif à toute résistance du patient dans leur relation. (69)

- Organisation des soins. A ce niveau, la disponibilité des soignants à court et long termes influe sur l'adhésion du patient. La fréquence des rendez-vous, la difficulté d'en obtenir un, le temps de consultation impactent sur l'adhésion.

En plus de cela, la cohérence et la cohésion entre les différents soignants favorisent l'adhésion et la confiance du patient envers son traitement. Au contraire, un patient qui entendra « différents sons de cloches » aura tendance à diminué sa confiance. (79)

### **6.3. *Événements iatrogènes liés aux pratiques des professionnels de santé***

Le rôle des professionnels de santé étant prédominant dans le traitement par anticoagulants, ils peuvent aussi de par leurs actes, être responsables d'événements iatrogènes. Une étude réalisée en 2009 au service des urgences du CHU de Grenoble a recherché les causes éventuelles de survenue d'évènements iatrogènes hémorragiques attribués aux pratiques professionnelles des médecins et pharmaciens et au comportement des patients.

En ce qui concerne les professionnels de santé on peut citer par exemple (61) :

- Un problème dans la sécurisation et la dispensation :
  - + Une prescription sans respect des antécédents du patient avec une contre-indication absolue ou relative.
  - + Des interactions médicamenteuses dans l'ordonnance.

- + Des prescriptions incorrectes de la dose et/ou de la fréquence d'administration, avec par exemple la prescription de 1/4 de comprimés de Coumadine qui n'est pas quadri sécable.
- + L'absence d'intervention du pharmacien lors de la dispensation malgré la présence d'erreurs telles qu'une contre indication, une interaction médicamenteuse ou encore une posologie non appropriée.
- Un problème dans le suivi thérapeutique du patient :
  - + Un suivi insuffisant de la part du médecin.
  - + Une modification permanente de la dose d'AVK.
  - + Un schéma thérapeutique compliqué lorsque les doses d'AVK ne sont pas les mêmes tous les jours.
  - + Plusieurs médecins prescripteurs.

On remarque donc que le problème posé par les AVK est complexe et nécessite une intervention attentive des professionnels de santé pour diminuer les risques iatrogéniques. Plusieurs moyens d'accompagnements existent et permettent de diminuer cette iatrogénie.

## **7. Moyens mis en place pour limiter l'iatrogénie des AVK**

### **7.1. Modalités de traitement**

#### *7.1.1. Relais héparine-AVK*

La décoagulation est débutée par une héparinothérapie du fait de sa grande rapidité d'action. Les AVK, de durée d'action plus longue, sont introduits dans un second temps.

Il faut obtenir deux INR en zone thérapeutique à 24-48 heures d'intervalle, avant de pouvoir arrêter l'héparinothérapie car il y a des variations de taux des protéines de la coagulation et une hypercoagulabilité du plasma pendant quelques jours (5,77).

#### *7.1.2. Dose initiale*

Il est déconseillé d'utiliser une dose de charge car celle-ci est dangereuse en cas d'hypersensibilité individuelle aux AVK. Elle peut entraîner une augmentation transitoire du risque thromboembolique par baisse précoce et importante de la protéine C. Cela peut rendre difficile la détermination de la dose réellement efficace (5,19).

Il convient de commencer à 1 comprimé par jour pour les AVK de demi-vie longue comme la COUMADINE® ou le PREVISCAN® à prendre le soir à heure fixe de manière à pouvoir changer la dose en cas de déséquilibre de l'INR. Pour les AVK de demi-vie plus courte, tel que le SINTROM®, deux prises quotidiennes sont recommandées (5).

Chez la personne âgée, la dose minimale efficace est souvent 30 à 50% plus basse que celle du sujet jeune. Aussi, il est recommandé de commencer à demi-dose ou à trois quart de dose pour les sujets de plus de 65 ans (5).

Par ailleurs, il est recommandé, pour cette population, de prescrire les AVK à demi-vie longue (warfarine ou fluindione) afin d'obtenir une décoagulation plus stable (70,66).

### 7.1.3. Surveillance biologique

#### - INR

La surveillance biologique s'effectue par la mesure de l'INR : Index Normalized Ratio. Il s'agit du temps de prothrombine corrigé en fonction de la sensibilité de la thromboplastine utilisée par le laboratoire.

L'intérêt de ce dosage est de vérifier la stabilisation du traitement par AVK afin d'éviter les complications thromboemboliques en cas de sous-dosage, et hémorragiques en cas de surdosage (60).

Longtemps, l'outil de surveillance a été le temps de prothrombine ou TP qui ne prenait pas en compte la variation de sensibilité de la thromboplastine. Les résultats n'étaient donc pas interprétables d'un laboratoire à l'autre. Depuis 2003, le TP a été définitivement abandonné pour l'INR (5,67).

Cependant une nouvelle étude a prouvé la variabilité de l'INR en fonction des différents laboratoires (71).

Aussi il est recommandé aux patients de se rendre toujours dans le même laboratoire pour effectuer leurs analyses (5).

#### - Valeurs de l'INR

L'INR d'un sujet normal est de 1. Pour une indication donnée, l'INR doit se situer dans un intervalle de valeur compris entre 2 et 4,5 en fonction de l'indication (5, 60,72).

Au dessus de 4,5, le risque hémorragique est majoré. En dessous de 2, le risque thromboembolique est majoré (73).

Oden et Fahlen ont montré dans une étude incluant 42451 patients que la mortalité était étroitement liée au niveau de l'INR des patients.

Ce risque double par unité d'INR au dessus de 2,5 et un excès de mortalité était également retrouvé pour un INR inférieur à 1,5 (74).

- Rythme des dosages

Le premier contrôle doit être fait 48 à 72 heures après l'introduction de l'AVK. Ce dosage sert à dépister une hypersensibilité au produit. Dans ce cas l'INR est déjà supérieur à 2 et il faut réduire la posologie (5).

Le second contrôle a lieu entre 4 et 6 jours après l'introduction du traitement afin d'équilibrer la posologie. En cas de sous-dosage, il convient d'augmenter légèrement la posologie et de contrôler l'INR 48 heures plus tard.

En cas de surdosage, il convient de réduire la posologie (se référer au chapitre surdosage et sous-dosage). Il est nécessaire de surveiller l'INR 2 fois par semaine jusqu'à obtention de la stabilisation de l'INR en zone thérapeutique (5).

Il faut parfois plusieurs semaines avant d'obtenir l'équilibre du traitement. Quand cet équilibre est atteint on peut alors espacer les contrôles sans jamais faire moins d'un contrôle par mois (5,60).

Il faut par ailleurs contrôler l'INR :

- + En cas d'évènement intercurrent : hyperthermie, diarrhées...
  
- + Après chaque modification de dose d'avk, dans les 2 à 4 jours
  
- + Après chaque modification de l'ordonnance : introduction ou élimination d'un autre médicament, dans les 2 à 4 jours
  
- + En cas de syndrome hémorragique, le jour même
  
- + Il existe une corrélation directe entre la fréquence de réalisation d'inr et la survenue de complications (71,76).

#### 7.1.4. Surdosage

On parle de surdosage dès que l'INR dépasse l'intervalle admis pour l'indication.

Il a été démontré qu'un surdosage sur deux survenait dans le mois qui suivait l'instauration du traitement par AVK, et que dans deux tiers des cas il y avait eu une modification de l'ordonnance dans les 10 jours précédant le surdosage avec un médicament potentialisant l'effet des AVK (69).

En cas de surdosage il convient de d'évaluer (60) :

- L'importance du surdosage qui est donnée par la valeur de l'inr

- La présence d'un syndrome hémorragique et sa gravité

#### 7.1.4.1. Surdosage sans syndrome hémorragique

En cas de surdosage sans syndrome hémorragique il existe deux conduites à tenir en fonction de la valeur de l'INR :

- Si l'INR est très voisin de l'INR souhaité, il convient de réduire la dose à la posologie inférieure lors de la prise suivante puis de contrôler l'INR 2 à 4 jours plus tard (5).
- Si l'INR est plus élevé que l'intervalle recherché, sans syndrome hémorragique suspecté, il convient de supprimer la ou les prochaines prises, de contrôler l'INR tous les jours, puis de reprendre le traitement à une dose plus faible dès que l'INR est en zone thérapeutique (5).

On distingue désormais différents niveaux de surdosage biologique : INR supérieur à 5 et INR supérieur à 9.

Certaines équipes administrent de la vitamine K per os ou IV en fonction de l'importance du surdosage (et donc du risque hémorragique) (5,69,75).

#### 7.1.4.2. Surdosage avec syndrome hémorragique

En cas de surdosage avec syndrome hémorragique, il convient d'arrêter le traitement AVK et d'administrer de la vitamine K. La dose varie en fonction de l'importance de l'hémorragie.

On pourra donner de petites doses de vitamine K (3 à 5 mg per os) ou des doses plus importantes (10 mg par voie intraveineuse) qui pourront être répétées toutes les 12 heures

et être associées à des concentrés de facteurs vitamine K dépendants appelés PPSB ou à du plasma frais congelé en fonction de la sévérité du syndrome hémorragique (5,69,75).

#### 7.1.4.3. Utilisation de la vitamine K

Il n'y a pas de véritable consensus sur la conduite à tenir en cas de surdosage et chaque équipe procède en fonction de ses habitudes et en fonction du patient, de ses antécédents et de son risque hémorragique. Certaines équipes n'administrent la vitamine K qu'en cas d'hémorragie déclarée.

D'autres équipes, au contraire, administrent la vitamine K en cas de surdosage en AVK sans syndrome hémorragique quand l'INR est supérieur à un certain seuil : 9,12 ou 15 selon les habitudes (69,75).

Les différences de pratique proviennent des conséquences de l'administration de la vitamine K. Après la prise de vitamine K, il y a un délai important avant d'obtenir à nouveau un INR en zone thérapeutique ce qui nécessite un relais par une héparinothérapie.

De plus, il existe un risque de choc anaphylactique lors de l'administration de vitamine K et il n'a pas été démontré clairement que la vitamine K diminuait le risque d'hémorragie majeure d'après l'étude de Hanslik et Prinseau (78).

Cependant, les recommandations de l'AFSSAPS et d'autres études telles que celle de Siguret et Esquirol et celle de Murphy et Casey insistent sur l'importance de l'utilisation de la vitamine K (5, 69, 75).

## **7.2. Clinique des anticoagulants**

### *Historique*

La première clinique des anticoagulants (CAC) a été fondée en 1949 aux Pays Bas. Il existe maintenant 80 CAC dans ce pays qui gèrent 90% des patients sous anticoagulants.

En Italie la première clinique a été fondée en 1989 et il existe maintenant 255 cliniques qui gèrent 30% des patients sous anticoagulants.

Les Etats-Unis, l'Espagne, l'Allemagne et l'Angleterre possèdent aussi ce genre de structure (68). La première CAC en France a été créée à Toulouse en 1998 et gère plus de 300 patients. Rouen a créé un centre de surveillance des traitements anti-thrombotiques.

A Grenoble, le réseau Granted (réseau de la maladie thromboembolique veineuse sur le secteur sanitaire de Grenoble) a été monté en 2005 et gérait en mars 2006 24 patients sous AVK pour une maladie thromboembolique veineuse.

### *Rôle et fonctionnement*

Le rôle des cliniques des anticoagulants consiste en la gestion des traitements avec adaptation de la posologie et éducation des patients.

L'adaptation posologique se fait à l'aide d'un logiciel informatique qui propose une nouvelle posologie et la date du prochain INR en intégrant pour chaque mesure d'INR les caractéristiques du patient (comorbidité stable, pathologie aiguë intercurrente, modification du traitement médicamenteux...).

Le patient est prélevé par le laboratoire de proximité. Le médecin biologiste s'engage en signant une charte à respecté certains critères de qualité (qualité de l'étape pré-analytique, utilisation de thromboplastine sensible..) dont dépend la fiabilité de l'INR.

Les résultats biologiques sont envoyés en temps réel par fax ou par voie électronique à la CAC.

La CAC ne substitue pas au médecin traitant qui reste responsable de son patient. L'éducation des patients comporte une séance d'éducation en groupe qui aborde les connaissances à avoir sur les anticoagulants.

Un support écrit est remis, une évaluation est faite en fin de séance puis une deuxième évaluation est effectuée 3 mois plus tard (89).

#### *Evaluation*

L'évaluation de ces centres prend comme critère : le temps passé dans la zone thérapeutique d'INR prédéfini (méthode de Rosendaal), le taux de complications thromboemboliques et hémorragiques et la satisfaction des patients (90).

L'étude réalisée en 1998 par Chiquette comparant une prise en charge ambulatoire classique par rapport à une prise en charge en CAC, montre un pourcentage significativement accru de patients en zone thérapeutique, moins de patients avec un INR supérieur à 5 (7% versus 14,7%), une réduction de nombre de complications hémorragiques majeures et mineures (8,1 % versus 35%), du nombre de décès par complication hémorragique (1,6% versus 3,9%), une réduction du nombre de complications thromboemboliques par sous-dosages (3,3% versus 11,8%) , une réduction du nombre d'hospitalisations liées aux AVK (5% versus 19%), du nombre de consultations en service d'urgence (6% versus 22%), une économie par patient- année de 1600 dollars (91).

Une étude multicentrique (Toulouse, Limoges, Paris, Brest, Rouen, Dôle et Strasbourg) prospective et randomisée est en cours pour évaluer l'intérêt des CAC en France.

Il s'agit de comparer le nombre d'accidents hémorragiques et thromboemboliques survenant au cours du traitement AVK lorsque celui-ci est surveillé de façon conventionnelle par le médecin traitant ou lorsqu'il est surveillé par un réseau de soins pour les AVK.

### **7.3. Information des patients et carnet de suivi**

#### *7.3.1. Importance de l'éducation du patient*

L'observance et l'équilibre du traitement dépendent aussi de l'éducation du patient : plus le patient est éduqué dans la connaissance de son traitement, moins il y a d'accident (86).

L'étude pilote de Léger et Allenet, évaluant l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène de patients traités par AVK dans le cadre d'une maladie thromboembolique, montrait que la probabilité d'avoir une hémorragie sous AVK était en moyenne 4 fois moins élevée chez un patient ayant suivi le programme d'éducation.

Cette étude était valable chez des patients jeunes susceptibles de pouvoir recevoir ce type d'éducation (87).

#### *7.3.2. Ce que doit savoir le patient sous AVK*

Le patient a besoin de connaître (5) :

- L'indication pour laquelle ce médicament lui est prescrit
  
- Son INR cible et la fréquence de dosage de ses INR

- Les risques hémorragiques en cas de surdosage et thromboemboliques en cas de sous-dosage
- Le risque en cas d'association à d'autres médicaments et par là même le risque lié à l'automédication
- Les signes annonciateurs de surdosage
- La conduite à tenir en cas de surdosage, sous-dosage et oubli de prise, diarrhée, vomissement, fièvre, hémorragie, hématome

### *7.3.3. Carnet de suivi*

Le carnet de suivi et d'information rappelle les différents points importants en relation avec le traitement et permet de noter les résultats d'INR à chaque dosage ainsi que les modifications de dose.

Il peut être montré aux différents intervenants tels que le pharmacien, le biologiste, le médecin traitant, le médecin de garde et le médecin hospitalier au besoin (5).

Un exemplaire de ce carnet délivré en France se trouve en **annexe 3**.

### **7.4. Pillbox**

Les piluliers ont le rôle de distribuer la bonne dose de médicament, le bon jour, à la bonne heure.

Plusieurs études ont montré une augmentation de l'adhésion pour les utilisateurs d'une pillbox, notamment une étude de 2007 réalisée sur des patients prenant une thérapie antirétrovirale contre le HIV. L'utilisation d'une pillbox augmenterait l'adhésion d'environ 4.5%. (80)

L'étude américaine FAME de 2006 a montré qu'un programme de formation complet des patients et la distribution des médicaments avec des piluliers personnalisés permettaient un gain d'adhésion au traitement d'environ 25%.(81)

Un autre étude réalisée en 2006 chez des patients traités pour un diabète de type 2 a montré que l'utilisation d'un pilulier permettait de réduire le taux d'HbA1c en augmentant l'adhésion.(82)

En ce qui concerne les piluliers électroniques, il représente l'un des moyens utilisés dans les protocoles d'essais cliniques pour mesurer l'adhésion. On peut noter deux systèmes disponibles comme les MEMS et le eDEM monitor.(83)

Ils sont constitués de bouchons électroniques qui affichent l'heure et la date de la dernière prise mais ils ne permettent pas de dire si la personne a réellement pris son traitement une fois sorti du pilulier.

Certains piluliers électroniques contiennent une alarme qui émet un signal sonore pour prévenir le patient. Ce système permet une augmentation de l'adhésion de manière significative.(84)

### **7.5. Logiciel d'ajustement des posologies**

Des logiciels d'aide à l'adaptation posologique sont disponibles et sont surtout utilisés dans les CAC. Ils représentent une aide aux praticiens afin de mieux équilibrer leurs patients.

Ces logiciels via des algorithmes adaptent les posologies en fonction du dernier dosage de l'INR. Les deux logiciels les plus utilisés sont DAWN AC et PARMA-5.

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

Plusieurs paramètres ont été observés notamment le temps passé dans l'INR cible ou la survenue de complication tel des saignements ou des épisodes thrombotiques.

Ces études ont montré que l'utilisation d'un logiciel ne diminuait pas à chaque fois significativement les événements iatrogènes tels que les saignements mais pour les risques de survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, la réduction était très significative et pouvait aller jusqu'à 24%.

Par ailleurs, le temps passé dans la zone d'INR ciblée était amélioré allant de 53.2 % du temps pour une adaptation classique à 63,3 % pour une adaptation assistée par logiciel dans une étude de 1998 portant sur le logiciel DAWN AC.

Une étude de 2008 utilisant les logiciels DANW AC et PARMA-5 réalisée sur 13219 patients avec environ 200 000 adaptations posologiques faites par logiciel et 200 000 faites classiquement a montré une diminution significative des événements iatrogènes et une augmentation du temps passé dans la zone d'INR ciblée pour les patients dont les adaptations posologiques se faisaient par logiciel.(85,87)

## 7.6. Appareil d'auto-mesure de l'INR

### 7.6.1. Définition

Il s'agit de dispositifs portatifs de mesure de l'INR. Les appareils d'automesure de l'INR existent depuis 1986 et sont commercialisés dans de nombreux pays. Actuellement en France, deux type d'appareils sont disponibles depuis le 7 juillet 2008 :

Figure 3: **Coaguchek®XS de la société Roche Diagnostics**



Figure 4: **INRatio® de la société Hemosense**



Il y a deux façons d'utiliser l'auto-mesure :

- « automesure isolée » (self-monitoring) et l'adaptation du traitement est alors faite par le médecin traitant dans ce cas.
- « autocontrôle » (self-management) qui correspond à une automesure associée à une autogestion du traitement, ou le patient adapte lui-même les posologies en fonction de l'INR mesuré selon un algorithme préétabli.

#### *7.6.2. Fonctionnement, l'exemple du Coaguchek XS*

Une goutte de sang doit être prélevée au bout du doigt ou à partir de sang veineux et être déposée sur la bandelette test. Une mesure électrochimique permet d'afficher la valeur de la coagulation exprimée en INR.(88)

Trois points sont importants dans le mécanisme du dépôt de la goutte :

- La goutte doit avoir un volume d'au moins 8  $\mu$ L de sang
- Elle doit être déposée au centre de la zone de dépôt ou sur le côté
- Le meilleur moment du dépôt est 15 secondes après la piqûre

A noter que le recueil de la goutte est plus délicat que lors d'un prélèvement pour l'automesure de la glycémie :

- L'appareil doit être posé sur une surface plane : c'est le doigt qui va à l'appareil et non l'inverse.

- La mesure demande une plus grosse quantité de sang.
- Le délai entre la piqûre et le dépôt est court.
- Il ne faut pas appuyer sur le doigt pour faire venir la goutte d'où la nécessité d'avoir les mains chaudes et de les avoir massé au préalable.
- Il ne faut pas écraser la goutte.

## **8. Moyens pour limiter l'iatrogénie des héparines**

### **8.1. Surveillance biologique**

#### *8.1.1. Activité anticoagulante*

- Héparine non fractionnée: le contrôle de l'efficacité du traitement repose sur la mesure du temps de céphaline activée (TCA) ou de l'héparinémie (mesure de l'activité anti-Xa) qui doit être effectuée 6 h après la mise en route de la perfusion et contrôlée 6 h après chaque changement de posologie.

Le contrôle est ensuite réalisé au moins une fois par jour. La zone thérapeutique pour le temps de céphaline activée se situe entre 1,5 et 2,5 fois le témoin.

L'héparine non fractionnée a l'inconvénient de nécessiter une adaptation posologique car il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle. Elle présente cependant l'avantage de ne pas s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

La sensibilité des réactifs utilisés pour effectuer la mesure du temps de céphaline activée varie de façon très importante d'un laboratoire à un autre, ce qui constitue un problème majeur, source d'accidents thérapeutiques potentiellement graves par sur- ou sousdosage. Des niveaux très différents d'héparinémie peuvent en effet correspondre à une même valeur de temps de céphaline activée suivant le réactif utilisé.

Il est donc plutôt conseillé de surveiller si possible le traitement par l'héparinémie (zone thérapeutique située entre 0,3 et 0,7 U/mL), particulièrement en cas d'inefficacité biologique (temps de céphaline activée qui ne s'allonge pas) ou d'inefficacité clinique.

Au départ, il convient de demander au laboratoire les zones thérapeutiques pour le réactif du temps de céphaline activée utilisé, zones qui doivent correspondre à une héparinémie entre 0,3 et 0,7 U/mL. En cas d'injection sous-cutanée, le prélèvement doit s'effectuer à mi-distance entre 2 injections.

- Héparines de bas poids moléculaire: quelle que soit la posologie, contrairement à l'héparine non fractionnée, il n'est pas nécessaire de faire d'adaptation posologique par l'activité anti-Xa du fait d'une moindre variabilité inter- et intra-individuelle.

Toutefois, l'héparinémie par la mesure de l'activité anti-Xa peut s'avérer utile dans certains cas, pour dépister un surdosage ou un risque hémorragique (insuffisance rénale, sujet très âgé, obésité).

La zone thérapeutique, qui n'est pas validée, se situerait entre 0,5 et 1 UI anti-Xa/mL selon les héparines de bas poids moléculaires (tableau II), le prélèvement devant être effectué entre la 3<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> h après l'injection, au minimum 2 j après le début du traitement.

### *8.1.2. Numération plaquettaire sanguine*

Elle est absolument nécessaire afin de permettre le dépistage de la thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH). Cette numération plaquettaire doit être réalisée avant le début du traitement puis 2 fois par semaine jusqu'au 21e j voire plus si le traitement est prolongé au delà.

Même si l'incidence des thrombopénies de type II induites par l'héparine sous héparine de bas poids moléculaires est moindre que sous héparine non fractionnée, il demeure indispensable de réaliser la même surveillance de la numération plaquettaire.

### **8.2. Antidote : le sulfate de protamine**

- Héparines de bas poids moléculaire:

En cas d'hémorragie, l'injection intraveineuse lente de sulfate de protamine peut être indiquée dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :

- + son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ;
- + en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La dose de protamine utile est fonction:

- + de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire),

- + du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

- + Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.

Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4), réparties sur 24 heures.

- Héparine non fractionnée:

En cas de surdosage, le sulfate de protamine neutralise l'héparine en formant un complexe inactif avec l'héparine ; 100 UAH de protamine neutralisent l'activité de 100 UI d'héparine.

La dose de protamine utile est fonction de la dose d'héparine injectée et du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Cependant, l'utilisation de cet antidote doit tenir compte de ses effets indésirables potentiels.

## **9. Moyens pour limiter l'iatrogenie de l'hirudine**

### ***9.1. Surveillance du traitement***

La première détermination du TCA doit être réalisée 4 heures après l'instauration du traitement. Puis il devra être contrôlé au moins 1 fois par jour afin d'adapter au mieux la posologie. (57)

Cependant toute valeur du TCA en dehors de la fourchette thérapeutique devra être confirmée avant d'envisager une modification posologique.

### **9.2. Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation des dérivés de l'hirudine chez la femme enceinte. Par principe de précaution, ces molécules ne doivent pas être administrées à la femme enceinte ou allaitante.

### **9.3. Surdosage**

Pas d'antidote, arrêt immédiat

## CONCLUSION

Les anti-coagulants sont des médicaments indispensables à l'arsenal thérapeutique. Ils restent néanmoins responsables de nombreux effets iatrogènes.

La prise de conscience de l'iatrogénicité liée aux Anticoagulants permettra de mieux cerner les cofacteurs de risque liés à la survenue d'effets indésirables.

Il demeure néanmoins que l'amélioration réelle de la balance bénéfique/risque des anticoagulants nécessite un rôle actif entre prescripteur et patient.

Le prescripteur, doit respecter les indications des anticoagulants ,s'assurer de la compréhension et de l'observance du patient vis-à-vis de son traitement, éléments indispensables à l'efficacité de tout médicament et particulièrement des anticoagulants, doit faire une bonne surveillance (L'intérêt d'un carnet d'information et de suivi du traitement sous AVK paraît primordial au même titre d'un suivi régulier de l'INR), composantes nécessaires à la gestion du risque des anticoagulants.

## **ANNEXE 1**

### **Schema posologique de l'heparine calcique sc calciparine**

#### **Traitement preventif**

##### **- En milieu chirurgical**

5000ui de calciparine® sc 2h avant l'intervention puis 5000ui toutes les 12h pendant 10 jours

##### **- En milieu médical**

5000 ui de calciparine® sc toutes les 12h

##### **- En cas de risque thromboembolique majoré**

5000 ui de calciparine® sc 3 fois par jour

#### **Traitement curatif**

500UI/kg par 24h à répartir en 2 ou 3 injections SC en fonction du volume à injecter (maximum 0.6ml par injection), à adapter en fonction des résultats du contrôle biologique.

Un bolus de 50 à 100UI/kg d'héparine sodique IV peut être administré en même temps que la 1<sup>ère</sup> injection SC, pour atteindre une héparinémie efficace dès le début du traitement.

Durée du traitement : 7 à 10 jours avec relais AVK entre le 3ème et le 5ème jour après le début de l'héparinothérapie, avec une période de recouvrement d'au moins 4 jours.

## **ANNEXE 2**

### **Schema posologique de l'heparine sodique IV**

#### **Traitement curatif**

##### **Heparine sodique iv :**

- Bolus
- **Embolie pulmonaire** : 80UI/kg en IV directe
- **Infarctus du myocarde** : 60UI/kg en IV directe
- **Autres indications** : 50UI/kg en IV directe puis 20UI/kg/h au PSE\* (à adapter selon le TCA à la 6ème heure)

Durée du traitement : 7 à 10 jours avec relais AVK entre le 3ème et le 5ème jour après le début de

l'héparinothérapie avec une période de recouvrement d'au moins 4 jours.

#### **Traitement preventif : prevention de la coagulation en hemofiltration**

##### **Heparine sodique IV :**

- Posologie et surveillance à adapter à chaque situation clinique

##### **\* Protocole de dilution de l'heparine sodique en PSE :**

Prélever dans une seringue de 50ml une ampoule d'héparine sodique (soit 5ml correspondant à 25000UI). Compléter à 50ml par du NaCl 0.9% (éviter le Glucosé 5% car risque d'adhérence aux parois de la seringue). On obtient ainsi une concentration d'héparine égale à 500UI/ml.

## ANNEXE 3

### Exemple de carnet français de suivi des AVK

**Vous et votre traitement  
anticoagulant par AVK  
(antivitamine K)**



**Carnet d'information  
et de suivi du traitement**  
Juillet 2012

Nom : .....  
Prénom : .....  
Adresse : .....  
Tél : .....

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :  
.....  
.....  
.....

Eventuellement, nom et coordonnées d'un autre contact  
(cardiologue, chirurgien, infirmière, service hospitalier...) :  
.....  
.....

**> Nom de l'AVK prescrit :** .....

*Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit,  
n'oubliez pas de vous reporter à la notice contenue dans la boîte  
de ce médicament. N'hésitez pas à demander plus d'informations aux  
professionnels de santé (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière...)  
qui vous suivent et qui pourront vous aider à compléter votre carnet.*

**> Indication thérapeutique :**  
.....  
.....

**> Durée prévisible du traitement :** .....

**Votre INR cible est de :** .....  
**Il peut varier de :** ..... à .....

## MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

### Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un médicament anticoagulant.

Un traitement antivitamine K (AVK) est un traitement **anticoagulant**. Les médicaments AVK utilisés en France sont la Coumadine® (warfarine), le Préviscan® (fludionide), le Sintrom® ou le Mimisintrom® (acénocoumarol). Ces médicaments « fluidifient » votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie). L'AVK agit en s'opposant à l'action de la vitamine K. Il est prescrit dans certaines situations comme la phlébite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme cardiaque, certains infarctus du myocarde ou si vous êtes porteur d'une valve cardiaque artificielle.

### Ce carnet est destiné à :

- rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR),
- répondre à des questions pratiques :
  - mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
  - comment le prendre,
  - quels sont les risques,
  - les 7 règles d'or pour bien suivre votre traitement,
  - ce que vous ne devez pas faire.

Il doit également permettre de mieux informer les professionnels de santé qui vous suivent.

### Comment commencer votre traitement par AVK ?

Généralement, ce traitement débute par des injections d'héparine ; il est suivi par la prise d'un ou plusieurs comprimés (ou fractions de comprimés) d'antivitamine K. Au bout de quelques jours de prise simultanée de ces deux traitements anticoagulants, les injections d'héparine sont arrêtées et les comprimés d'antivitamine K sont poursuivis.

### Comment surveiller votre traitement par AVK ?

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...).

Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang au laboratoire d'analyses médicales ou à l'hôpital. Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).

Lors de ces prises de sang, on mesure l'INR (International Normalised Ratio).

L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang.

**Cet examen est indispensable.**

## COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK ?

➔ **Le médicament doit être pris chaque jour à la même heure.**

Le médicament AVK est pris en une seule fois, de préférence le soir.

➔ **En cas d'oubli, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle de prise.**  
Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.

Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).

➔ **Toute modification de dose doit être décidée par un médecin, si possible celui qui suit votre traitement, et jamais de votre propre initiative.**

➔ **En déplacement, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi : certains AVK ne sont commercialisés qu'en France.**

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

➔ **Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine et replacez-y les fractions de comprimés non utilisés, immédiatement après leur découpe.** Ceci pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire ou la prise accidentelle par un enfant.

En début de traitement, des contrôles sont effectués jusqu'à ce que l'INR atteigne la valeur souhaitée, appelée INR cible, et qu'il reste stable. Cet **INR cible** peut varier dans une fourchette acceptable (valeur basse et valeur haute) qui vous sera donnée par votre médecin. **Elle est spécifique de votre cas.** La posologie n'est adaptée et efficace que si l'INR se situe dans cette fourchette.

Tout au long du traitement, vous devez contacter votre médecin, si votre INR sort de la fourchette de valeurs (que vous aurez notées en première page de ce carnet avec l'aide de votre médecin).

Vous devez connaître ces valeurs car si votre INR dépasse cette valeur haute, il y a un risque de saignements important (traitement surdosé → hémorragie). Si votre INR est en dessous de la valeur basse, il existe un risque de formation de caillots (traitement sous-dosé → thrombose) et parfois de récurrence de la maladie.

**Une fois l'INR atteint**, les contrôles seront espacés progressivement, mais seront réalisés au moins **une fois par mois**. Des circonstances particulières comme **la prise d'autres médicaments** peuvent provoquer un déséquilibre au traitement anticoagulant, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet. Des contrôles supplémentaires de l'INR sont alors nécessaires afin d'adapter la dose.

L'INR doit être fait au moins une fois par mois (plus souvent en début de traitement). Le matin parce que l'AVK est généralement pris le soir (il n'est pas nécessaire d'être à jeun). Vous devez récupérer votre résultat d'INR le jour même, le noter dans votre carnet et le transmettre à votre médecin, qui pourra adapter votre posologie d'AVK si nécessaire.

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin :

- ➔ en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- ➔ en cas d'apparition de saignement, même minime
- ➔ en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

3

## QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT PAR AVK ?

Le principal risque des traitements AVK est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament ; il faut donc être vigilant.

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

- **INR supérieur à la valeur haute** fixée par votre médecin traitant
- **Apparition d'un saignement**, même s'il semble mineur :
  - saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
  - présence de sang dans les urines,
  - règles anormalement abondantes,
  - apparition de « bleus » (hématomes),
  - présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
  - vomissements ou crachats sanglants,
  - saignement qui ne s'arrête pas.
- **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :**
  - fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
  - pâleur inhabituelle,
  - mal de tête ne cédant pas au traitement,
  - malaise inexpliqué.

**Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires** dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

### Cas particulier : la grossesse

**Informez** votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. En général, **l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse**. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

5

## LES 7 RÈGLES D'OR À RESPECTER DANS LE CADRE DE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**
2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR,** qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**
5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, asperges, épinards, chou, choux-fleurs, chou de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.**

6

## CE QUE VOUS NE DEVEZ PAS FAIRE

1. **N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin.**
2. **Ne prenez jamais un autre médicament**, même un médicament disponible sans ordonnance (par exemple, de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires) ou à base de plantes (par exemple, du millepertuis) **SANS en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances**, y compris dans des situations très banales telles la survenue d'une douleur, d'une crise de rhumatisme ou d'une infection (fièvre, grippe, angine...), qui doivent impérativement amener à consulter un médecin.
3. **Ne pratiquez pas de sport violent ou des travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute.**

Testez vos connaissances en vous connectant à l'adresse internet suivante :

[www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)  
ou  
[www.automesure.com](http://www.automesure.com)

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (s'il nécessaire)

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

\* Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

\* Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

\* Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

\* Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

\* Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.



### > L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée le 1<sup>er</sup> mai 2012 en remplacement de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). L'ANSM a conservé les missions de l'Afssaps et s'est vue confier de nouvelles responsabilités afin de renforcer la sécurité des patients, notamment en développant l'information des professionnels de santé et du grand public.

La mission première de l'ANSM est de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic in vitro, produits cosmétiques...). Pour ce faire, elle évalue l'efficacité, la sécurité d'emploi et la qualité de l'ensemble de ces produits.

A ce titre, les traitements anticoagulants ont, au cours des dernières années, fait l'objet d'une attention particulière de l'Agence, qui a régulièrement produit des recommandations de bon usage et des points d'information. En fonction de l'évolution actuelle des traitements à visée anticoagulante, l'ANSM renouvellera l'information sur l'ensemble de ces produits et la mettra à disposition des patients et professionnels de santé concernés, notamment les médecins, les pharmaciens et les biologistes.

[www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)



### > Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cesp pharm)

Le Cesp pharm est, au sein de l'Ordre national des pharmaciens, chargé d'aider les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice (officinaux, biologistes, hospitaliers...), à s'impliquer dans l'éducation pour la santé et la prévention.

Il met à leur disposition une sélection de documents (affiches, brochures...) sur des thèmes aussi divers que la prévention et le traitement des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète...), les vaccinations ou le bon usage des médicaments. Les patients et leurs proches peuvent ainsi s'informer sur ces thèmes auprès de leur pharmacien.

[www.cespharm.fr](http://www.cespharm.fr)

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

19



### > La Fédération Française de Cardiologie (FFC)

La Fédération Française de Cardiologie (FFC) a pour principale mission la prévention des maladies cardio-vasculaires (première cause de mortalité avec 150 000 décès par an). De nombreux autres documents de prévention sont disponibles auprès de la FFC, comme les brochures tabac, cholestérol, hypertension artérielle, la carte de l'endocardite infectieuse...

**Pour obtenir nos brochures gratuites et mieux connaître la FFC,**

**vous pouvez :**

- > Naviguer sur le site [www.fedecardio.com](http://www.fedecardio.com)
- > Envoyer un mail à [infos@fedecardio.com](mailto:infos@fedecardio.com)
- > Appeler la FFC au 01 44 90 83 83 ou envoyer un fax au 01 43 87 98 12
- > Visiter le centre d'information à la Maison du Coeur situé au 5, rue des Colannes du Tône, 75012 Paris

Au delà de sa mission d'information sur la prévention, la FFC participe également au financement de la recherche clinique cardiologique, aide les cardiaques qui pratiquent des activités de réadaptation dans Les Clubs Coeur et Santé et informe sur les « gestes qui sauvent ».

L'association ne perçoit aucune aide directe de l'Etat, seule la générosité des donateurs (dons et legs) lui permet d'assurer ses missions. Le contenu et la diffusion des informations figurant dans les publications émanant de la Fédération Française de Cardiologie n'engagent la responsabilité que de leurs auteurs.

[www.fedecardio.com](http://www.fedecardio.com)

20

Cette opération de prévention est réalisée par l'ANSM, la FFC et le Cespahm, en partenariat avec Bristol-Myers Squibb, Novartis Pharma SAS, et Merck-Serono.

## COMMENT SE PROCURER LE CARNET AVK?

### **Patients**

Après de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre biologiste.

### **Médecins**

Après de la **Fédération Française de Cardiologie (FFC)**  
5, rue des Colonnnes du Trône, 75012 Paris  
Fax : 01 43 87 98 12  
Mail : [infos@fedecardio.com](mailto:infos@fedecardio.com)

### **Biologistes ou pharmaciens**

Après du **Comité d'éducation sanitaire et sociale  
de la pharmacie française (Cespharm)**  
17 rue Marguerite, 75017 Paris  
Mail : [cespharm@ordre.pharmacien.fr](mailto:cespharm@ordre.pharmacien.fr)

Commande en ligne sur le site [www.cespharm.fr](http://www.cespharm.fr)  
(pour les pharmaciens inscrits à l'Ordre national des Pharmaciens).



NOM : .....

Médicament AVK prescrit : .....

Mon INR cible est de : .....

**En cas d'urgence :**

Nom de mon médecin traitant : .....

Tel : .....



Carte à découper  
et à insérer dans  
votre portefeuille



## RÉSUMÉ

**Titre :** Règles de prescription des anticoagulants

**Auteur :** Farah BELLAMINE

**Rapporteur :** Professeur Yahia CHERRAH

**Mots clés:** Antivitamine K, Héparine, iatrogénie, INR, surveillance thérapeutique

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons aujourd'hui pour prévenir ou traiter les thromboses repose sur deux classes d'anticoagulants : les héparines qui ont une action quasi immédiate, mais ne sont disponibles que sous forme injectable, et les antivitamines K qui ont une action retardée et sont administrables per os, puis il y a l'arrivée d'inhibiteurs directs de la thrombine (hirudine) qui constitue vraisemblablement une alternative de choix dans plusieurs situations (TIH. . .)

Malgré leur apparente facilité d'utilisation, les AVK demeurent difficile à manier. Pour chaque patient, la dose nécessaire d'AVK varie selon les résultats de l'INR et doit être ajustée en conséquence. l'INR «cible» est la valeur d'INR à atteindre pour obtenir un traitement équilibré : la zone thérapeutique se situe pour la plupart des indications entre 2 et 3 (pour certaines entre 3 et 4,5), elle doit être réalisé au minimum une fois par mois, la réévaluation régulière du bénéfice/risque est indispensable tout au long du traitement par AVK. La prescription et la délivrance d'un traitement par AVK doivent être accompagnées d'éléments d'éducation thérapeutique et d'un carnet d'information et de suivi qui doit être remis au patient.

Les héparines de bas poids moléculaire ont supplanté l'héparine non fractionnée dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique en raison d'une meilleure sécurité, un confort d'utilisation, tout en ayant une efficacité équivalente. Chacune de ces molécules ayant une pharmacocinétique particulière, leur surveillance biologique est différente. L'héparine non fractionnée nécessite une surveillance rapprochée par la mesure du temps de céphaline activée tandis que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ne nécessitent pas de surveillance biologique sauf dans quelques cas particuliers.

La survenue d'un saignement reste la complication la plus redoutée des Anticoagulants, d'où l'importance d'une bonne prescription, le médecin doit s'impliquer d'avantage dans la prise en charge et l'éducation du patient.

## SUMMARY

**Thesis** : *Rules prescription anticoagulants*

**Author** : *Farah BELLAMINE*

**Reporter** : *Professor Yahia CHERRAH*

**Keywords**: *anticoagulants, heparin, iatrogenic, INR, therapeutic monitoring.*

The therapeutic arsenal available today to prevent or treat thrombosis is based on two classes of anticoagulants: the heparins that have an almost immediate actions, but are available only in injectable form, and antivitamin K have a delayed action, and can be administered orally, then there is the arrival of direct thrombin inhibitors (hirudin) that is likely to be an alternative choice in many situations (TIH. ..)

Despite their apparent ease of use, the AVK remain unwieldy. For each patient, the necessary dose of VKA varies results of the INR and should be adjusted accordingly. The INR "target" is the INR value for achieving a balanced treatment: therapeutic area is for most indications between 2 and 3 (for some 3 to 4.5), it must be realized at least once a month, the regular reassessment of the benefit / risk assessment is essential throughout the VKA. Prescription and issuance of a VKA should be accompanied by other elements of therapeutic education and a book of information and follow-up should be given to the patient.

The low molecular weight heparins have supplanted the non fractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism due to improved security, ease of use while having an equivalent efficiency. Each of these molecules with specific pharmacokinetics, their biological monitoring is different. The Unfractionated heparin requires close monitoring by measuring the active partial thromboplastin time while the low molecular weight heparins (LMWH) does not require monitoring except in some special cases.

The occurrence of bleeding is the most dreaded complication of anticoagulants, hence the importance of a good prescription. The doctor should be more involved in the care and education of the patient.

## ملخص

**العنوان :** قواعد الوصفة الطبية لمضادات التخثر

**الكاتبة :** فرح بالأمين

**المؤطر :** الأستاذ يحيى شراح

**الكلمات الرئيسية :** مضادات الفيتامين K ، الهيبارين، علاجي المنشأ ، INR ، الرصد العلاجي .

الترسانة العلاجية المتاحة اليوم لوقاية أو لعلاج الجلطة تعتمد على فئتين من مضادات التخثر: الهيبارين والتي لديها إجراءات شبه فورية ، وهي متاحة في شكل حقن فقط، ومضادات الفيتامين K ومفعولها ليس على الفور، ويمكن أخذها عن طريق الفم ، و يوجد كذلك منبهات (هيرودين) مباشرة للتخثر و من المرجح أن يكون هذا خيار بديل في حالات كثيرة.

وبرغم سهولة استعمال مضادات الفيتامين k على حسب الظاهر، يبقى التعامل معها صعب. فالجرعة المطلوبة من المضادات تختلف من حالة لأخرى على حسب نتائج الـ INR.

فالمسمى INR "الهدف" هو قيمة مطلوب التوصل إليها لتحقيق المعالجة المتوازنة و منطقة العلاجي لمعظم المؤشرات تكون بين 2 و 3 (أو بين 3 و 4,5 في بعض الحالات). كذلك مطلوب أن تتحقق على الأقل مرة واحدة في الشهر، فالتقييم المنتظم للفائدة و المخاطر أمر مهم طوال مدة المعالجة بمضادات الفيتامين K.

وينبغي أن تقترن المعالجة بمضادات الفيتامين K بعناصر من التعليم العلاجي مع استعمال كتاب المعلومات والمتابعة و المطلوب تسليمه إلى المريض.

وقد عوض الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي الهيبارين الغير المجزأ في علاج الجلطات الدموية الوريدية لاسباب امنية و سهولة استخدام مع معادلة في النجاعة. كل من هذه الجزيئات لها خاصية معينة، ورصد للبيولوجية مختلفة. فالهيبارين الغير مجزأ يتطلب رصد دقيق عن طريق قياس زمن الثرومبوبلاستين الجزئي الفعال، في حين أن الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي (LMWH) لا يتطلب منه المراقبة إلا في بعض حالات الخاصة.

يبقى النزيف أخطر التعقيدات الناتجة من مضادات التخثر، ومن هنا تأتي أهمية وصفة طبية جيدة، وينبغي أن يكون الطبيب قريب من المريض لرعايته وتوعيته.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Boneu B, Casenave JP. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la coagulation. Boehringer Ingelheim edit. 2ème édition révisée.1997 : 281 pages.
2. T. De revel, K. Doghmi, Physiologie de l'hémostase. EMC-Dentisterie 1 (2004) 71-81
3. Calop J, Fernandez C, Limat S. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3e éd. Paris: Masson; 2008.
4. Queneau P. Grandmottet P. Rapport de la mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention, rapport au secrétaire d'Etat à la santé, Bernard Kouchner; 1998.
5. Schmitt E, Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse - Sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique. 1e ed. Montry: ESE; 2006.
6. RAPPORT ET RECOMMANDATIONS DU SEMINAIRE ATELIER SUR LE RENFORCEMENT DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE AU MAROC SOUS LE THEME : La Pharmacovigilance, outil de Sécurité et de Qualité des Soins du Patient  
3 & 4 juillet 2006
7. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Antivitamine K- Fiche de transparence. Paris.<http://afssaps.sante.fr>
8. Boneu B. Anticoagulants-utilisation pratique. Encycl Méd Chir, cardiologie, 11- 913-A-10, 2000, 8p.

9. Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, Poller L, Bussey HI. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114 (suppl): 445S-469S.
10. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:194S-206 S.
11. Société française de cardiologie (SFC). Antivitamine K recommandations. Paris ; septembre 1997. <http://www.cardio-sfc.org>
12. Sanchez-Pena P, Lechat P. Traitement anticoagulant dans la FA. *Ann Cardiol Angeiol Paris* 2003 Aug;52(4) :272-279.
13. Singer DE, Albers GW. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2005 Sep ;126(3suppl) ;429S-456S.
14. Perret-Guillaume C, Wahl DG. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose : a meta analysis. *ThrombHaemost* 2004;91:394-402.
15. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE et al. Oral anticoagulants vs.aspirin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation : the verdict is in. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:374-378.
16. Chasebro JH, Fuster V. Valvular heart disease and prosthetic heart valves. In: Fuster v, Verstraete M (eds). *Thrombosis in cardiovascular disorders*. Philadelphia: Saunders, 1992:191-214.

17. Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995;16: 1320-30.
18. Pengo V, Barbero F, Biasiolo A. Prevention of thromboembolism in patients with mitral stenosis and associated atrial fibrillation : effectiveness of low intensity (INR target 2) oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 2003 Apr ;89(4) :760-4.
19. Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease native and prosthetic : the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004 Sep; 126(3suppl);457S-482S.
20. Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al. American Heart Association American College of cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1692-1711.
21. Levine MN; Raskob G; Beyth RJ. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment : the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126 (3)Suppl:287S-310S.
22. Pinede L. Durée de traitement anticoagulant dans les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2002 Jun;51(3):158-63).
23. Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Optimal duration of oral anticoagulant therapy following deep vein thrombosis of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996 Jul;7(5):507-14.
24. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD001367.

25. Rodier, G, Sclück E, Derouiche F et al. Evolution des thromboses veineuses cérébrales. *Presse Med* 2003;32:728-33.
26. Crassard I, Bousser MG. Thrombose veineuse cérébrale. *Rev Med Inter* 2006 Feb;27(2):117-124.
27. Lieberman JR, Hsu WK. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005 Sep;87(9):2097-112.
28. Mismetti P, Zufferey P, Pernod G. [Thrombophylaxis in orthopédic surgery ant traumatology]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 Aug;24(8):871-89.
29. Magagnoli M, Masci G, Castagna L. Prophylaxis of central venous catheter-related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high dose chemotherapy and peripheral blood stem-cell transplantation : Retrospective analysis of 228 cancer patients. *Am J Hematol* 2006 Jan;81(1):1-4.
30. Demir AD, Soyulu M, Ozdemir O et al. Do different atrial flutter types carry the same thromboembolic risk ? *Angiology* 2005 Sep-Oct;56(5):593-9.
31. Corrado G, Sgalambro A, Mantero A et al. Thromboembolic risk in atrial flutter. The FLASIEC (Flutter Atriale Societa Italiana di Echogrfia Cardiovascolare) multicentre study. *Eur Heart J* 2001 Jun;22(12):984-7.
32. Boccara F, Rozenberg V, Buyukoglu B et al. Comparative incidence of protrusive... *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001 Jan;94(1):16-22.

33. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:160S-198S.
34. Vidal Recos. Traitement par AVK. consulté le 19 octobre 2011, URL : [http://www.vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1511&titre=Traitement par AVK](http://www.vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1511&titre=Traitement%20par%20AVK).
35. AFSSaPS. Mise au point sur le bon usage des antivitamine K. 2009
36. HAS. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008.
37. AFSSaPS. Traitement anticoagulant oral par anti-vitamine k (AVK). 2009. consulté le 1 novembre 2012: URL: [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/fa4f250a5847152f27000746ef02baa5.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/fa4f250a5847152f27000746ef02baa5.pdf).
38. ISMAAP. Thrombose et embolie. consulté le 10 octobre 2012: URL: <http://www.ismaap.org/index.php?id=205>.
39. SOS Attaque cérébrale. Infarctus cérébral. consulté le 10 octobre 2012: URL: <http://www.attaquocerebrale.org/qu-est-ce-que-l-avc-/infarctus-c-r-bral-transitoire-ou-constitu-ait-ou- aic.html>.
40. Levesque H. L'histoire des traitements anticoagulants. Rev Med Interne 2004; 25 : 315-7.
41. Jorpes E. The chemistry of heparin. Biochem 1935; 29: 1817-30.

42. Dollery C. Therapeutic Drugs. Churchill Livingstone edit. 2nd edition. Edinburgh. 1999.
43. Héparines et prévention des évènements thromboemboliques veineux en milieu médical : synthèse. Sang Thrombose Vaisseaux 2000 ; 12 : 76-82
44. Stratégie d'utilisation des anticoagulants dans l'embolie pulmonaire. La Revue des Maladies Respiratoires 1999 ; 16 : 949-960
45. Les héparines de bas poids moléculaire dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q. Sang Thrombose Vaisseaux 1998 ; 10 : 107-115
46. Bonnet F, Moralt P, De Witte S, Beramd N, Lacoste D, Beylot J. Accidents hémorragiques des HBPM : 15 observations. Rev Med Interne 2001 ; 22 : 761-3.
47. Tardy-Poncet B, Reynaud J, Tardy B, Mahul P, Mismetti P, Beraud AM, Rebaud MA, Bayon M, Guyotat D. Thrombopénie induite par l'héparine: traitement par l'Org 10172. Presse Med 1996 ; 25 : 751-5.
48. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Robert RS, Gent M, Kelton JG. Heparin induced thrombocytopenia in patients with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Eng J Med 1995; 332: 1330-5.
49. Elalamy I, Page Y, Viallon A, Tardy B, Conard I, Helft G. Diagnostic et gestion des thrombopénies induites par l'héparine. Rev Mal Respir 1999 ; 16 : 961-74.

- 50 . Pachter HL, Riles TS .Low dose heparin: bleeding and wound complications in the surgical patient. A prospective randomized study. Ann Surg 1977; 186: 669-74.
51. Velut JG, Boubli L, Lheureux G, D'Ercole C, Harlé JR, Bagnères D, Frances Y.  
Héparines de bas poids moléculaires chez la femme enceinte : étude rétrospective de 1 1 9 observations. Presse Med 2001 ; 30 : 635.
52. Gallais V, Bredoux H, Rancourt MF, Dallot A, Salama 1, Laroche L. Toxidermie à l'héparine. Presse Med 1 996 ;25 : 1 040.
53. Gil H, Fest T, De Waizières B, Desmurs H, Dupond IL. Ostéoporose induite par l'héparine : à propos d'un cas. RevMedInterne 1998; 19: 520-2.
54. Schorderet M. Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Frison-Roche edit. 3èmc édition. Paris. 1 998.
55. Di Nisio M, Middeldor S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med 2005; 353: 1028-38.
56. Désirudine, thromboprophylaxie : pas mieux que les HBPM. La Revue Precrime 1999 nov ; tome 19 N°200 : 742-744.s
57. AIME-GENTY N, ALCALAY D, ASSAL A, et al. Le sang, dictionnaire encyclopédique. Paris : Vuibert ; 1999.
58. Hirudins : the return of leeches? The Lancet 1992 ; 340 (8819) : 579-580.

59. NOWAK G. Pharmacology of recombinant hirudin. *Semin Thromb Hemost* 2002 ; 28 (5) : 415-423.
60. AFSSaPS. Schéma commun des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités AVK. 2011.
61. Al Hajje AH, Calop N, Bosson JL, Calop J, Allenet B. Which factors are associated to hemorrhagic adverse drug events related to antivitamin K. *Ann Pharm Fr* 2010;68(1):36-43.
62. Haynes R. *Compliance in Health Care*. Johns Hopkins University Press 1979:1-15.
63. Tourette-Turgis C, Rébillon M. *Mettre en place une consultation d'observance aux traitements contre le VIH/Sida : de la théorie à la pratique*. Comment dire ed; 2002.
64. Baudrant M, Calop N, Allenet B. Chap 62. L'éducation thérapeutique du patient : contexte, concepts. 3ème ed. Paris: Masson; 2008.
65. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about? *Rev Mal Respir* 2005;22:31-4.
66. Price PE. Education, psychology and 'compliance'. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:101-5.
67. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:383-4.
68. Robinson JD. An interactional structure of medical activities during acute visits and its implications. In: *Health communication*; 2003:27-59.

69. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2. Grenoble:Université Joseph Fourier; 2009.
70. Deccache A. La compliance des patients aux traitements des maladies chroniques : approche. Bruxelles: Université catholique de Louvain, Ecole de Santé publique, unité d'éducation pour la santé Réso; 1994.
71. Adherence to long-term therapies: evidence for action - Sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé. 2003.
72. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med* 2008;31:213-24.
73. George J, Shalansky SJ. Predictors of refill non-adherence in patients with heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007;63:488-93.
74. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin ther* 2001;23:1296-310.
75. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003552.
76. Marshall HB. The Health belief model and personal health behavior. San Francisco: Society for Public Health Education; 1974.

77. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*. United States; 2005;25:43-6.
78. Fuertes JN, Mislouck A, Bennett J et al. The physician-patient working alliance. *Patient Educ Couns* 2007;66:29-36.
79. Koning CJ, Maillé A, Stevens I et al. Patients' opinions on respiratory care: do doctors fulfill their needs ? *J Asthma* 1995;32:355-63.
80. Petersen ML, Wang Y, Van der Laan MJ, Guzman D, Riley E, Bangsberg DR. Pillbox organizers are associated with improved adherence to HIV antiretroviral therapy and viral suppression: a marginal structural model analysis. In: *Clin Infect Dis*. United States; 2007:908-15.
81. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2563-71.
82. Maier C MD, Schuster E, Luger A, Eher R. Effect of a pocket-size tablet-dispensing device on glycaemic control in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2006;23:40-5.
83. Miller LG, Hays RD. Adherence to combination antiretroviral therapy: synthesis of the literature and clinical implications. *AIDS Read* 2000;10:177-85.
84. Hayes TL, Cobbinah K, Dishongh T, et al. A study of medication-taking and unobtrusive, intelligent reminding. *Telemed J E Health* 2009;15:770-6.

85. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. Lancet. England; 1998:1505-9.
86. Poller L, Keown M, Ibrahim S, et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. J Thromb Haemost. England; 2008:935-43.
87. Jowett S, Bryan S, Poller L, et al. The cost-effectiveness of computer-assisted anticoagulant dosage: results from the European Action on Anticoagulation (EAA) multicentre study. J Thromb Haemost. England; 2009:1482-90.
88. Coaguchek XS System - Manuel d'utilisation. consulté le 2 octobre 2012: URL: [http://www.poc.roche.com/en\\_US/pdf/DC-ART-04837991001WEB.pdf](http://www.poc.roche.com/en_US/pdf/DC-ART-04837991001WEB.pdf).
89. HAS. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé - Avis de la commission du 12 juillet 2011.
90. HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par les antivitamines K. Octobre 2008. URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese\\_inr\\_1437.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese_inr_1437.pdf).
91. 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 modelling. Health Technol Assess. England; 2007:iii-iv, ix-66.

# *Le Serment d'hippocrate*

Dit

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

## بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

- في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:
- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
  - ◀
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - السويسي

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 171

سنة: 2013

# قواعد الوصفة الطبية لمضادات التخثر

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 14 يونيو 2013

من طرف

**السيدة : فرح بالأمين**

المزجاجة في : 01 أبريل 1979 بتونس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مضادات الفيتامين K – الهيبارين – علاجي المنشأ – INR – الرصد العلاجي.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: رضوان أبوقال

أستاذ في الإنعاش الطبي

مشرف

السيدة: يحي الشراح

أستاذة في علم الصيدلة

السيد: عز العرب مسرار

أعضاء

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: بدر الدين الميموني

أستاذ في علم الأوبئة والفطريات