



**HAL**  
open science

# La mise en place d'une éducation thérapeutique patient sur l'utilisation des antagonistes de la vitamine K en milieu hospitalier

Xavier Cuny

► **To cite this version:**

Xavier Cuny. La mise en place d'une éducation thérapeutique patient sur l'utilisation des antagonistes de la vitamine K en milieu hospitalier. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297571

**HAL Id: hal-03297571**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297571>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
2018**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le jeudi 6 septembre 2018, sur un sujet dédié à :

**La mise en place d'une éducation thérapeutique  
patient sur l'utilisation des antagonistes de la  
vitamine K en milieu hospitalier.**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Xavier CUNY

né le 07 avril 1991 à Nancy

**Membres du Jury**

Président : Monsieur GIBAUD Stéphane,

Praticien Hospitalier,  
Maître de Conférences de pharmacie  
clinique

Juges : Monsieur BUREAU Alain,  
Monsieur VAUCOURT Jérôme,  
Madame LAVERGNE-SICOT Carole,

Madame GERARD Muriel

Praticien Hospitalier  
Pharmacien d'officine  
Médecin généraliste –  
Allergologue  
Infirmière diplômée d'état  
Présidente d'EDUC-UEST



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2017-2018**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référent dotation sur projet (DSP)**

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

**Responsabilités**

**Filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

**Filière Industrie**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Pharma Plus ENSAIA**

Xavier BELLANGER

**Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

François DUPUIS

**ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

**PROFESSEURS EMERITES**

Chantal FINANCE

Jeffrey ATKINSON

Francine PAULUS

Jean-Claude BLOCK

Claude VIGNERON

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Monique ALBERT

Chantal FINANCE

Mariette BEAUD

Marie-Madeleine GALTEAU

François BONNEAUX

Thérèse GIRARD

Gérald CATAU

Michel JACQUE

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE

Jocelyne COLLOMB

Vincent LOPPINET

Bernard DANGIEN

Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique

Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

#### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

#### \*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes





# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

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

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**





« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



# Remerciements

## **À mon président et co-directeur de thèse**

Monsieur Stéphane GIBAUD,  
Docteur en pharmacie, praticien hospitalier, maître de conférences de pharmacie clinique  
Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter de présider cette thèse,  
Veuillez trouver ici l’expression de ma haute considération.

## **À mon directeur de thèse**

Monsieur Alain BUREAU,  
Docteur en pharmacie, praticien hospitalier,  
Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter de diriger cette thèse,  
Pour vos conseils et votre implication dans ce travail.  
Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude.

## **À mes juges,**

Monsieur Jérôme VAUCOURT,  
Docteur en pharmacie, pharmacien officinal,  
Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter de juger ce travail en toute impartialité,  
Pour vos conseils durant la finalisation de ce projet et votre expérience personnelle.  
Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

Madame Carole LAVERGNE-SICOT,  
Docteur en médecine, médecin généraliste-allergologue  
Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter de juger mon travail,  
D’y apporter vos expériences et connaissances professionnelles.  
Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

Madame Muriel GERARD,  
Infirmière diplômée d’état, présidente d’EDUC-OUEST,  
Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter de juger mon travail.  
Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.



À mes parents, Isabelle et François,  
Qui m'ont donné l'envie de faire ce métier, pour leur soutien tout au long de mes études ainsi que leurs conseils et accompagnements dans la pratique officinale.

À ma sœur Alix,  
Pour son soutien et ces moments passés et à venir.

À mes grands-parents maternels,  
Qui m'ont soutenu durant mes études, et pour leur savoir sur la pratique officinale.

À ma grand-mère paternelle, à mon oncle, pour leur soutien.

À Edith, pour toutes ces heures passées à réciter des leçons dans mon enfance sans lesquelles je n'en serai pas là.

À Morgane,  
Pour le bonheur, la joie et le soutien au quotidien.

À Pierre-Emmanuel,  
Binôme de chaque instant, puissions-nous nous voir encore dans le futur.

À mes amis d'enfance, Julien, Julien et Robin, pour tous ces moments de détente et de rire, passés et à venir.

À Yvo, Franck et David, pour votre soutien et tout le reste.

À Camille, pour ce soutien mutuel à l'internat du CHOV.

À Mme Béatrice SOSSON et son équipe officinale,  
Pour l'accompagnement durant mes stages professionnalisants et pour m'avoir formé de la meilleure façon qu'il soit.

À Alexandre, Anaïs, Cyrielle, Dorian, Hugo, Jérôme, Julie, Julien, Marie-Eugénie, Marine, Nina, Ninon, Roch, Romain,  
Pour tous les moments partagés pendant ces années.

À tous mes autres camarades de faculté de Nancy (et d'ailleurs), et mes amis que je n'ai pas cités,  
Pour les moments partagés.

À la mémoire de ma grand-mère maternelle.





## Table des matières

<b>Table des figures</b> .....	<b>3</b>
<b>Table des tableaux</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>I. Introduction</b> .....	<b>7</b>
<b>II. L'éducation thérapeutique du patient</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Définition</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Observance, compliance ou adhésion thérapeutique ?</b> .....	<b>11</b>
a. L'observance .....	11
b. La compliance .....	11
c. L'adhésion .....	11
d. En définitive.....	12
<b>3. Le cadre légal de l'ETP pour le pharmacien</b> .....	<b>12</b>
<b>4. La séance d'ETP, selon la HAS</b> .....	<b>13</b>
a. La séance collective.....	14
b. Les critères de qualité d'une ETP.....	14
<b>5. La place du pharmacien dans l'ETP</b> .....	<b>15</b>
<b>III. La coagulation</b> .....	<b>17</b>
<b>1. Les mécanismes de la coagulation</b> .....	<b>17</b>
a. Les facteurs de la coagulation.....	17
b. La cascade de coagulation.....	19
<b>IV. Les médicaments de la coagulation</b> .....	<b>21</b>
<b>1. Les héparines</b> .....	<b>21</b>
a. Les héparines non fractionnées (HNF) .....	21
b. Les héparines bas poids moléculaire (HBPM).....	22
c. L'antidote : la protamine.....	23
d. Les effets indésirables .....	23
<b>2. Les antagonistes Xa</b> .....	<b>24</b>
a. Les anti Xa d'action indirecte .....	25
b. Les anti Xa d'action directe.....	25
<b>3. Les antagonistes IIa</b> .....	<b>26</b>
a. Dabigatran étexilate.....	26

<b>V. Les antagonistes de la vitamine K (AVK)</b> .....	<b>27</b>
1. Etat des lieux des AVK.....	27
2. La vitamine K.....	28
3. Les antagonistes de la vitamine K.....	29
a. Mécanisme d'action.....	29
b. Présentation des AVK.....	30
4. La place des AVK dans la thérapeutique .....	35
<b>VI. Mise en place de l'éducation thérapeutique du patient et bilan de l'année 2017</b> .....	<b>39</b>
1. Le commencement.....	39
2. Le projet éducation thérapeutique patient .....	39
a. La mise en place des ateliers de l'éducation thérapeutique .....	41
3. Bilan de l'année 2017 et interprétation des résultats des questionnaires « ce que je sais ».....	50
a. Bilan de l'année 2017 .....	50
4. Bilan de la mise en place .....	52
a. Bilan du questionnaire avant/après sur l'année 2017.....	52
b. Bilan d'activité sur l'année 2017.....	53
c. Conclusion de la partie bilan .....	53
<b>VII. Conclusion générale</b> .....	<b>55</b>
<b>VIII. Bibliographie</b> .....	<b>57</b>
<b>IX. Annexes</b> .....	<b>61</b>
1. Annexe 1 : Thésaurus des interactions médicamenteuses avec les AVK [30] .....	61
2. Annexe 2 : Carte de jeu de la séance 1 :.....	67
3. Annexe 3 : Mode expérimental du test de coagulation .....	93
4. Annexe 4 : Bilan des acquis (issu de DxCare®).....	95
5. Annexe 5 : Questionnaire « ce que je sais » .....	97
6. Annexe 6 : Cible de l'atelier 3 .....	99

## Table des figures

Figure 1 : Les compétences d'autosoins selon l'HAS [2].....	9	
Figure 2 : Les compétences d'adaptation selon l'HAS [2].....	10	
Figure 3 : Schéma récapitulatif de l'hémostase [13].....	17	
Figure 4 : Le rôle du facteur tissulaire dans la cascade de coagulation [10].....	19	
Figure 5 : Action de la thrombine dans la boucle de coagulation [13].....	20	
Figure 6 : Cascade de coagulation in vivo [11].....	20	
Figure 7 : Mode d'action de l'HNF [12].....	22	
Figure 8 : Mode d'action de l'HBPM [12].....	23	
Figure 9 : Evolution de la vente d'AVK vs NACO en France [21].....	27	
Figure 10 : Structure des différentes vitamines K [22].....	28	
Figure 11 : Cycle d'action de la vitamine K et mode d'action des AVK [12].....	30	
Figure 12 : Choux blanc recto	Figure 13 : Choux blanc verso.....	43
Figure 14 : Asperge recto	Figure 15 : Asperge verso.....	43
Figure 16 : Riz blanc recto	Figure 17 : Riz blanc verso.....	43
Figure 18 : Regarder la télévision recto	Figure 19 : Regarder la télévision verso.....	44
Figure 20 : Rasage recto	Figure 21 : Rasage verso.....	44
Figure 22 : Test de coagulation.....		46
Figure 23 : Paniers et boites.....		47
Figure 24 : INR cible.....		49

## Table des tableaux

Tableau I : Les facteurs de la coagulation [15].....	18
Tableau II : Indication des différents NACO sur le marché en France en 2018 [18,19,33-38].....	36



## Liste des abréviations

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANSM : Agence Nationale de la Santé et du Médicament  
aPPT : « *activated partial thrombiplastin time* »  
AVK : Antagoniste de la vitamine K  
AOD : Anticoagulants oraux directs  
CHOV : Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien  
DP : Dossier pharmaceutique  
DPC : Développement professionnel continu  
EI : Effet indésirable  
EIG : Effet indésirable grave  
EP : Embolie pulmonaire  
ETP : Education thérapeutique du patient  
FA : Fibrillation atrial  
FANC : Fibrillation atrial non valvulaire  
FT : Facteur tissulaire  
GLA : Acide gamma-carboxy-glutamique  
GLU : Acide glutamique  
HAS : Haute autorité de santé  
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire  
HNF : Héparine non fractionné  
HPST : Hôpital patient santé territoire  
IC : Insuffisance cardiaque  
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion  
IdM : Infarctus du myocarde  
IgG : immunoglobuline G  
INR : « *International normalized ratio* »  
IR : Insuffisance rénale  
ISI : « *International Senitivity Index* »  
KH2 : Vitamine K réduite  
KO : Vitamine K epoxyde  
MTE : Marge thérapeutique étroite  
MTEV : Maladies thrombo embolique veineuse  
NACO : Nouveaux anticoagulants oraux  
NPH : « *neutral protamine Hagedorm* »  
OMS : Organisation mondial de la santé  
PO : *Per Os*  
PUI : Pharmacie à usage intérieur  
RCP : Résumé caractéristique produit  
SSR : Soins de suite et de réadaptation  
TCA : Temps de céphaline activée  
TP : Taux de prothrombine  
TPIH : Thombocytopénie induite par les héparines  
TQ : Temps de Quick  
TVP : Thrombose veineuse profonde  
UE : Unité d'enseignement  
VKOR : Vitamine K epoxyde réductase



## I. Introduction

Les médicaments anticoagulants apparaissent sur la liste des « *Never events* », aussi connus en France sous le nom « Événements qui ne devraient jamais arriver », dressée par l'Agence Nationale de la Santé et du Médicament (ANSM) le 14 février 2012. Leurs survenues sont diminuées si les mesures d'éducation (dans notre cas) des patients sont mises en place dès l'initiation du traitement ainsi qu'une vérification régulière des connaissances des patients.

En effet, si le fait d'empêcher la formation de caillot de coagulation dans certaines pathologies est bénéfique pour le patient, le risque est de favoriser les hémorragies en cas de surdosage ou au contraire, de ne pas être suffisamment efficace en cas de sous-dosage. Il est donc nécessaire que le patient soit conscient des risques liés à son traitement et soit aussi capable de réagir en cas d'anomalie. Pour ce faire, une éducation ainsi qu'une vérification de ses connaissances par rapport à son traitement s'avère nécessaire.

De part sa connaissance des différents médicaments et de leurs mécanismes d'action sur les différentes composantes de l'organisme, il est concevable et compréhensible que le pharmacien soit amené à réaliser des éducations thérapeutiques patients dans la pratique. De plus, par son exercice officinal, il est l'un des professionnels de santé le plus accessible pour le patient, permettant un apport d'information et un soutien au patient (d'autant plus s'il s'agit de sa pharmacie habituelle). Il est aussi celui qui a le plus accès à l'historique (personnel et médicamenteux) du patient sous réserve de la création d'un DP (dossier pharmaceutique) et de la carte vitale de celui-ci. Médecins et pharmaciens ont donc des rôles complémentaires dans la démarche d'information et de mise en garde sur les règles de bon usage des médicaments et en particulier ceux à risque comme les antagonistes de la vitamine K.

Ce travail peut être découpé en trois grandes parties. La première sert à définir le contexte de mon sujet d'étude, avec des rappels sur l'éducation thérapeutique du patient tel que défini par l'HAS ainsi que les antagonistes de la vitamine K. La seconde partie s'axe sur le mécanisme de la coagulation et les médicaments anticoagulants. La dernière partie, quant à elle, est consacrée au programme d'ETP que nous avons développé pour l'hôpital et au premier bilan fin 2017.

Dans nos ateliers d'éducation, nous ne traiterons pas de l'ensemble des anticoagulants disponibles en médecine (héparines, nouveaux anticoagulants oraux, antagonistes de la vitamine K), mais seulement de ceux qui ont fait l'objet de la mise en place de l'éducation thérapeutique au Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien site de Vittel, à savoir les AVK.

Enfin, la conclusion fera le lien entre la pratique hospitalière et officinale en précisant le rôle du pharmacien dans le suivi du patient traité par AVK.





## II. L'éducation thérapeutique du patient

### 1. Définition

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a pour objet d'améliorer et/ou de maintenir la qualité de vie d'un patient, atteint d'une maladie chronique, via l'acquisition de compétences spécifiques, relatives à lui-même (et/ou à ses proches) et à cette maladie [1–3].

L'ETP s'inscrit dans la prise en charge et la continuité des soins du patient, afin de rendre celui-ci conscient et informé sur sa maladie, mais aussi sur les différents aspects organisationnels inhérents à la maladie et à la santé en général [1–3]. Elle porte aussi bien sur la maladie en elle-même que sur les traitements qui lui sont associés, afin de permettre au patient une propre prise en charge dans la gestion de sa maladie [1–3].

Il convient de rappeler que toute information ou conseil donné par un professionnel de santé, de façon orale ou écrite, ne peut pas être assimilé à une éducation thérapeutique du patient.

Les compétences spécifiques devront être acquises durant l'éducation thérapeutique du patient et se distinguent en deux catégories : les compétences d'autosoins et les compétences d'adaptation.

Les compétences d'autosoins correspondent majoritairement à la « survie » du patient, et, comme pour l'éducation thérapeutique, doivent être adaptées aux besoins et attentes du patient, par exemple : adapter une dose, prévenir des complications, modifier son mode de vie, etc., comme l'indique la « Figure 1 » ci-dessous [2].

#### Les compétences d'autosoins

- Soulager les symptômes.
- Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure.
- Adapter des doses de médicaments, initier un autotraitement.
- Réaliser des gestes techniques et des soins.
- Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.).
- Prévenir des complications évitables.
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

Figure 1 : Les compétences d'autosoins selon l'HAS [2]

Les compétences d'adaptation s'axent plus sur l'aspect psychosocial du patient, c'est-à-dire être capable de vivre dans son environnement et de modifier celui-ci en fonction des besoins de la maladie et/ou du patient, par exemple : se connaître soi-même, fixer des buts à atteindre, s'observer, s'évaluer, etc., comme l'indique la « Figure 2 » ci-dessous [2].

### **Les compétences d'adaptation**

- ▶ Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
- ▶ Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- ▶ Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
- ▶ Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.
- ▶ Prendre des décisions et résoudre un problème.
- ▶ Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
- ▶ S'observer, s'évaluer et se renforcer.

**Figure 2 : Les compétences d'adaptation selon l'HAS [2]**

Cependant, l'ETP ne peut pas être proposée à n'importe quel moment. En effet, il est nécessaire de la proposer dans un laps de temps proche de l'annonce de la maladie, sans pour autant le faire dans la précipitation (il est nécessaire de dépasser le stade de déni de la maladie qui peut s'instaurer lors de l'annonce de la maladie, en fonction de la gravité de celle-ci) [2].

Elle peut aussi être proposée à ses proches et/ou aux aidants naturels, dans le cas où ceux-ci veulent participer à la prise en charge du patient avec lui et si le patient en exprime le souhait (si le patient s'y oppose, il n'est pas possible de les inclure dans le programme) [2].

Il conviendra aussi d'adapter l'ETP au patient, en prenant en compte ses capacités de compréhension, la présence ou non de handicap, etc., afin de lui proposer une ETP la plus adaptée à ses besoins [2].

Dans la prise en charge du patient pour les ETP, les professionnels de santé peuvent intervenir à différents niveaux, ce qui implique une transmission d'informations entre les différents membres de l'équipe pluridisciplinaire prenant en charge le patient :

- Informer de l'existence d'une ETP pour la maladie chronique relative au patient (et le cas échéant, la lui proposer),
- Réaliser une ETP avec l'accord de celui-ci,
- Discuter du vécu et de la gestion de la maladie avec le patient, du maintien et de l'actualisation (si besoin) des compétences acquises, et apporter un soutien psychologique et motivationnel au cours de la prise en charge de la maladie [3].

## 2. Observance, compliance ou adhésion thérapeutique ?

Dans le langage commun, on utilise à tort observance, compliance et adhésion quand on parle d'ETP, sans faire de distinction entre ces trois termes. Or, il existe une réelle différence de définition entre ces trois mots, qu'il est nécessaire de connaître afin d'éviter les confusions [4].

### a. L'observance

Ce terme nous provient directement du mot anglo-saxon « *compliance* », et elle se définit selon la définition anglaise, à savoir, le fait de suivre à la lettre la prescription du médecin (médicament, régime particulier, activité physique, mais aussi la prise régulière de rendez-vous chez le médecin, etc.) [4]. On a donc à faire ici à ce qui est mesurable dans l'ensemble des soins. On l'évalue selon deux méthodes : directe et indirecte.

La méthode directe relève des marqueurs spécifiquement disponibles pour le traitement ainsi que le dosage de ceux-ci dans le plasma [4].

La méthode indirecte, quant à elle, relève de la déclaration (et donc de la bonne foi) des patients, via des questionnaires [4].

De plus en plus, les analyses utilisent de façon concomitante les méthodes directes et indirectes. La raison étant double : pallier aux différences individuelles et dissocier la réalité du patient et/ou du professionnel de santé [4].

### b. La compliance

Elle sert, souvent à tort, de définition pour l'observance. Or, ce terme a une connotation de conformité et de soumission à la prescription médicale (« *to comply with* »), ce qui rend réducteur le concept d'observance en le réduisant à une dichotomie (observant/non observant) [4].

Les scientifiques dénoncent cet amalgame fait entre la définition française et anglaise, qui risque de voir le patient assimilé à son comportement sans prendre en compte les facteurs inhérents à ce comportement [4].

### c. L'adhésion

Il s'agit plus d'un processus propre au patient faisant référence à ses attitudes et motivations dans le suivi de son traitement [4].

Elle se définit à la fois par son caractère social et médical, puisqu'elle considère que le patient fait partie de son traitement : il est nécessaire que celui-ci « adhère » plutôt qu'il se « soumette » à son traitement [4].

Dans sa mesure entre en compte les facteurs motivationnels et psychosociaux du patient vis-à-vis de son traitement et de sa maladie [4].

#### **d. En définitive**

De manière générale, la définition de l'observance ne prend que rarement en compte le contexte [4]. Or, le contexte joue un rôle majeur dans l'observance. En effet, lors d'une hospitalisation, le patient se trouve observant, alors qu'une fois sorti, rien ne garantit qu'il le sera toujours [4]. Il existe aussi ce que les psychologues appellent les « vacances thérapeutiques », phénomène correspondant à l'arrêt de la prise de traitement par un patient (majoritairement chronique) lors de ses vacances, montrant d'autant plus l'impact du contexte sur l'observance [4].

Il est donc nécessaire, dans le cadre de l'analyse, de prendre en compte à la fois la dimension « observance » et la dimension « adhésion », sans quoi, si l'on prend l'une ou l'autre séparément, l'analyse serait incomplète dans la compréhension du patient [4].

Il semblerait que, pour pallier à la difficulté de l'observance, l'éducation du patient se révèle être un aspect indispensable [4]. Elle permet à celui-ci d'adopter des attitudes favorables vis-à-vis de la maladie et du traitement associé [4]. Il faut aussi que les professionnels de santé s'interrogent et comprennent les raisons d'abandon des soins par le patient [4].

### **3. Le cadre légal de l'ETP pour le pharmacien**

On parle d'ETP depuis la fin du 20<sup>e</sup> siècle, via l'organisation mondiale de la santé (OMS), cependant, ce n'est que depuis la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire de 2009 (HPST) que l'ETP fait partie des « missions » du pharmacien officinal [5,6].

Pour ce faire, les pharmaciens diplômés peuvent suivre une formation complémentaire. Depuis 2010, l'enseignement de l'ETP fait partie intégrante du programme des étudiants en pharmacie, et est présent dans le tronc commun, assurant donc un apprentissage de l'ETP. Cet enseignement obligatoire de quarante heures est divisé en deux unités d'enseignement (UE) de vingt heures chacune (vingt heures de formation théorique et vingt heures de mise en pratique), permettant d'acquérir la base des compétences nécessaires à la pratique de l'ETP et l'obtention de l' « *attestation de formation* ».

En ce qui concerne les pharmaciens déjà diplômés, la formation en ETP s'inscrit dans le développement professionnel continu (DPC), formation d'une quarantaine d'heures pour les officinaux (suivi de deux stages de deux demi-journées au sein de services réalisant des ETP, suivi de la rédaction d'un mémoire pour les praticiens hospitaliers).

Cependant, bien que l'ETP soit inscrit dans les missions du pharmacien, celui-ci ne peut, à l'heure actuelle, réaliser que des entretiens sur deux traitements spécifiques, correspondant à deux avenants de la convention nationale pharmaceutique. Ils se définissent comme « l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient », selon l'assurance maladie, et d'accompagner le patient

dans son traitement (pour s'assurer d'une bonne compréhension, adhésion et appropriation) [7].

L'avenant n°1, dont la mise en exercice date du 28/06/2013, permet la réalisation d'un accompagnement des patients suivant un traitement par AVK, d'une durée prédictive de plus de six mois (assimilé à un patient chronique) [8].

L'avenant n°4, qui est entré en vigueur le 03/12/2014, permet de réaliser des entretiens sur l'asthme et ses traitements (pour le patient ayant une durée prédictive de prise de traitement de six mois minimum) [9].

Le pharmacien d'officine peut donc réaliser une ETP selon la législation. Cependant, dans la pratique, seul l'entretien avec les patients asthmatique et les patients sous AVK est possible. Peut-être verrons-nous (dans un futur proche) des avenants permettant l'accompagnement des patients ayant d'autres pathologies chroniques tel que l'hypercholestérolémie ou le diabète.

#### **4. La séance d'ETP, selon la HAS**

L'ETP comprend quatre grands axes : un diagnostic éducatif, permettant de définir, avec le patient, un programme personnalisé en fonction de ses besoins et attentes [1]. Il s'en suit la planification des séances, qu'elles soient seules, en groupe ou en alternance [1]. À la suite de la séance, on réalise une évaluation des compétences acquises (ou non) [1].

Il s'agit d'une démarche continue avec une adaptation permanente (en fonction de la maladie, de son évolution, du ressenti du patient). La présentation et la proposition de l'ETP se font via un entretien, afin de permettre la prise de décision par le patient, suite à l'annonce du diagnostic [1].

Afin de réaliser la séance dans la norme, il est nécessaire de prendre quelques dispositions :

- Identifier les besoins personnels du patient, via un diagnostic éducatif
- Formuler, avec le patient, les compétences à acquérir
- Sélectionner le contenu proposé lors des séances
- Evaluer des compétences acquises suite à la séance d'ETP [1].

On dénombre trois ETP distinctes :

- Initiale
- De renforcement
- De reprise

D'après la HAS (2007), l'état actuel des connaissances sur la mise en œuvre des séances d'ETP ne définit pas de cadre précis en ce qui concerne les séances. En effet, il n'y a pas de bénéfice escompté en séance individuelle par rapport à des séances collectives [1]. De plus, la fréquence, la durée et la taille idéale des séances ne sont pas indiquées [1].

Dans le cadre de ce travail, nous aborderons seulement les séances collectives.

### **a. La séance collective**

Comme l'indique son nom, elle met en présence plusieurs patients en même temps, permettant une optimisation des ressources et du personnel en présence.

Elle a l'avantage de permettre un partage d'expériences, de vécu et de ressenti des patients entre eux vis-à-vis de la maladie et du traitement (donnant un aspect convivial à ces séances, permettant aussi une rupture de l'isolement et augmentant la réceptivité des patients) [1].

Pour la définir comme étant collective, bien que l'HAS ne détermine pas le nombre idéal, il est nécessaire d'avoir au minimum trois personnes (habituellement, on observe une taille de huit-dix patients dans le cadre des séances collectives, modulable en fonction des séances) [1].

Le nombre de participants doit, cependant, rester en adéquation avec la prise de connaissance de chaque patient.

Il est nécessaire de dégager une durée suffisante pour les séances pour permettre le développement et l'acquisition des compétences à acquérir, tout en étant adapté au public ciblé (en règle générale, quarante-cinq minutes environ) [1].

Le rythme des séances est ponctué en trois points :

- l'avant séance, permettant la présentation des participants, la préparation de la séance (mise en place de la salle/des outils, etc.)
- La séance en elle-même : présentation des objectifs, déroulement de la séance, évaluation des acquis durant celle-ci.
- L'après-séance, visant à analyser, de façon critique, la séance en vue de l'améliorer [1].

### **b. Les critères de qualité d'une ETP**

Pour une ETP de qualité, les recommandations de l'HAS suggèrent que :

- Elle doit être centrée sur le patient,
- Scientifiquement fondée et s'améliorer grâce au retour d'expérience,
- Elle fait partie intégrante des soins du patient,
- Elle est en relation directe avec la vie quotidienne du patient,
- Elle s'adapte à l'évolution de la maladie, du mode de vie du patient,
- Elle est réalisée par des professionnels formés à l'ETP,
- Elle est réalisée suite à une évaluation subjective et objective des besoins,
- Elle permet d'impliquer l'entourage du patient (si celui-ci est d'accord),
- Elle respecte les préférences du patient,
- Elle est interdisciplinaire,
- Elle est évaluée sur le programme et le déroulement de celui-ci [1].

## **5. La place du pharmacien dans l'ETP**

Au cours de sa formation, le pharmacien est amené à voir, à la fois la physiologie humaine dite normal, la physiopathologie (des maladies) (dans une moindre mesure que nos confrères médecins), les traitements et les mécanismes d'actions relatifs et inhérents à ces traitements. Cette transversalité de connaissances nous permet donc, à mon sens, d'acquérir un bagage d'informations scientifiques nécessaires à la réalisation des différents ateliers d'ETP qui nous sont proposés.

De part sa transversalité de connaissances, couvrant la physiologie, la physiopathologie et le mode d'action des médicaments, le pharmacien peut assurer aux patients une bonne compréhension de leur maladie, mais aussi du mode d'action du traitement sur celle-ci.

Il est donc possible d'affirmer, que le pharmacien, grâce à son parcours universitaire pluridisciplinaire, se présente comme un allié indispensable des autres professionnels de santé dans l'accompagnement du patient chronique en ce qu'il concerne la compréhension de son traitement et de sa maladie.

Comme nous le savons, il est tout aussi important de nous assurer que le patient prenne correctement ses traitements. La maladie chronique pouvant être cliniquement asymptomatique, la lassitude de la prise médicamenteuse peut s'installer.

Le pharmacien est le deuxième interlocuteur, après le médecin, pour les patients. Il est même parfois, le premier recours avant d'aller voir le médecin.

Dans le cadre de ce travail, le pharmacien est privilégié pour orienter le patient suite aux résultats d'INR, et pour assurer le suivi de son traitement. En effet, c'est le pharmacien qui expliquera l'intérêt du traitement dans la pathologie du patient, mais aussi l'intérêt de la prise de sang, et comment accepter et vivre au mieux avec sa maladie, ...





### III. La coagulation

#### 1. Les mécanismes de la coagulation

La coagulation fait partie du processus de l'hémostase. Le rôle physiologique de l'hémostase est d'assurer le maintien de la fluidité sanguine à l'intérieur des vaisseaux (donc d'empêcher la formation de thrombose et d'arrêter les hémorragies) [10–12]. Cette hémostase est couramment décrite en trois temps distincts, bien que ceux-ci agissent quasiment simultanément [10–12]. Dans un premier temps, se met en place « l'hémostase primaire » qui met en jeu les thrombocytes (les plaquettes) aboutissant à la formation d'un « clou plaquettaire » ou « thrombus blanc » (par la présence majoritaire de thrombocytes) [10–12]. Dans un second temps, la coagulation à proprement parler se met en place. Des facteurs de coagulation en cascade sont impliqués pour former un « thrombus rouge » (à prédominance d'hématies ou globules rouges) ou un caillot formé par la fibrine [10–12]. La fibrinolyse est la troisième phase. Elle a un rôle de dégradation et empêche l'expansion du caillot formé une fois le vaisseau cicatrisé [10–12]. La « Figure 3 » ci-dessous montre de façon schématique ces trois phases.

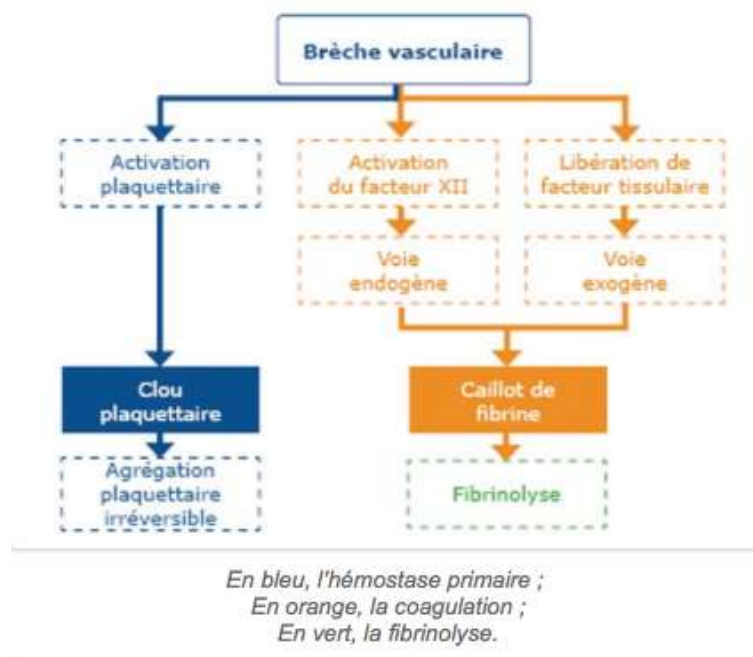


Figure 3 : Schéma récapitulatif de l'hémostase [13]

#### a. Les facteurs de la coagulation

Il s'agit, pour la plupart, de protéines plasmatiques dont la synthèse est réalisée par le foie. On distingue ces facteurs selon trois grands groupes, à savoir les facteurs vitamines K dépendants, les cofacteurs et les facteurs de contact [10,13]. Ils sont listés dans leur intégralité dans le « Tableau I » présent sur la page suivante.

Les facteurs vitamine K dépendants, comme l'indique leur dénomination, sont des facteurs nécessitant la présence de vitamine K pour être synthétisés par le foie [10,14]. Sont concernés par cette dénomination le facteur II (ou FII ou prothrombine), le facteur VII (ou FVII), le facteur IX (ou FIX) et le facteur X (ou FX) [10,14].

Les cofacteurs ne présentent pas d'activité enzymatique à proprement parler : ce sont des catalyseurs de réaction enzymatique (d'où leur nom de cofacteur). Cependant, ils nécessitent la présence de thrombine pour être actifs. Il s'agit ici du facteur V (ou FV) et du facteur VIII (ou FVIII) et présentent comme particularité de ne pas être présent dans le sérum [10,14].

Les facteurs de contacts, quant à eux, sont issus de la synthèse hépatique et correspondent au facteur XI (ou FXI) et au facteur XII (ou FXII). Ils sont appelés facteurs de contacts, car ils nécessitent un contact avec une surface dite mouillable pour être activés (*in vitro*) [10,14].

**Tableau I : Les facteurs de la coagulation [15]**

	<b>Dénomination</b>	<b>Lieu de synthèse</b>	<b>Demi-vie (en heures)</b>
<b>Facteurs</b>			
I	Fibrinogène	Foie	100-150
II	Prothrombine	Foie + vitamine K	50-120
V	Proaccélérine	Foie	12-36
VII	Proconvertine	Foie + vitamine K	4-6
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-16
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie + vitamine K	24
X	Facteur Stuart	Foie + vitamine K	36-48
XI	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	40-80
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	150-300

Tous ces facteurs sont présents sous leur forme zymogène (ou pro-enzymatique ou inactive), nécessitant d'être activés par une réaction enzymatique, modulée par la fixation sur des plaquettes activées [10,15]. Cette réaction enzymatique donne lieu à un clivage de ces protéines, aboutissant à la formation de deux fragments, l'un étant inactif et l'autre présentant le site catalytique pour la réaction suivante : l'activation des zymogènes se déroule en cascade [10,15].

## b. La cascade de coagulation

Le point de départ de cette cascade a pour origine une protéine membranaire, connue sous le nom de « facteur tissulaire » (ou FT). Cette protéine doit être exprimée par des cellules de l'organisme afin de débiter la coagulation. Certaines cellules ne vont alors l'exprimer que lorsqu'elles seront activées, car ces cellules sont en contact constant avec le flux sanguin, tel que les monocytes et les cellules endothéliales [10,11]. Contrairement à celles-ci, les myocytes (des vaisseaux), cellules du mésenchyme et les fibroblastes l'expriment de manière constante, car elles ne sont en contact du flux sanguin que lors d'une rupture vasculaire [10,11]. Une fois qu'il est en présence du flux sanguin, le FT va se fixer avec le FVII circulant (actif ou non, car on admet la présence basale du FVIIa en quantité infime) [10,11]. Le FVIIa basal réalise un clivage du complexe FT-FVII présent et vient prendre la place du FVII, donnant le complexe FT-FVIIa. La quantité de FT en présence va déterminer la voie d'activation de la cascade et donc la suite de celle-ci. Ainsi, si la quantité de FT est faible, la cascade s'axera sur l'activation du FIX, alors que si la quantité de FT est importante, elle s'axera sur l'activation du FX [10,11], comme le montre la « figure 4 » ci-après.

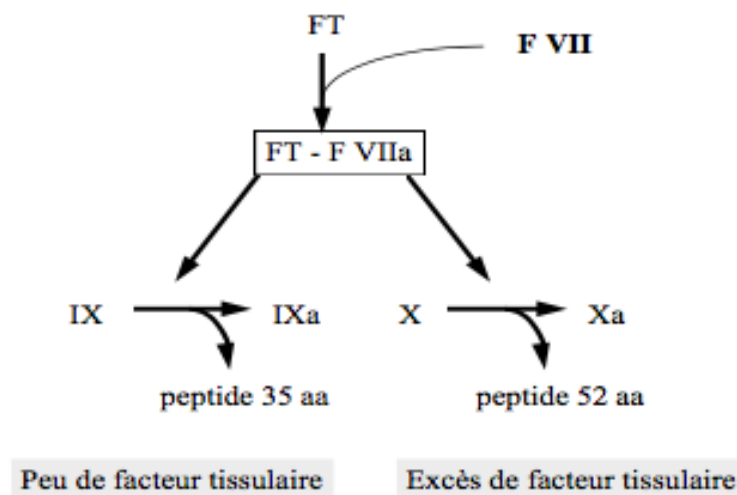


Figure 4 : Le rôle du facteur tissulaire dans la cascade de coagulation [10]

De cette action découle la première voie d'activation de la coagulation, en cascade réactionnelle, permettant la synthèse de la thrombine. Pour ce faire, il y a formation du complexe appelé « prothrombinase », correspondant à la complexation du FXa-FVa en présence de calcium et de phospholipides cellulaires [10,11]. Ce complexe permet donc l'activation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) [10,11]. La « figure 5 » ci-après explique ceci.

À ce stade, la thrombine présente deux intérêts : elle a pour substrat privilégié le fibrinogène, protéine soluble, qui sous son action devient de la fibrine, protéine insoluble [10,11]. Elle est aussi son propre catalyseur : dès la présence de thrombine, il y a une activation des cofacteurs

VIII en facteur VIII activé (FVIIIa) et V en facteur V activé (FVa), ainsi qu'une activation du facteur de contact XI (en FXIa) [10,11].

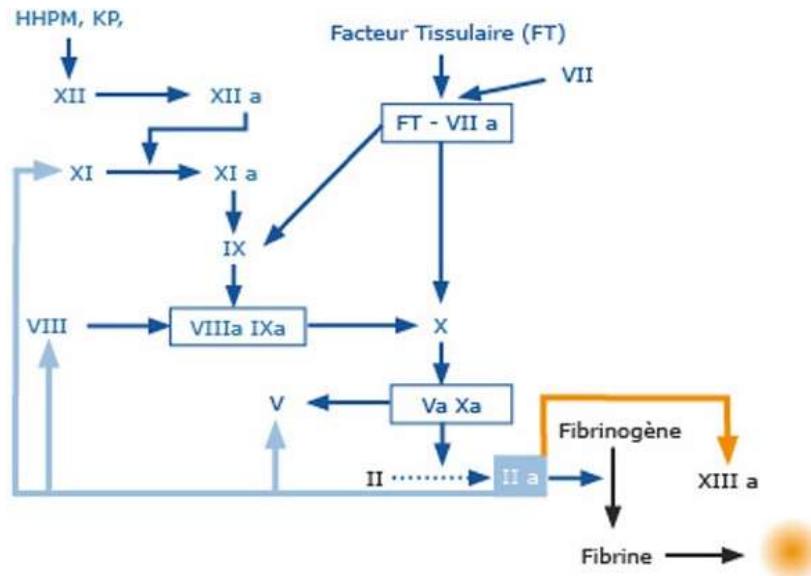


Figure 5 : Action de la thrombine dans la boucle de coagulation [13]

À ce moment, nous arrivons dans ce qui est appelé la « voie d'amplification et de propagation » : le facteur de contact activé XIa va permettre le passage du facteur IX (FIX) en FIXa. Une fois ce dernier activé, il formera un complexe activateur appelé « *tenase* », en présence du cofacteur VIIIa (ainsi que des phospholipides et du calcium) visant à activer le facteur X (FXa) et permettant ainsi une amplification de la coagulation [10,11]. La « Figure 6 », ci-après, reprend la cascade complète de formation du caillot.

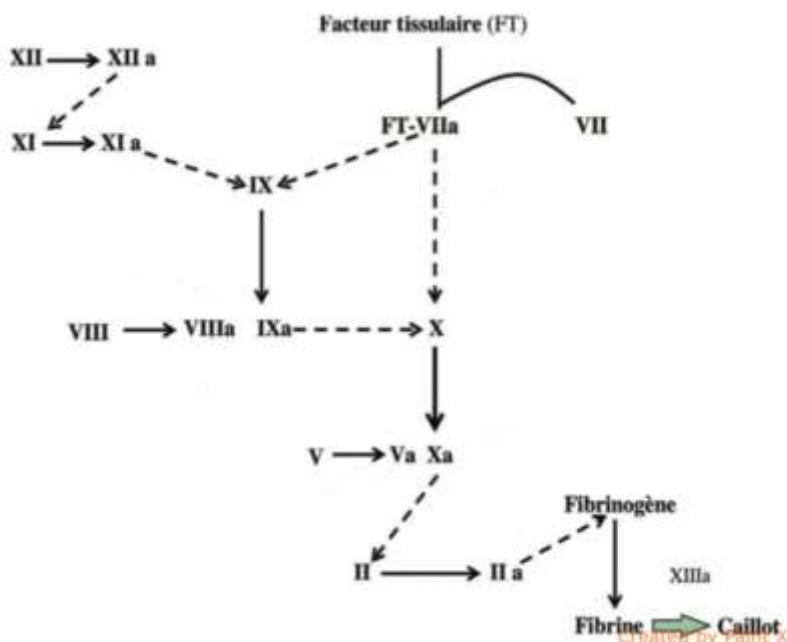


Figure 6 : Cascade de coagulation *in vivo* [11]

## IV. Les médicaments de la coagulation

Dans ce chapitre, nous allons parler des différents médicaments agissant sur la coagulation, sans évoquer les antagonistes de la vitamine K, qui seront développés dans le chapitre suivant.

### 1. Les héparines

Elles sont présentées sous deux formes : les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), selon leur « longueur de chaîne polysaccharidique », et dont les propriétés présentent des différences, non pas au niveau de leur mode d'action, mais de leur site d'action (cf : *infra*).

#### a. Les héparines non fractionnées (HNF)

D'origine animale, elles sont isolées dans le foie de façon historique. En effet, les formes actuellement disponibles sur le marché sont essentiellement obtenues via la muqueuse intestinale de porc ou à partir de tissu pulmonaire de bœuf [12].

Elles présentent naturellement une affinité pour l'antithrombine et la thrombine, via des séquences saccharidiques spécifiques. De cette affinité résulte l'action anticoagulante des héparines. Cette action est indirecte puisqu'elle résulte de l'activation de l'antithrombine, ce qui permet à celle-ci d'être environ 1000 fois plus prompt à agir sur IIa et Xa [12] :

- La liaison de l'héparine avec l'antithrombine change la configuration du récepteur sur l'antithrombine, le rendant apte à réaliser la liaison avec le facteur Xa et IIa
  - L'inactivation du facteur Xa se fait en présence de l'antithrombine activée seulement
  - L'inactivation du facteur IIa présente une subtilité, en effet il faut que la chaîne polysaccharidique de l'héparine présente une longueur suffisante pour « bloquer » la thrombine (soit une chaîne de plus de dix-huit unités d'héparines) [12].
- De ce fait, il est estimé que, pour les HNF, le ratio d'inactivation Xa-IIa est de 1-1 [12].

La « Figure 7 » ci-après résume et schématise ce mode d'action.

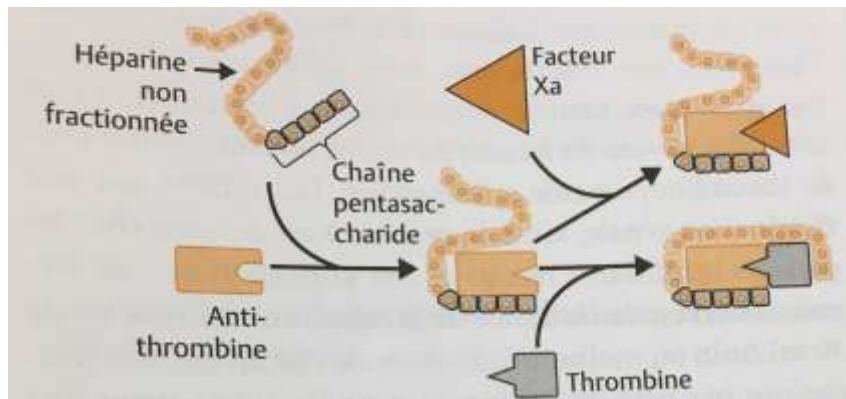


Figure 7 : Mode d'action de l'HNF [12]

Afin de surveiller son action, le TCA (temps de céphaline activée) ou encore aPPT (« *activated partial thromboplastin time* ») est le test de référence. Les valeurs normales d'un individu sans traitement se situant aux alentours de 20-40 secondes, il est recommandé d'observer un temps 1,5 à 2,5 fois supérieur à la normale après injection d'héparine, chiffres obtenus dans la majorité des cas (exception en cas de très haute dose où la valeur se trouve incalculable) [12].

Les références sur le marché français :

- L'héparinate de sodium (Héparine sodique<sup>®</sup>)
- L'héparinate de calcium (Calciparine<sup>®</sup>)

### b. Les héparines bas poids moléculaire (HBPM)

Elles dérivent directement des HNF via dépolymérisation. Leur poids moléculaire est le tiers de celui des HNF. Ceci induit donc une diminution de l'activité anti IIa, puisque seulement 50 % des HBPM présentent une chaîne de plus de dix-huit polysaccharides [12].

Cinq HBPM sont commercialisées en France, les quatre premières en ville, la cinquième est réservée à un usage hospitalier :

- La dalteparine sodique (Fragmine<sup>®</sup>)
- L'enoxaparine sodique (Lovenox<sup>®</sup>)
- La nadroparine calcique (Fraxiparin<sup>®</sup> ou Fraxodi<sup>®</sup>)
- La tinzaparine sodique (Innohep<sup>®</sup>)
- La danaparoïde (Orgaran<sup>®</sup>)

Leur mode d'action est le même que celui des HNF : elles activent l'antithrombine par liaison à celui-ci. Cependant, la dépolymérisation rend l'activité anti-Xa majoritaire (ratio Xa-IIa variant de 1,5:1 pour l'Innohep<sup>®</sup>, à 4:1 pour la Fragmine<sup>®</sup>) [12], comme le schématise la « figure 8 » présente sur la page suivante.

Leur action anticoagulante est plus prévisible (donc surveillance rare), leur élimination est exclusivement urinaire (dose indépendante), et leur demi-vie est plus longue (1-2 injections pour les HBPM par jour contre 2-3 pour HNF).

Il est cependant nécessaire de prendre en compte la clairance rénale du patient, en effet si le patient présente une insuffisance rénale (IR) (pour une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), il est préférable de passer sous HNF [12].

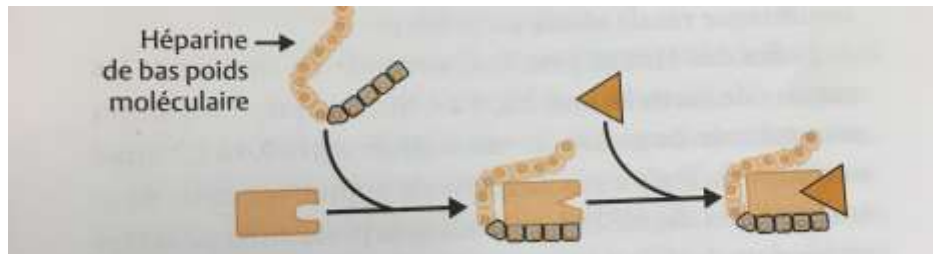


Figure 8 : Mode d'action de l'HBPM [12]

### c. L'antidote : la protamine

Il s'agit d'une molécule issue du sperme de saumon, et qui présente deux actions distinctes :

- elle permet le retard de l'absorption de l'insuline transcutanée,
- elle neutralise l'effet de l'héparine (de façon totale pour l'HNF, de façon partielle pour l'HBPM).

En règle générale, il faut une injection de 1 mg de protamine pour neutraliser 100 UI d'héparine.

Sa configuration présente deux sites d'action. Le premier permet la neutralisation héparinique. Le second présente des propriétés antiplaquettaires et profibrinolytiques à dose « normale » (et présente même une action anticoagulante à des doses importantes, induisant un risque de saignement majeur en cas de surdosage) [12].

Cependant, la protamine n'est pas sans risque d'utilisation. Il a été rapporté des risques d'urticaire, de bronchospasme, d'hypertension artérielle pulmonaire et hypotension artérielle systémique pouvant être gravissime [12]. La prévalence d'apparition de ces effets indésirables est d'autant plus importante que le sujet s'est vu exposé auparavant à la substance (ou si le patient est diabétique avec un traitement par insuline NPH : « *neutral protamine Hagedorm* ») [12].

### d. Les effets indésirables

Les effets indésirables sont nombreux, mais nous traiterons uniquement les plus importants : la thrombocytopenie induite par les héparines et le risque ostéoporotique.

### **a) Thrombocytopénie induite par les héparines**

C'est une complication potentiellement grave, car elle entraîne une hypercoagulation qui peut aboutir à une thrombose. On décrit une incidence pouvant aller jusqu'à 6,5 % des patients (en fonction de l'héparine choisie, de la durée du traitement, de la population et du sexe) [12].

On note aussi un développement d'anticorps (IgG) spécifiques au couple héparine-plaquette (induisant une activation des plaquettes, générant de la thrombine aboutissant à un thrombus) [12].

Cette thrombocytopénie risque d'autant plus de survenir que la chaîne héparinique est longue (donc augmentation des liaisons possibles), donnant une prévalence de survenue plus importante avec les HNF qu'avec les HBPM [16]. La thrombocytopénie apparaît dans les cinq à dix jours suivant l'initiation du traitement par héparine (recommandation de faire une surveillance quelques jours après l'initiation du traitement) [16].

D'un point de vue clinique, la thrombocytopénie se définit par :

- Un taux de plaquettes <150G/L et/ou une chute des plaquettes de 30-50% sous héparine, entre deux prises de sang successives
- Une résistance aux héparines et/ou une extension du thrombus
- L'apparition d'une thrombose (qu'elle soit veineuse ou artérielle)
- Une thrombose ou une thrombocytopénie peu de temps après l'arrêt de l'héparine [16].

### **b) Ostéoporose**

Le risque apparaît dès lors que la durée d'exposition aux héparines est supérieure à six mois. Ce cas de figure correspond à la femme enceinte, nécessitant un traitement anticoagulant au long court (car la warfarine présente un effet tératogène) [12].

Le mécanisme n'est pas forcément bien connu, mais il est supposé que, au long court, l'HNF diminue l'activité ostéoblastique (donc la construction de l'os) tout en augmentant l'activité ostéoclastique (destruction de l'os) [12]. En ce qui concerne les HBPM, seulement la partie ostéoblastique est diminuée [12].

## **2. Les antagonistes Xa**

Cette classe de médicament présente une action anti-Xa, provoquant une diminution de la formation du complexe FVa-FXa (complexe prothrombinase), ce qui bloque la formation de la thrombine (et de la fibrine).



## **a. Les anti Xa d'action indirecte**

### **a) Fondaparinux**

Le fondaparinux est un activateur sélectif de l'antithrombine III ayant une grande affinité pour le facteur Xa. C'est une molécule de 1728 Daltons, présentant une demi-vie de dix-sept heures, permettant une seule injection par jour. Ses indications sont le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) [12].

## **b. Les anti Xa d'action directe**

Ces molécules ont, contrairement au fondaparinux, la capacité de se lier directement au facteur Xa, de façon réversible et compétitive. Leur utilisation est en augmentation dans les préventions des complications thrombo-emboliques et des fibrillations atriales non-valvulaires. Dénommés NACO (nouveaux anticoagulants oraux) à leur mise sur le marché, ils sont présentés sous le nom d'AOD (anticoagulants oraux directs) à l'heure actuelle.

### **a) Rivaroxaban**

Il s'agit d'un inhibiteur direct, sélectif et réversible du facteur Xa, dont la prise se fait *Per Os* (PO). Il présente la capacité d'inhiber le facteur Xa libre, mais aussi le facteur déjà lié. Son affinité est 10 000 fois plus importante pour le facteur Xa que pour les autres facteurs [12].

Principalement métabolisé par les CYP 3A4 et 2J2, sa posologie est d'une prise par jour [12] (exception faite pour la prise en charge initiale des maladies thrombo-emboliques veineuses et des embolies pulmonaires, où la posologie est de deux fois 15 mg par jour les vingt-et-un premiers jours, puis une fois 20 mg par jour à partir du vingt deuxième jour, depuis fin mai 2018 un kit prêt à l'emploi est disponible) [17].

À noter qu'à l'heure actuelle, il n'est pas nécessaire de réaliser une surveillance des paramètres biologiques lors de la prise du traitement et qu'il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage.

### **b) Apixaban**

Nouveau venu sur le marché, il est un inhibiteur direct, sélectif et réversible du facteur Xa. Il possède la capacité d'inhiber le facteur Xa libre, mais aussi celui déjà lié (action sur le caillot déjà formé) [12,18,19].

Il présente un métabolisme hépatique principal via les CYP 3A4/5, avec des prises bi-journalières, à raison d'un comprimé matin et soir, pour l'ensemble des indications [18,19].

À l'heure actuelle, il n'est pas non plus nécessaire de réaliser un suivi biologique avec la prise de ce traitement, et il n'existe pas non plus d'antidote en cas de surdosage.

### 3. Les antagonistes IIa

Ils réalisent une liaison directe avec la thrombine, ce qui ne permet aucune interaction avec ses substrats.

Il existe la lepirudine (une hirudine recombinante), dont la liaison est irréversible avec les facteurs IIa, et qui se présente sous forme injectable [12].

Présentant une marge thérapeutique étroite, elle nécessite une surveillance accrue de son activité anticoagulante. Et, de part son élimination rénale, il est nécessaire d'adapter sa posologie en cas d'atteinte rénale du patient [12].

La lepirudine présente aussi une inhibition sur la thrombine déjà liée à la fibrine et son utilisation est possible en cas de thrombocytopénie induite par les héparines (TPIH) [12].

#### a. Dabigatran étexilate

Il s'agit d'une prodrogue, devenant active par hydrolyse après administration orale. Elle est indiquée dans le traitement et la prévention des complications thrombo-emboliques.

De part sa faible biodisponibilité (environ 6,5 %), il est nécessaire d'administrer une dose en deux prises par jour (dont la posologie est à adapter en fonction de l'âge du patient)

Aucun suivi biologique n'est effectué pour ce traitement [12].

Depuis février 2016, il existe un antidote en cas de surdosage : le Praxbind® (idarucizumab). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé, présentant une liaison spécifique avec le dabigatran. Son affinité est environ 300 fois supérieur à celle que présente le dabigatran pour la thrombine (facteur II). La liaison idarucizumab-dabigatran est rapide et présente une dégradation très lente, assurant une stabilité de ce complexe [20].

Il n'est disponible qu'en milieu hospitalier, et sert à traiter un surdosage en dabigatran. Il se présente sous forme de deux flacons de 2,5g/50mL chacun, devant être administrés en intraveineuse consécutive d'une dizaine de minutes ou en bolus, en prenant soin de rincer la tubulure avant et après avec du sérum physiologique. Il se conserve entre +2 et +4 °C et à l'abri de la lumière pendant 30 mois (48 heures s'il est protégé de la lumière et 6 heures s'il y est exposé, à température ambiante, sous réserve qu'il reste fermé, car il ne contient pas de conservateur) [20]. À noter, la présence de sorbitol dans les excipients, nécessitant une surveillance (jusqu'à 24 heures après) pour les patients présentant une intolérance au fructose [20].

## V. Les antagonistes de la vitamine K (AVK)

### 1. Etat des lieux des AVK

Les AVK font partie de la grande famille des anticoagulants. Dans cette partie, nous aborderons leur mécanisme d'action, leurs indications et contre-indications.

Les AVK (comme les autres anticoagulants) ont une place très importante dans l'arsenal thérapeutique, car ils représentent une des classes majeures dans le traitement et la prévention des maladies thrombo-emboliques. Ils sont utilisés depuis les années 1940, années de leur découverte, faisant suite à l'utilisation des héparines [21].

De par leur mécanisme d'action, antagonisant la vitamine K, ils empêchent la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants. Ils sont responsables de risques hémorragiques iatrogènes, dont la prévention représente un enjeu majeur en santé publique. Ils sont la première cause d'effets indésirables graves (EIG) entraînant une hospitalisation [21].

En 2011, environ 2 % de la population française était sous AVK. En 2013, ce chiffre est passé à 1,3 % [21]. Cette réduction est imputable à l'arrivée des NACO et l'extension de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Environ 14 % des plus de 65 ans ont reçu un traitement anticoagulant (héparine, AVK ou NACO) en 2013 [21]. Il est intéressant de noter que, entre les années 2000 et 2011, la vente des AVK a augmenté de presque 100 %. En 2013, il a été observée une baisse des ventes, en corrélation avec l'augmentation de la vente des NACO, mais toujours avec une croissance de la prescription d'anticoagulants toutes classes confondues [21]. La « Figure 9 » ci-dessous nous montre deux choses : une constante augmentation de l'utilisation des anticoagulants, ainsi qu'une corrélation entre l'augmentation de la prise de NACO et la diminution de la prise d'AVK [21].

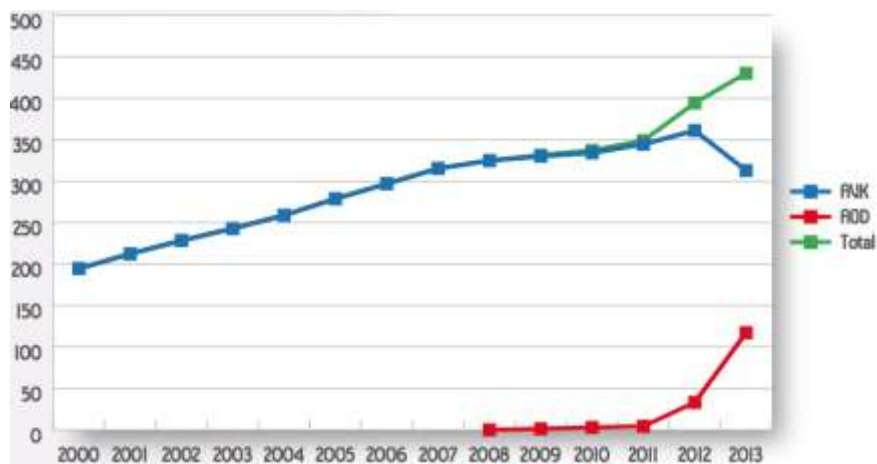


Figure 9 : Evolution de la vente d'AVK vs NACO en France [21]

Nous constatons aussi que l'âge moyen de la population sous AVK est supérieur à l'âge moyen de la population sous NACO l' « âge moyen de 73,7 ans versus 71,3 ans,  $p < 0,001$  [21]. La proportion de 80 ans et plus s'élève à 41,0 % pour les AVK et 30,3 % pour les NACO » [21].

On peut en conclure que, de part l'augmentation du nombre de patients pris en charge par des traitements anticoagulants, il existe une nécessité croissante d'information (voir d'éducation) de ceux-ci, majoritairement pour les AVK. En effet, ils représentent toujours la majorité des prescriptions d'anticoagulants d'une part, et d'autre part, il est également possible de diminuer l'incidence des EI imputables aux AVK de 40 % par l'éducation des patients traités [21]. Ce besoin d'éducation s'explique aussi par une corrélation entre l'efficacité et la prise quotidienne de son traitement par le patient, la présence importante d'effets indésirables et d'interactions (alimentaires ou médicamenteuses) [21].

## 2. La vitamine K

Elle fut découverte en 1935 par un Danois, Carl Henrik Dam, et fût nommée vitamine K pour « *Koagulation* » [22]. Cette vitamine existe sous trois formes, deux existent naturellement, la troisième n'est obtenue que de manière artificielle. Elles présentent cependant une structure chimique commune identique : la présence d'un noyau 2-méthyl-1-4-naphtoquinone. La différence réside dans la composition du radical en position 3 [22], comme le montre la « Figure 10 » ci-après.

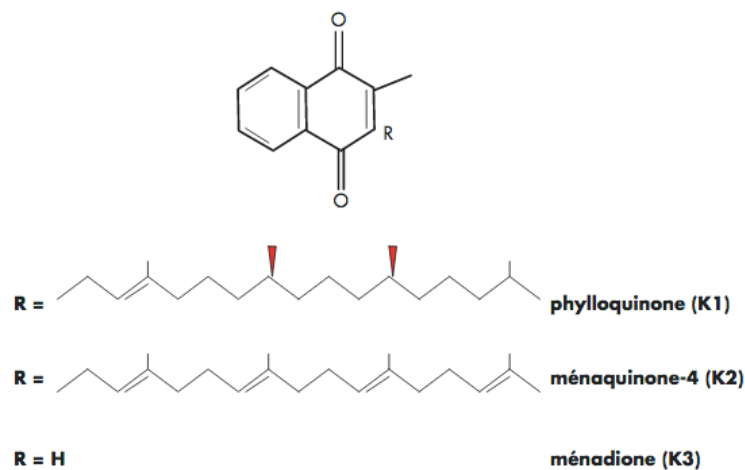


Figure 10 : Structure des différentes vitamines K [22]

La vitamine K1, dénommée phylloquinone (du grec *Phyllo*, feuille) ou encore phytoménadione (du grec *Phyto*, plante), est surtout présente dans le règne végétal, tout particulièrement dans les légumes verts [22]. Elle présente une chaîne aliphatique saturée comme radical [22].

La vitamine K2, ou encore ménaquinone, est quant à elle présente majoritairement dans le règne animal, surtout dans le lait, le foie et autres abats. Elle est aussi produite par la flore

bactérienne de l'intestin [22]. Dans cette configuration, elle présente une chaîne aliphatique insaturée en guise de radical [22].

En ce qui concerne la vitamine K3, elle est aussi dénommée ménadione, obtenu seulement en laboratoire. Son radical est simplement un atome d'hydrogène et on la caractérise plus comme une provitamine, puisqu'elle sert de précurseur à la synthèse de la vitamine K2 chez les animaux [22].

Dans l'organisme, elle sert de cofacteur à la gamma-carboxylation, réaction permettant l'activation des protéines de coagulation vitamine K dépendantes.

Cette gamma-carboxylation ne peut être réalisée que sous la présence de quatre facteurs :

- La présence du précurseur vitamine K dépendant
- La présence de deux enzymes :
  - o La gamma-glutamyl carboxylase, enzyme membranaire de 94 kDa (dont le gène codant se trouve sur le bras court du chromosome n°2) [22,23]. Cette protéine réalise la liaison époxyde sur la vitamine K, la transformant en vitamine K époxyde (KO). Cette réaction est dite complète, c'est-à-dire qu'une molécule de  $\text{KH}_2$  est consommée pour transformer une molécule d'acide glutamique (glu) en acide gamma-carboxy-glutamique (gla), permettant la liaison  $\text{Ca}^{2+}$ /protéines membranaires responsable de la coagulation [22,23].
  - o La vitamine K époxyde réductase (VKOR), la seconde enzyme membranaire, (dont le gène codant est situé sur le chromosome n°16) réduit l'époxyde par la gamma glutamyl carboxylase, aboutissant à une régénération de la vitamine K à partir de la vitamine KO, et pouvant être à nouveau réduite et oxydée : c'est à ce niveau que l'action des AVK est réalisée [22,23].
- La vitamine K réduite ( $\text{KH}_2$ ) : la vitamine K apportée par l'alimentation nécessite une réduction via l'action de l'enzyme DT diaphorase [22,23].

### **3. Les antagonistes de la vitamine K**

#### **a. Mécanisme d'action**

Les AVK appartiennent à la famille pharmacologique des anticoagulants. Ils sont répartis en deux classes : d'une part les coumariniques (Acénocoumarol et Warfarine), d'autre part l'indanedione (fluidione). Ce n'est pas le mode d'action, mais la structure chimique qui leur confère des demi-vies différentes, qui détermine la classe. La demi-vie de la warfarine est comprise entre 35 et 45 heures, celle de l'acénocoumarol entre 8 et 11 heures, et celle de la fluidione est d'environ 31 heures [24–28].

Ce sont des antagonistes de la vitamine K, c'est-à-dire qu'ils sont inhibiteurs de la vitamine K époxyde réductase. Cette enzyme est responsable de la régénération et donc du maintien du stock de vitamine K réduite nécessaire à la synthèse des facteurs de coagulation actifs [12].

Ils prennent la place de la vitamine KO dans la réaction, aboutissant à la synthèse de précurseurs inactifs [12], comme le présente la « Figure 11 » sur la page suivante.

Cependant, la coagulation n'est pas encore « altérée », en effet, ils n'ont pas d'action sur les facteurs actifs déjà en présence (ce sont des anticoagulants dit indirectes) et il est nécessaire d'attendre environ cinq jours avant que l'on puisse considérer comme efficace le traitement anticoagulant (d'où la nécessité d'une bithérapie avec des héparines jusqu'à l'obtention de l'équilibre) [12].

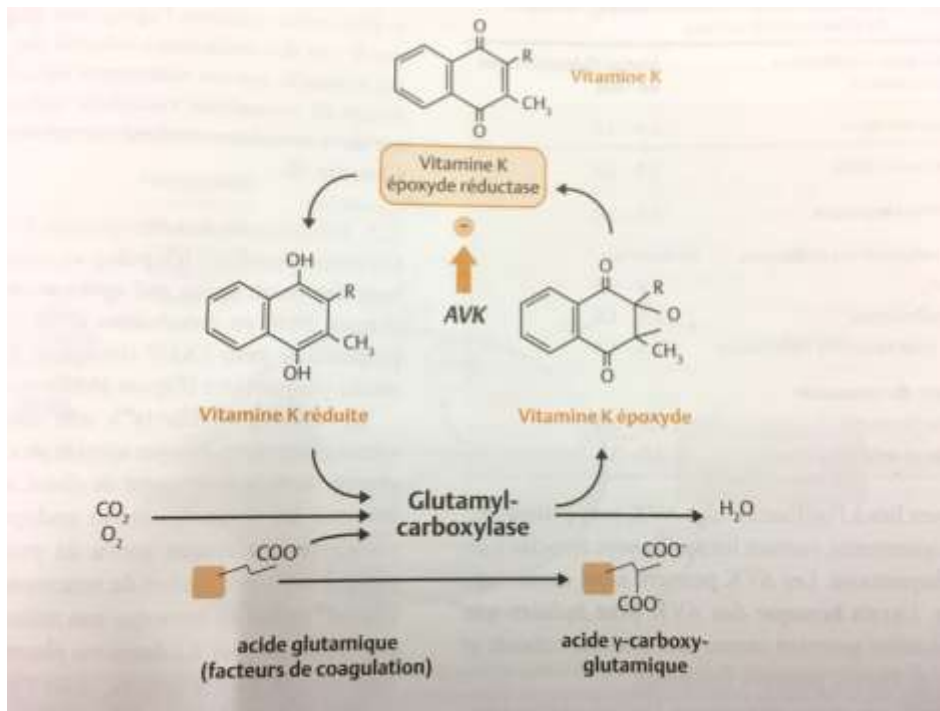


Figure 11 : Cycle d'action de la vitamine K et mode d'action des AVK [12]

## b. Présentation des AVK

Ils appartiennent à deux familles différentes et s'administrent *Per Os* (PO) :

- Les dérivés coumariniques (ou 4-hydroxy-coumariniques)
  - o Acénocoumarol
  - o Warfarine
- Les dérivés indane-dione
  - o Fluindione

Ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE), c'est-à-dire que la limite entre l'efficacité et la toxicité de ces molécules est faible, et qu'un déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques, même faible, induit des effets indésirables potentiellement graves [12].

- Les dérivés coumariniques

○ L'acénocoumarol

Cette molécule est commercialisée sous deux spécialités : le Minisintrom<sup>®</sup> et le Sintrom<sup>®</sup> dont les dosages respectifs sont de 1 mg et 4 mg.

Le comprimé de 1 mg est blanc, de petite taille, alors que le comprimé de 4 mg est blanc et quadri-sécable. Leur demi-vie d'élimination est de l'ordre de huit heures, et ils présentent une liaison aux protéines plasmatiques de 97 % [26,27].

Leur posologie initiale est, en règle général, de 4 mg, en prise le soir (bien que, de part leur demi-vie, il est possible de les prendre matin et soir : ceci est la seule exception dans la modalité de prise de ce traitement), avec une adaptabilité de prise de  $\pm 1$  mg en fonction de la valeur de l'INR [26,27] (voir le chapitre h) suivi biologique)

○ La warfarine

Cette molécule est commercialisée sous le nom de marque de Coumadine<sup>®</sup>, présentant deux dosages, 2 et 5 mg. Le comprimé de 2 mg est rose et bi-sécable, le comprimé de 5 mg est blanc et bi-sécable. Ils présentent une demi-vie d'une quarantaine d'heures et une liaison aux protéines plasmatiques d'environ 97 % [24,25].

Leur posologie initiale est de l'ordre de 5 mg en une prise le soir, avec une adaptation de posologie de  $\pm 2$  mg en fonction de l'INR [24,25].

- Les dérivés de l'indane-dione

○ La fluindione

Cette molécule est commercialisée sous le nom de Previscan<sup>®</sup> 20 mg. Il s'agit d'un comprimé quadri-sécable de couleur rose. La couleur de ce comprimé a été changée en avril 2015 pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses (à la base blanc, il présentait une ressemblance avec les comprimés de nebivolol, un bêtabloquant, ou encore de lisinopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). L'ajout d'oxyde de fer rouge a permis d'obtenir la couleur rose) [28]. Sa demi-vie est de l'ordre d'une trentaine d'heures et sa liaison aux protéines plasmatiques est de 97 % [28].

La posologie initiale est de 20 mg, en une prise le soir, avec une adaptation de posologie de  $\frac{1}{4}$  de comprimé, en fonction des valeurs de l'INR [28].

### **c) Indications**

Les AVK sont indiqués dans les situations suivantes : fibrillation atriale (FA), traitement et prévention des maladies thrombo-emboliques (MTEV), la présence de valve cardiaque, post infarctus du myocarde/insuffisance cardiaque [16,24–28]. Dans chacune des pathologies évoquées, la nécessité d'une mise en place d'un traitement anticoagulant s'explique par l'augmentation du risque de coagulation dans l'ensemble du système cardio-vasculaire, veineux et artériel.

#### La fibrillation atriale

Il s'agit d'une tachycardie irrégulière causée par une contraction irrégulière des oreillettes induisant une perte de leurs caractères hémodynamiques [16]. De plus, la réponse à l'effort est faible, voire nulle. Les conséquences sont multiples en cas de non-traitement : perte de la fonction chronotrope, risque d'insuffisance cardiaque (IC), risque thromboembolique, etc [16].

Ici le traitement anticoagulant a pour objectif d'empêcher la formation de caillot à cause du mauvais brassage du sang dans le système cardiovasculaire.

#### Maladies thromboemboliques veineuses (MTEV)

Elles sont caractérisées par deux présentations cliniques : thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP) [16]. La TVP est définie comme une obstruction par un thrombus des voies veineuses au niveau des membres inférieurs [16]. L'EP est une obstruction des artères pulmonaires, majoritairement des suites d'une TVP (dans plus de 70 % des cas) [16].

Il existe des facteurs permanents de prédisposition, majoritairement liés à l'âge, à la présence de maladies chroniques de l'intestin et à l'obésité de la personne [16]. Outre les facteurs permanents, des facteurs factuels tels que les suites d'une chirurgie lourde, post fracture, etc., peuvent eux aussi aboutir à ces maladies [16].

Le rôle du traitement anticoagulant, dans le cas présent, est d'éviter la formation du thrombus dans les membres inférieurs.

#### Valves cardiaques

Il en existe deux types bien distincts pris en charge différemment par les AVK : les valves mécaniques et les valves biologiques.

Les valves mécaniques sont entièrement artificielles, en générale à doubles ailettes (car elles sont moins thrombogènes) [16]. Elles présentent l'avantage d'une durabilité sensiblement équivalente à la durée de vie de la personne. L'inconvénient majeur, de part le fait qu'elles sont artificielles, est la nécessité d'un traitement à vie par un AVK. Ces valves remplacent la fonction mécanique, mais ne possèdent pas de « revêtement » hémodynamique [16].



Les valves biologiques sont en majorité des xélogreffes porcines, dont le plus gros avantage est que la prise d'AVK n'est plus nécessaire dès lors que le rythme est sinusal (en général, cela correspond à trois mois de traitement) [16]. Leur durabilité est bien inférieure aux valves mécaniques, d'où une prédisposition de pose chez les personnes de plus de 65 ans [16]. Le rôle du traitement anticoagulant sera donc de pallier aux risques de coagulation au niveau des valves nouvellement greffées, afin d'éviter une embolie.

### Post infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde (IdM) se caractérise comme étant une nécrose des muscles cardiaques (myocardiques) due à une insuffisance d'apport en oxygène (ischémie) [16].

La classification universelle de l'infarctus du myocarde définit cinq types d'infarctus en fonction de leur physiopathologie. Seules certaines indications relèvent de la prescription d'AVK tel que : la présence d'un thrombus intra ventriculaire gauche, la FA et les complications thrombotiques veineuses [16].

Le thrombus est une complication de l'IdM, détectée par échocardiographie (de préférence précoce si non étendu). La présence d'un FA peut favoriser l'apparition de l'embolie (par décrochage du thrombus), dont la plus grave est la cérébrale [16].

Les anticoagulants ici servent à éviter une coagulation de stase due à une diminution de la fonction cardiaque.

### Insuffisance cardiaque

Il s'agit plus d'une complication de pathologie cardiaque non traitée que d'une pathologie en elle-même [16]. Elle se définit par l'incapacité du cœur à jouer son rôle normal : le volume de sang fourni ne correspond pas aux attentes de l'organisme, d'où une sensation d'épuisement au repos ou à l'effort [16]. Un œdème au niveau des membres inférieurs peut également être observé [16].

Le traitement anticoagulant a pour rôle d'éviter une coagulation de stase favorisée par la diminution de l'activité cardiaque.

## **d) Contre-indication physiopathologiques**

Les contre-indications physiopathologiques absolues des AVK sont liées à la présence d'une hypersensibilité à la substance ou aux excipients et à une insuffisance hépatique sévère. En ce qui concerne la fluindione, la présence de l'allergie au blé contre-indique sa prise (amidon de blé en excipient) [24–29].

Leur utilisation est déconseillée dans un certain nombre de cas : la présence d'un terrain ou d'un syndrome hémorragique, un trouble de la coagulation, une maladie hémorragique ou une hémophilie, une hypertension artérielle non contrôlée, en post AVC, en présence de varices oesophagiennes, en cas d'insuffisance rénale chronique sévère ou encore dans les suites d'une intervention chirurgicale [24–29]. L'utilisation de ces traitements peut être envisagée en fonction du rapport bénéfice/risque de chaque patient [24–29].

### **e) Interactions médicamenteuses**

Elles sont nombreuses, et les plus « à risque » sont celles où le risque (surtout hémorragique, mais aussi thrombogène) est le plus important et correspond à une prise concomitante des médicaments suivant : la prise d'acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire et antalgique, la prise de miconazole même en gel buccal, la prise de millepertuis ou encore la prise d'AINS pyrazolés (comme le celecoxib) [24–28,30]. Le thésaurus des interactions médicamenteuses étant dans les annexes (cf « annexe 1 : thésaurus des interactions médicamenteuses avec les AVK »).

### **f) Effets indésirables**

Il s'agit majoritairement d'un risque d'hémorragie lié, soit à un surdosage (surtout si l'INR>5), soit à la présence de lésions susceptibles de saigner (ulcères, etc.) [24–29]. Il existe cependant des effets indésirables inhérents à chaque classe : pour les dérivés coumariniques, on note en plus un risque de gastralgies, de nausées, vomissements, diarrhée, etc [24–27,29]. Les dérivés indane-dione présentent en plus un risque de réactions d'hypersensibilité rare comme une leucopénie, une aplasie médullaire, etc [28,29].

Rappelons que dans des cas exceptionnels, il existe une résistance génétique chez certains patients, ou encore une nécrose de la peau en cas de déficit en protéine C [29].

### **g) Suivi biologique : l'INR (*International normalized ratio*)**

L'INR a été adopté par l'OMS en 1984 comme étant la référence en terme de suivi des patients sous anticoagulants [31]. Il a permis d'accroître la sécurité et l'efficacité de ces traitements.

L'augmentation massive de la demande d'anticoagulants s'est vue suivie d'une amélioration des rapports bénéfiques/risques sur de nombreuses pathologies dont la FA [31].

Il dérive de l'ISI (*International Sensitivity Index*), une mesure quantitative de la réponse individuelle des agents de la thromboplastine et du temps de prothrombine [31].

Dans les années 50, la prothrombine devient disponible sur le marché, assurant un avantage supposé sur son obtention et donc une supposée standardisation de la méthode [31]. Cette prothrombine vient donc remplacer la prothrombine humaine (dont l'obtention résidait en son extraction quotidienne depuis des cerveaux de cadavres), mais l'effet et les résultats se sont retrouvés inversés par rapport à ceux escomptés (INR non-stable entre deux dosages par exemple), car cette prothrombine contenait aussi du sérum (dont les facteurs II, VII et X) [31].

L'utilisation de cette prothrombine contaminée a eu pour conséquence des résultats en laboratoire médiocres sur le suivi (activité faible à la dose, par présence de facteur pro-coagulant), induisant une augmentation des doses prises par les patients, donc une majoration

des saignements. Ceci a naturellement conduit à une baisse de l'enthousiasme pour les anticoagulants [31].

Le taux de prothrombine (TP) a été développé par Quick en 1935, bien avant la découverte des anticoagulants [31]. Initialement, il servait à détecter des troubles de la coagulation chez les poulets, puis il a été adapté au contrôle des anticoagulants [31]. Il a été pendant très longtemps la méthode de référence du contrôle et suivi des traitements anticoagulants [31]. Pour rappel, la mesure du taux de prothrombine repose sur un concept simple : il s'agit de mesurer le temps de recalcification du plasma d'un patient en présence de thromboplastine (un puissant tissu pro-coagulant). Ce temps de recalcification patient, ou temps de Quick patient divisé par le temps de recalcification d'un plasma d'un patient témoin avec le même réactif donne le Taux de prothrombine [31].

Malgré l'adoption universelle du test du TP, les résultats obtenus n'étaient pas uniformes et ne permettaient pas de déterminer un dosage sécuritaire en anticoagulant [34]. Ceci à cause d'une incapacité de standardisation de la thromboplastine et de l'expression des résultats dans des valeurs différentes (pourcentage d'activité, temps exprimé en seconde, ratio, index pourcentage) [31].

Le calcul de l'INR se définit comme la mesure du temps de Quick (TQ) patient divisé par le temps de Quick de référence, le tout à la puissance ISI :

$$INR = \left( \frac{TQ_{\text{patient}}}{TQ_{\text{ref}}} \right)^{ISI}$$

#### **4. La place des AVK dans la thérapeutique**

De part leur rapidité d'action, les héparines sont la référence en terme de traitement anticoagulant, et sont donc naturellement utilisées dans le cadre d'une anticoagulation urgente (de la TVP au syndrome coronarien aigue en passant par les différents troubles du rythme).

Les AVK présentent des indications sensiblement identiques à celles des héparines (fibrillation auriculaire (FA), thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP) en préventif/curatif, etc) mais aussi des indications propres (porteur de valve cardiaque).

En ce qui concerne les NACO, une réévaluation de leurs indications a eu lieu début 2018, comme le présente le « Tableau II » ci-après, et dont les données sont issues des monographies et des résumés caractéristiques produits (RCP) des différents médicaments.

Du fait de l'absence de suivi clinique pour les AOD, il est difficile de connaître l'observance du traitement par le patient et donc l'efficacité de celui-ci. À l'inverse, bien que contraignants, les AVK présentent une nécessité de suivi (via l'INR), à cause de leur marge thérapeutique étroite, permettant un suivi de l'adhésion du patient et de l'action du traitement.

Du fait de cette réévaluation des indications, depuis mars 2018, lorsqu'il y a une initiation de traitement anticoagulant, il est désormais possible de prescrire soit un AVK, soit un NACO. Le prescripteur choisi la molécule selon un certain nombre de critères, entre autres l'âge, la fonction rénale, le poids, la prédiction d'observance, selon la volonté du patient dûment informé, etc [32]

**Tableau II : Indication des différents NACO sur le marché en France en 2018 [18,19,33-38]**

<b>Indication</b>	<b>DCI</b>	<b>Nom commercial</b>	
Prévention des événements thromboemboliques veineux à la suite d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou	Apixaban	Eliquis <sup>®</sup>	2,5 mg
	Rivaroxaban	Xarelto <sup>®</sup>	10 mg
	Dabigatran étextilate	Pradaxa <sup>®</sup>	75 mg
110 mg			
Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non-valvulaire (FANV) avec un ou plusieurs facteur(s) de risque : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent d'AVC ou d'AIT</li> <li>- Age &gt; 75 ans</li> <li>- Diabète</li> <li>- HTA</li> <li>- IC</li> </ul>	Apixaban	Eliquis <sup>®</sup>	2,5 mg
			5 mg
	Rivaroxaban	Xarelto <sup>®</sup>	15 mg
			20 mg
	Dabigatran étaxilate	Pradaxa <sup>®</sup>	110 mg
			150 mg
Traitement curatif et préventif des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires	Apixaban	Eliquis <sup>®</sup>	2,5 mg
			5 mg
	Rivaroxaban	Xarelto <sup>®</sup>	10 mg
			15 mg
			20 mg
	Dabigatran etaxilate	Pradaxa <sup>®</sup>	110 mg
			150 mg

Modalité relais héparine-AVK : dès lors qu'il est nécessaire d'avoir une anticoagulation rapide (suite à la découverte d'une pathologie), la prise d'héparine permet de palier rapidement ce trouble de la coagulation. Si le traitement anticoagulant est prévu au long cours, l'introduction d'un AVK est donc envisagée et est réalisée à J1 de l'héparine.

L'INR est planifié à J5, et doit être dans la cible choisie (dans la grande majorité des pathologies entre 2 et 3). Si la cible est atteinte, un nouvel INR est réalisé afin de déterminer si l'INR est équilibré : il est nécessaire d'avoir deux INR consécutifs à 24 heures d'intervalle. Dans le cas contraire, on adapte la dose en fonction de l'INR (INR < 2 : augmentation de la dose ; INR > 3 : diminution de la dose).

Dès que l'INR semble stabilisé, le suivi se fera une fois par mois au minimum.

Une fois stabilisé, l'ETP peut être proposée aux patients afin de leur permettre d'être acteur de leur maladie et de leur traitement, en acquérant des compétences.



## **VI. Mise en place de l'éducation thérapeutique du patient et bilan de l'année 2017**

### **1. Le commencement**

Suite à la parution par l'Agence Nationale de la Santé et du Médicament (ANSM) de la liste des « *Nevers Events* » (évènements indésirables graves évitables grâce à la prévention, l'éducation, l'information adéquate du patient) dont les AVK apparaissent en première ligne, le projet de mise en place d'une ETP sur les antagonistes de la vitamine K m'a été proposé au cours de mon stage hospitalo-universitaire, stage réalisé dans le Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien (CHOV) site de Vittel.

C'est à la demande de Mme LAHET, chef de service de la pharmacie à usage intérieur (PUI), que je me suis adonné à ce projet pour lequel j'avais un attrait particulier, puisque l'observance (ou adhésion) du traitement par le patient passe par une bonne compréhension de la maladie et de son traitement.

Pour ce faire, je me suis lancé dans un processus de recherche et d'analyse des différents éléments à connaître et à comprendre pour un patient sous AVK, ainsi que des moyens et méthodes d'apprentissage simples, accessibles et ludiques, tout en ayant le soutien et la possibilité de discuter avec les pharmaciens de la PUI.

### **2. Le projet éducation thérapeutique patient**

Dès lors de mon implication dans ce projet, j'ai été mis en relation avec Mme GEORGEL, cadre de santé du service de diabétologie et responsable des différents ateliers d'ETP mis en œuvre et proposés aux patients pris en charge dans le service de diabétologie, afin de planifier une réunion initiale pour discuter du projet de l'ETP AVK. Au cours de cette réunion (février 2015), en présence de Mme GEORGEL, Mr BUREAU (pharmacien à la PUI), nous avons exposé et débattu des modalités à suivre durant les ateliers, du format des séances, ainsi que des grandes lignes directrices et du choix du service le plus à même de permettre la mise en place de cette ETP.

Nous sommes arrivés au consensus suivant :

- Une durée d'environ 1 h consacrée par le patient (qui prend en compte le temps de déplacement et son installation, la mise en place des différents éléments par l'équipe, le déroulement de la séance à proprement parler, un temps de question/réponse après la séance et le rangement de l'espace une fois la séance terminée).
- Déroulement de l'ETP sur trois séances complémentaires, à raison d'une séance par semaine, avec comme impératif une totale indépendance entre elles (afin de permettre une intégration de nouveaux patients à n'importe quelle séance). Elles doivent être

complémentaires dans les informations véhiculées, avec une vulgarisation des termes scientifiques pour une accessibilité accrue.

Une fois les grandes lignes tracées, Mme GEORGEL m'a proposé, pour parfaire mes connaissances en ETP, de faire une « semaine en immersion », courant mars 2015. Durant cette semaine, j'ai pris part aux différents ateliers d'ETP sur le diabète, en tant qu'observateur. La finalité de cette semaine était surtout d'analyser la structure et le prisme des différents ateliers mis en place afin de m'en inspirer dans la conception des ateliers AVK.

Ayant observé plus d'une dizaine de séances différentes (à raison d'un atelier matin et après midi par jour en moyenne), j'ai transposé mes observations et proposé la structure des différents ateliers comme suit :

- La présentation des animateurs
- L'explication de la séance avec un rappel de l'intitulé des outils éducatifs
- Le corps de l'atelier, à savoir une partie participative avec les patients (sur la base de mini-jeux) où le personnel soignant est observateur (après avoir expliqué ce qu'il fallait faire).
- Une « correction » du mini jeu avec explication additionnelle si nécessaire
- La partie question/réponse en fin de séance

Pour ma part, il restait à intégrer, dans ce plan général, les questionnaires (permettant la réalisation d'un bilan annuel), appelés « questionnaires avant/après » et dont la pertinence de placement était : juste avant le corps de l'atelier (avant le début des mini-jeux) et après la partie correction/explication.

Dans la continuité de cette semaine en immersion, nous avons planifié une nouvelle réunion afin de me permettre de présenter mes conclusions (cité ci-dessus) à Mme GEORGEL, mais aussi et surtout de présenter les axes et pistes de réflexions qui serviraient de base à l'établissement de nos différents ateliers.

Nous avons profité du laps de temps entre la fin de ma semaine et la réunion pour faire une étude rétrospective des prescriptions médicales du service de soins de suite et de réadaptation (SSR) (qui se trouve sur deux étages et comprenant vingt lits chacun).

Ce service fut choisi de façon empirique pour la mise en place de l'ETP, car la durée moyenne prédictive de séjour des patients est de trois semaines. Ces patients sont pour la plupart transférés en convalescence post-opératoire de Neufchâteau.

Nous sommes arrivés au constat que, durant les trois mois avant la rétrospection, le service présentait une prescription mensuelle moyenne d'AVK pour six patients (ce qui en fait un chiffre tout à fait acceptable pour une ETP en milieu hospitalier).

Ainsi, lors de cette réunion, Mr BUREAU et moi-même avons présenté le choix du service (avec les explications citées ci-dessus) de SSR, la présentation de la structure même des différents ateliers et les critères d'inclusion des patients dans l'ETP :

- Sur la base du volontariat.
- La présence d'un AVK sur la prescription.



- Personne présentant des capacités cognitives correctes (ou l'aidant naturel le cas échéant) après l'entretien avec le médecin.
- La possibilité de quitter si c'est la volonté du patient.
- Une inscription, dans le planning des soins du patient, de l'atelier (avec un rappel le matin de l'atelier par l'infirmière).

Mais aussi les trois grands axes, qui seront exploités lors des séances (un par séance) à savoir : l'alimentation et les activités du quotidien ; l'indication et le but du traitement et l'automédication (ou l'interaction avec les AVK) ; l'INR et le carnet de suivi : intérêt et remplissage de celui-ci (ces axes sont exposés dans la partie suivante).

## **a. La mise en place des ateliers de l'éducation thérapeutique**

Au cours de ce chapitre, nous allons présenter les trois ateliers du programme d'ETP. Ils sont nommés selon un ordre, pour un souci de praticité, mais sont totalement indépendant les uns des autres. À noter que, pour la réalisation de ces séances, l'équipe soignante se présente en tenue civile.

### **a) Inclusion du patient dans les séances**

Avant que la séance puisse avoir lieu, il est nécessaire d'avoir des participants. Pour se faire, une infirmière du service se charge de repérer les différents patients sous AVK, le jeudi matin. Une fois le repérage fait, elle propose aux différents patients de participer à l'atelier de l'après-midi, en leur expliquant les tenants et aboutissants des séances.

Une fois repéré, il est proposé au patient un entretien avec le médecin du service, pour réaliser le diagnostic éducatif et lui présenter le programme en lui-même, qu'il sera libre de rejoindre ou non.

Si l'activité est acceptée, il est nécessaire de la faire apparaître dans le parcours de soin (car rappelons-le, il s'agit d'une activité qui fait partie intégrante des soins du patient). Pour se faire, l'infirmière en charge de l'ETP inscrit dans le planning de soin du patient sa participation aux différents ateliers d'ETP (ayant lieu le jeudi après-midi) via le logiciel DxCare<sup>®</sup>.

### **b) Séance 1 : Alimentation et préventions des risques quotidiens**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la vitamine K est l'antidote utilisée lors de surdosage en AVK, de part son action compétitive sur les facteurs de coagulation vitamine K dépendants. Or, nous avons aussi vu qu'elle existe à l'état naturel dans l'alimentation : il existe donc un risque de modification (significatif ou non) de l'INR du patient qu'il convient d'expliquer, car en France, on interdit souvent de manger certains aliments avec les AVK, ce

qui n'est pas dénué de conséquences. En effet, si l'interdiction survient après l'obtention de l'équilibre de l'INR (par exemple, si le traitement est instauré à l'hôpital, avec obtention de l'équilibre, et que le médecin traitant interdit la consommation d'aliment) l'INR va se déséquilibrer. Il existe aussi une probabilité que suite à la privation, les personnes cèdent et consomment une grande quantité de ces aliments. Lors d'une consommation raisonnable de ces mêmes aliments, l'impact sur l'INR n'est pas visible puisque celui-ci est équilibré dans les normes de consommation.

De plus, ces médicaments agissent sur la coagulation, il convient donc de prendre quelques précautions particulières lors de la réalisation des activités du quotidien, mêmes les plus anodines.

C'est pourquoi il a semblé important de faire un atelier sur ces deux thèmes, car, que l'on parle de l'un ou l'autre, il s'agit d'activité du quotidien.

L'objectif de cet atelier n'est donc pas d'interdire la consommation d'aliments (sauf le pamplemousse, puissant inhibiteur enzymatique du CYP 3A4), mais d'apporter des bases de connaissances nécessaires au patient quant à l'apport de vitamine K par l'alimentation. Mais il permet aussi de rappeler l'intérêt de la diversification alimentaire et de la modération de certains aliments. L'autre objectif est de faire prendre conscience que ce traitement nécessite des précautions particulières vis-à-vis des activités quotidiennes, même celles dont on ne se doute pas.

Cet atelier est divisé en deux parties distinctes, mettant à profit les patients. Nous utiliserons des iconographies en rapport avec la partie abordée (des cartes aliments et teneur en vitamine K, ainsi que des activités quotidiennes et risques associés). L'utilisation de cartes vient de la volonté de faire de ces activités, des séances ludiques et participatives, où le patient est acteur de l'atelier. Nous avons opté pour un format A6 pour nos cartes, afin de faciliter la visualisation. Elles sont en couleur et plastifiées, pour augmenter la durée de vie et la résistance. L'ensemble de ces fiches se trouve disponible dans l'annexe 2.

#### **a. Préparation des éléments nécessaire à la séance**

Avant le début de la séance, il est nécessaire de prendre les iconographies relatives à la séance, en les séparant en deux tas bien distincts. Les faces « images » sont uniquement présentées, afin d'éviter de dévoiler les réponses lors de la mise en place des cartes. Il faudra aussi penser à prendre le questionnaire « ce que je sais » portant sur la séance « alimentation et activité du quotidien » ainsi que des stylos.

#### **b. Présentation de l'équipe**

Une fois l'ensemble des patients installés, le personnel soignant qui intervient durant la séance se présente, en précisant leur nom et fonction dans l'établissement et effectue un rappel de la séance et de ses objectifs

### c. Déroulement de la séance

Dès le début de la séance, nous distribuons aux patients le questionnaire (afin de recueillir leurs connaissances initiales sur le sujet) et nous les invitons à le remplir, en expliquant son intérêt. Ensuite, nous continuons avec les cartes sur la nourriture. Ces cartes, présentent deux faces : une avec les aliments, et l'autre avec la teneur en vitamine K classée en trois catégories : faible (entre 0,1 et 1  $\mu\text{g}/100\text{g}$ ), moyenne (entre 10 et 100  $\mu\text{g}/100\text{g}$ ), élevée (entre 100 et 1000  $\mu\text{g}/100\text{g}$ ), comme le montre les trois exemples suivants (figures 12 à 17). Les patients doivent les ranger dans la zone correspondante en fonction de leur teneur en vitamine K.



Figure 12 : Chou blanc recto

**Chou blanc**  
Entre 100 - 1000  $\mu\text{g}/100\text{g}$

Figure 13 : Chou blanc verso



Figure 14 : Asperge recto

**Asperge**  
Entre 10 - 100  $\mu\text{g} / 100\text{g}$

Figure 15 : Asperge verso



Figure 16 : Riz blanc recto

**Riz**  
Entre 0.1 - 1  $\mu\text{g} / 100\text{g}$

Figure 17 : Riz blanc verso

Une fois toutes les cartes utilisées, nous procédons à la vérification et à la correction de cette partie avant d'enchaîner sur la suivante : les activités quotidiennes. Ici encore, nous utilisons des cartes situations qu'il faut classer en fonction de la présence ou non de risque avec la prise d'AVK, comme nous le montre les exemples suivants (figures 18 à 21).



Figure 18 : Regarder la télévision recto

**Regarder la télévision**  
Pas de risque

Figure 19 : Regarder la télévision verso



Figure 20 : Rasage recto

**Rasage**  
Risque : faire attention

Figure 21 : Rasage verso

Ici encore, une fois toutes les cartes utilisées, nous procédons à la vérification et à la correction. Nous profitons de la correction pour les questionner sur les moyens de « protection » qu'ils connaissent en fonction des activités classés à risque.

Une fois terminés, nous les invitons à remplir à nouveau le questionnaire, que nous corrigerons une fois ramassé afin de s'assurer de la bonne transmission des informations. À la suite de quoi, nous passerons à la partie libre échange/question-réponse, pour apporter des compléments si nécessaire, avant de terminer la séance.

#### **d. Après-séance**

Une fois la séance terminée, nous procédons à la récupération et au rangement des différentes cartes activités. Nous récupérons les questionnaires pour les exploiter plus tard et nous remettons la salle en l'état si le besoin s'en fait ressentir.

## **c) Séance 2 : Indications et but du traitement, interaction avec les AVK**

Comme présentées dans le chapitre prévu à cet effet, les indications thérapeutiques des AVK sont multiples. Il est donc important que le patient sache pour quelle indication l'AVK lui a été prescrit et donc l'objectif thérapeutique de son traitement (pour augmenter l'adhésion thérapeutique). Nous savons également que les AVK sont classés comme médicaments à marge thérapeutique étroite, et qu'un déplacement des liaisons protéiques peut présenter des effets graves sur l'état de santé du patient. Ce risque est aussi présent avec la prise concomitante de médicaments disponibles sans ordonnance ou encore de compléments alimentaires. C'est pourquoi il est nécessaire d'aborder ce sujet lors d'une ETP AVK.

Pour ce faire, afin d'augmenter la compréhension du mode d'action général de l'AVK, nous réalisons une expérience visant à présenter de façon simplifiée, la coagulation et le mode d'action des AVK. Nous utilisons aussi des panières, au nombre de trois. Chacune étant identifiée différemment (médicaments à risque avec les AVK, médicaments sans risque avec les AVK, médicaments que vous connaissez) et dans lesquelles il faudra placer les différents boîtages de médicaments présentés.

L'objectif ici est de permettre au patient, via une expérience simple, de comprendre le mécanisme de la coagulation et le mode d'action de son traitement (et les risques en cas de sur et sous-dosage). Il saura aussi reconnaître son traitement et certains (la liste n'est pas exhaustive) médicaments à risque ou sans risque avec leur traitement, pour en faire des patients informés.

### **a. Préparation des éléments nécessaires à la séance**

Pour cette séance, il faut s'assurer de la présence des éléments nécessaires à la réalisation de l'expérience (selon le protocole), des panières et des différents boîtages, ainsi que du questionnaire relatif à cette séance.

### **b. Présentation**

Ici encore, nous procédons à la présentation de l'ensemble des animateurs (nom et fonction), une fois l'ensemble des patients installés. Puis nous passons au rappel de la séance du jour, avec ses objectifs.

### **c. Déroulement de la séance**

Une fois la présentation faite, nous procédons au questionnaire. Il se présente de façon différente : en effet, nous le remplissons au fur et à mesure en posant les questions à l'oral à chacun des patients et en corrigeant directement les réponses données. Nous enchaînons sur

l'explication de la coagulation et le mode d'action de l'AVK aux patients, puis, dans un souci de bonne compréhension des différents mécanismes, nous procédons à l'expérience.

- L'expérience de coagulation :
  - o Il s'agit d'une petite expérience chimique nécessitant du lait entier, du vinaigre blanc, de l'eau, deux verres et de l'amidon de maïs. Cette expérience est relativement simple, et permet de faire le parallèle entre ce qui se passe lors d'une agression (une brèche dans le vaisseau) et l'influence des AVK.

Elle se déroule comme suit (le protocole complet est en annexe 3) :

Nous disposons dans chacun des deux verres la même quantité de lait entier en poudre, puis nous reconstituons la boisson lactée avec de l'eau (plus ou moins tiède).

Cette reconstitution réalisée se comportera comme le sang qui contient des protéines solubles (facteurs de coagulation non activés).

Il nous reste deux éléments : la pissette de vinaigre et un paquet d'amidon de maïs. Le vinaigre représente une agression vasculaire menant à une précipitation des protéines, alors que l'amidon représentera la protection de la coagulation, à l'instar de l'AVK.

Dans l'un des deux verres, nous ajoutons donc du vinaigre blanc, provoquant une précipitation des protéines de lait (que l'on associe ici à la coagulation du sang dans les vaisseaux). Dans le second verre, nous ajoutons l'amidon, puis nous mettons la même quantité de vinaigre que précédemment. La précipitation des protéines n'a pas lieu, car l'amidon les protège, comme le montre la « figure 22 » ci-après.

Avec cette petite expérience, nous expliquons, de façon schématisée que les protéines circulantes non activées de la coagulation peuvent, sous l'action de facteurs extérieurs, devenir solides, et que cette action peut être contrée par un médicament. Nous décrivons ainsi le mode d'action de la coagulation dans l'organisme en cas d'agression et le mode d'action des AVK. Elle permet aussi au patient de comprendre les risques liés à la prise d'AVK.



Figure 22 : Test de coagulation

- Les interactions médicamenteuses :
  - Après quoi, nous plaçons les panières vides sur la table avec l'ensemble des boîtes de médicaments, puis nous laissons les patients les placer dans les panières correspondantes, comme le montre la « figure 23 » ci-après. Puis nous procédons à la correction de l'atelier ainsi qu'à l'explication des interactions (si nécessaire). Après quoi, nous laissons place à l'expression libre et à la séance de question/réponse avant de clôturer la séance.



Figure 23 : Panières et boîtes

#### d. Après-séance

Le nettoyage de la verrerie est à faire une fois l'expérience terminée, ainsi que le rangement de la verrerie. Il faut aussi ranger les panières, les boîtes de médicaments et l'ensemble des produits nécessaires à la réalisation de l'expérience et remettre la salle en état si besoin.

#### d) Séance 3 : suivi du traitement (INR et carnet patient)

L'initiation d'un traitement AVK a lieu en grande partie à l'hôpital, ce qui devrait donner lieu à la remise d'un carnet de suivi. Hors, d'après mon expérience personnelle, la remise du carnet au patient est rarement le cas et ce carnet est peu (voire pas) connu par les patients traités par AVK.

En initiation de traitement, le patient se voit réaliser un certain nombre de prises de sang (pour vérifier l'équilibre de l'INR), parfois sans connaître la cible définie pour son traitement. L'intérêt du carnet est donc de permettre de noter la cible de l'INR, mais aussi les différents résultats et les dates correspondantes, tout en notant la date du prochain INR.

Il est donc important d'expliquer l'intérêt de ce carnet aux patients, mais aussi de la prise de sang et des valeurs cibles. Le fait de leur en distribuer un au cours de cette séance et de le remplir avec eux, nous assure la prise de connaissance et l'utilité de celui-ci.

L'objectif de cet atelier est donc de vérifier si l'INR et l'INR cible sont connus, d'expliquer l'intérêt de la prise de sang, mais aussi du remplissage et de la compréhension du carnet de suivi.

#### **a. Préparation des éléments nécessaires à la séance**

Afin de permettre le bon déroulement de la séance, il est nécessaire d'amener les carnets de suivi (remis au patient en seconde partie de séance). Ils seront à commander gratuitement sur le site [cespharm.com](http://cespharm.com), avec une durée d'acheminement de quinze jours à trois semaines (il est nécessaire de prendre en compte ce délai pour ne pas en manquer lors de la séance suivante). Il est nécessaire d'avoir un compte [cespharm](http://cespharm.com) pour le faire. Pour la partie INR, il faudra la cible (servant à la visualisation des différents INR) et les flèches, sans oublier le questionnaire de la séance et les stylos.

#### **b. Présentation de l'équipe**

Comme pour les deux autres séances, nous procédons à la présentation de l'équipe réalisant l'ETP (nom et profession), puis nous passons au rappel de la séance dans ses grandes lignes et ses objectifs.

#### **c. Déroulement de la séance**

Dans un premier temps, nous distribuons le questionnaire « ce que je sais » que nous les invitons à remplir.

##### **- INR cible :**

- Nous plaçons la cible de la « figure 24 » ci-après, pour l'activité sur la table, et distribuons les flèches. Le but étant de visualiser l'INR cible (par un code couleur) et les INR hors cible. Nous profitons des INR hors cible pour questionner les patients sur les signes avant-coureurs d'un surdosage (INR supérieur à la cible), et les risques associés que nous reportons sur un tableau afin d'éviter de les citer plusieurs fois, liste que nous compléterons si nécessaire durant la correction.



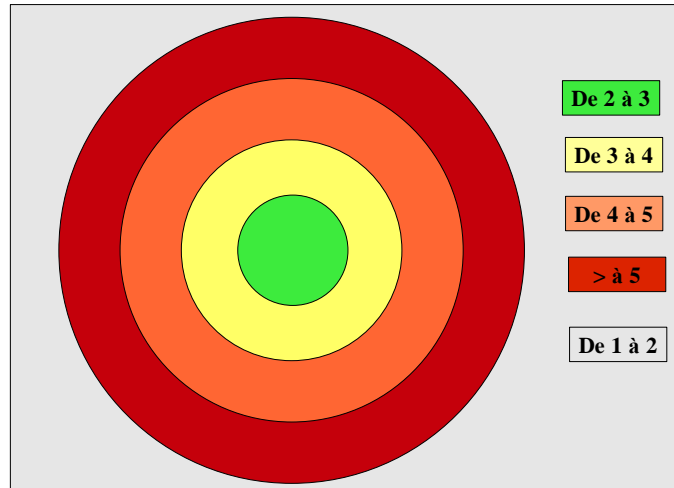


Figure 24 : INR cible

- Carnet patient :
  - Nous enchaînons avec la présentation du carnet de suivi, puis sa distribution et nous laissons les patients en prendre connaissance avant de le remplir. Enfin, une fois rempli, nous leur demandons s'ils comprennent son intérêt et nous apportons les éléments de réponse nécessaires si besoin.

Après quoi, nous les invitons, une nouvelle fois, à remplir le questionnaire avant de laisser place à la partie d'échange question/réponse avant de finir la séance.

#### **d. Après-séance.**

Nous prenons soin de vérifier le nombre de carnets restants, et, dans le cas où leur nombre est insuffisant, nous réalisons une nouvelle commande afin de ne pas en manquer lors de la prochaine séance. Nous rangeons la cible et les flèches et remettons la salle en l'état.

### **3. Bilan de l'année 2017 et interprétation des résultats des questionnaires « ce que je sais ».**

#### **a. Bilan de l'année 2017**

Ce bilan a pour objectifs, dans un premier temps, de comparer la structure de notre programme l'ETP (tant bien sur le fond que sur la forme) aux recommandations de la HAS. Le but ici sera donc de vérifier la conformité de ce programme et aussi de lancer de possible pistes d'amélioration de l'atelier.

Dans un second temps, nous chercherons à déterminer si cette ETP est utile ou non aux patients. Pour ce faire, nous allons réaliser une analyse comparative des réponses aux différents « questionnaires avant/après » relatif à chaque atelier.

#### **a) Comparaison ETP proposée/recommandation HAS**

Dans cette partie, nous allons réaliser la comparaison entre notre programme et ce qui est recommandé selon l'HAS.

#### **Notre ETP répond-elle à la définition de l'ETP proposée par l'HAS ?**

Nous allons pour ce faire rappeler la définition (en partie) d'une ETP, selon l'HAS :

- « (...) elle vise à aider les patients à acquérir/maintenir des compétences (...). (...) partie intégrante et (...) permanente de la prise en charge, dans le but de les aider à comprendre leur maladie et leur traitement (...), dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie » [1].

Reprenons cette définition point par point pour la comparer à ce qui est proposé :

- « (...) elle vise à aider les patients à acquérir/maintenir des compétences (...) » (comprendre d'auto soin et d'adaptation)
  - o Notre ETP permet, lors d'une des trois séances proposée (dénommée « suivi du traitement (INR et carnet patient) »), une remise et un remplissage du carnet de suivi des AVK (pouvant aussi servir de synthèse et de transmission hôpital/ville).
  - o L'atelier « alimentation et prévention des risques », explique les « risques » potentiels de ce traitement dans la pratique d'activités du quotidien et comment s'adapter en conséquence. Dans un même temps, cet atelier permet aussi de présenter différents aliments et leurs (potentiels) effets avec la prise concomitante d'AVK (ce qui correspond à des compétences d'adaptation).
  - o L'atelier « indications et but du traitement, interactions avec les AVK » permet au patient de reconnaître son traitement AVK, ainsi que la présentation de différents médicaments disponibles sans ordonnance. Le but est de leur

faire prendre conscience de l'interaction avec leur traitement (pouvant être assimilé à des compétences d'autosoins).

Sur cette partie, notre ETP répond à la définition proposée par la HAS.

- « (...) *partie intégrante et (...) permanente de la prise en charge (...)* »
  - Cette ETP est proposée à l'hôpital dans un service de SSR. Elle est systématiquement proposée aux patients présentant un traitement sous AVK de façon chronique (donc > 6 mois). Si le patient accepte de participer, le programme est inscrit dans la prestation de soins des patients volontaires (et est réalisé le jeudi après-midi).

En ce point, nous répondons parfaitement à la définition, ainsi qu'à la partie se référant au libre choix du patient suite à un consentement libre et éclairé.

- « (...) *dans le but de les aider à comprendre leur maladie et leur traitement (...)* »
  - Au détour d'un des ateliers, nous réalisons une expérience simple, basée sur la capacité de faire précipiter des protéines du lait en milieu acide (et assimilé à la coagulation) dans un temps, puis dans un autre récipient, nous réalisons la même expérience en y ajoutant un « protecteur » de cette précipitation (que nous assimilons pour l'expérience à la prise d'un AVK).
  - Nous permettons donc ici, via une image simple, la compréhension du mécanisme de la coagulation et aussi du mode d'action de l'AVK sur cette coagulation (et donc l'explication des effets indésirables (EI)).

Cette partie de l'atelier vise à faciliter la compréhension du mode d'action de leur traitement.

À noter que l'expérience est réalisée avec un protocole fixe et précis, alors que la réponse du traitement AVK présente une variabilité interindividuelle importante.

Sur le point de la définition de l'ETP proposée par la HAS, notre ETP y répond en grande partie.

## **4. Bilan de la mise en place**

Au cours de cette partie, nous allons dresser le bilan de l'année de mise en place de notre ETP. Le bilan se base d'une part sur le « questionnaire avant/après » ainsi que sur l'analyse du questionnaire de DxCare<sup>®</sup>, dont le score de bonnes réponses est calculé en fonction des différentes réponses.

### **a. Bilan du questionnaire avant/après sur l'année 2017**

Notre ETP a été mise en place au début du mois d'octobre 2017. Nous avons un bilan faible en population et en temps, puisqu'il est réalisé sur trois mois. Cependant, ces résultats peuvent être extrapolés sur une année.

Pour ce faire, nous allons mettre en regard les « questionnaires avant/après » de chaque personne. Au total, nous disposons de quinze questionnaires.

Sur ces quinze questionnaires : un n'a pas été rempli avant la séance (il n'est pas pris en compte dans le calcul de la moyenne des points avant la séance). Six ont uniquement rempli la partie « avant » et neuf la partie « après ». Nous disposons donc de huit questionnaires remplis complètement.

Dans un souci de simplification des calculs, le questionnaire a été réalisé afin de voir son score final sur dix points (le nombre de bonnes réponses étant de dix).

Après le calcul de la moyenne des scores des quatorze participants, nous obtenons un score moyen de 3,4 par patient avant les séances d'ETP.

Après le calcul de la moyenne des scores des neuf participants, nous obtenons un score moyen de 6,9 par patient après les séances d'ETP.

Après le calcul de la moyenne du score obtenu par les huit patients ayant répondu avant et après, nous obtenons un score moyen de 3,9 de croissance d'apprentissage, alors que si on réalise ce calcul via l'écart des moyennes des colonnes « avant et après », on obtient une croissance de 3,5 par patient.

On peut donc en conclure que, chez les huit patients ayant rempli le questionnaire en entier, nous observons une amélioration moyenne des connaissances de 3,9 points sur un total de 10 points, soit une croissance de connaissance de près de 40 % une fois les ateliers suivis.

## **b. Bilan d'activité sur l'année 2017**

Au cours des trois derniers mois de l'année 2017, ont été réalisés au total dix-huit séances d'ETP au sein du centre hospitalier. Ces séances ont permis d'éduquer au total seize patients. Sur ces seize patients, dix ont réalisé une seule séance sur les trois, quatre en ont réalisé deux sur les trois, et seulement deux ont réalisé les trois séances.

Sur ces seize patients, seuls neuf d'entre eux ont vu un bilan complet être saisi sur DxCare® (nous reviendrons dans la partie suivante sur l'explication de « comment est il possible de remplir un bilan complet sans avoir participé à l'ensemble des séances ?»). Le questionnaire rempli est sur un total de 108 points et contrairement au questionnaire « avant/après », celui-ci ne donne que le score final obtenu par le patient, c'est-à-dire, le score global obtenu une fois l'ensemble des items évoqués avec lui.

Après le calcul de la moyenne des scores finaux, nous obtenons un score moyen de 83,9 sur 108 (soit, un score moyen de 77,7 sur 100), une fois les séances réalisées. N'ayant pas de données exploitables avant, ces résultats ne permettent pas de déterminer si les patients se trouvent plus éduqués une fois les ateliers réalisés. Cependant, en corrélant les résultats de ce bilan avec ceux des questionnaires « avant/après », on peut quand même statuer que c'est le cas.

Ainsi, en sortant de l'hôpital, les patients possèdent un bagage de connaissances de leur maladie et de leur traitement à hauteur de 75 % en moyenne, permettant une réduction des risques liés à leur traitement nouvellement instauré.

## **c. Conclusion de la partie bilan**

Ici, nous allons évoquer ce qu'il en a été de la mise en place et du déroulement des séances (par rapport à la théorie que l'équipe a défini pour le déroulement des séances).

Comme il a été présenté dans les différentes parties précédentes, cette ETP répond aux recommandations de la HAS, pour sa partie théorique. Cependant, la mise en pratique des ateliers et activités a vu quelques modifications apparaître.

Bien que le diagnostic thérapeutique ait lieu, il n'est non pas réalisé par un médecin (comme stipulé) mais par une infirmière de cardiologie formée à l'ETP. Employée au sein du Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien, elle a été choisie afin de permettre la mise en place des ateliers. Il s'agit, par ailleurs, de l'infirmière qui co-anime les ateliers.

Le nombre de patients présents dans chaque séance s'est vu diminué par rapport aux estimations initiales. À l'heure actuelle, les groupes sont constitués de deux à trois patients (mais il est arrivé que, lors de certaines séances, un seul patient y participe). Cette diminution

d'effectif permet, par contre, de réaliser des séances encore plus axées sur le patient par rapport à des séances à huit patients (comme préconisé par la HAS).

Certains patients, très intéressés et motivés ont pu suivre l'ensemble du programme en une seule séance (plus longue, mais adaptée encore une fois). Ceci explique que certains questionnaires ont été remplis complètement alors qu'une seule séance avait été réalisée.

Ces séances sont ouvertes au personnel infirmier et aux étudiants qui peuvent ainsi parfaire leurs connaissances, aussi bien sur les AVK que sur la pratique de l'ETP.

L'équipe s'est adaptée à la réalité du terrain pour que l'ensemble des ateliers se déroule comme il faut (et continue de le faire). Notons aussi que le binôme pharmacien/infirmière présent à l'hôpital (comme d'autres binômes) permet une bonne synergie dans le déroulement des séances, avec un rythme adapté pour la compréhension des patients.

Comme il s'agit d'un projet nouveau, il reste perfectible. Sont en réflexion, des pistes d'amélioration autour de la communication, notamment une affiche intra service présentant les ateliers et permettant aux patients de demander à participer aux ateliers dès lors qu'ils ont connaissance d'être traité par AVK. On peut aussi penser que le bilan de l'ETP puisse être imprimé et joint dans le courrier de sortie du patient afin d'en informer son médecin traitant. Enfin, comme nous l'avons vu dans l'exploitation des données, les questionnaires n'ont pas toujours été remplis. Il est nécessaire de faire preuve de plus de rigueur à la fin de la séance afin de palier à ce manque. Le manque de remplissage s'explique par un manque de pratique et un oubli de la part de l'ensemble des acteurs des ateliers, un oubli de transcription directe sur le profil du patient, une perte du questionnaire et un oubli de réaliser le questionnaire.

En ce qui concerne le retour, les ateliers ont été très bien accueillis par les participants. L'objectif principal et initial voulu lors de la création a été atteint, à savoir, faire des ateliers accessibles et utiles aux patients. Cependant, nous n'avons pas évalué cette satisfaction, c'est pourquoi un questionnaire de satisfaction pourra être envisagé.

## VII. Conclusion générale

Le but de ce travail est de présenter la mise en place d'ateliers d'ETP en milieu hospitalier, plus précisément au Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien (CHOV) site de Vittel. Ces ateliers ont été mis en place à la suite du rappel de l'ANSM des « *Never events* ». Les EI liés à la prise d'AVK se trouvent à la première place de cette liste et sont évitables en grande partie par l'éducation des patients.

Pour développer les ateliers, il m'a fallu rechercher des moyens efficaces et simples de faire comprendre les termes médicaux. En ce sens, ma présence dans les services durant mon stage hospitalo-universitaire, m'a grandement aidé. Grâce à ces visites, j'ai pu me mettre à la place du patient pour réfléchir aux différents éléments à aborder ainsi qu'à la durée relative de chaque séance. Il a été aussi nécessaire de faire un long travail de recherche et de synthèse des connaissances pour permettre à ce projet d'aboutir.

Bien que présentée sous sa forme initiale, notre ETP s'est vue contrainte, par la pratique, d'être légèrement modifiée. Par exemple, certains questionnaires créés pour les ateliers (et devant servir à visualiser la progression ou non du patient) sont devenus des guides de déroulement des séances, le nombre de patients a été revu à la baisse par rapport aux prévisions initiales... Bien que les séances suivent la même trame, elles s'adaptent à chaque patient, selon l'appréciation des animateurs des ateliers.

Fort de ces modifications suite à l'expérimentation pratique, cette ETP semble répondre à ses objectifs, avec un grand nombre de patients satisfaits du déroulement des ateliers auxquels ils ont participé. On peut aussi dire, grâce aux données chiffrées recueillies, que l'on constate une progression des scores des patients pendant les séances qu'ils ont suivi.

Comme nous le savons, il est nécessaire que les patients soient adhérents à leur traitement AVK. En ce sens, les rendre acteurs de leur santé, en leur apportant des connaissances, tant sur leur maladie que sur leur traitement, via une ETP au moment de l'instauration de leur traitement le permet. La réalisation de l'ETP initiale au sein d'un centre hospitalier permet par la suite de proposer une ETP de renforcement en ville, axée sur les points faibles du patient, et d'ajouter une continuité de soins entre l'hôpital et la ville.

En ce qui me concerne, ce projet m'a beaucoup intéressé. Il m'a permis une réflexion sur l'adéquation entre l'organisation des séances et le schéma théorique de la mise en place d'une ETP telle que le préconise l'HAS. J'ai été chargé de l'organisation pratique sur le terrain, de la prévision du type séance adaptée et surtout de la création des outils nécessaires à celles-ci. L'ensemble de cet exercice m'a permis d'étudier le sujet en profondeur afin d'en réaliser une simplification que je peux utiliser au comptoir de la pharmacie d'officine. Il me permet aussi d'envisager plus sereinement les ateliers d'ETP et les entretiens pharmaceutiques (actuels et futurs) présents dans les missions du pharmacien d'officine depuis la loi HPST de juillet

2009. Il me laisse à penser qu'il me sera possible d'adapter les ateliers aux patients pour répondre au mieux à leur demande.



## VIII. Bibliographie

- [1] HAS (Haute autorité de santé). Guide méthodologique, structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques, Juin 2007, disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_guide\\_version\\_finale\\_2\\_pdf.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf) (consulté le 3 août 2017)
- [2] HAS (Haute autorité de santé). Recommandation, éducation thérapeutique du patient: Définition, finalités et organisation, juin 2007, disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_definition\\_finalites\\_-\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf) (consulté le 19 mai 2017)
- [3] OMS (Organisation mondiale de la santé). Education thérapeutique du patient, programme de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques, 1998, disponible sur : [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/145296/E93849.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf) (consulté le 22 mai 2017)
- [4] A. LAMOUREUX. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/rmr/article/156964> (page consultée le 28 mai 2017)
- [5] EDUC'SANTE. L'éducation thérapeutique au niveau juridique, disponible sur : <Http://webdesignsante.com/EDUCSANTE/index.php/juridique> (page consultée le 21 juin 2017)
- [6] OMS (Organisation mondiale de la santé). L'observance des traitements prescrits pour les maladies chroniques pose problème dans le monde entier, disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/fr/> (page consultée le 23 juin 2017)
- [7] PHARMAGEST. Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ? Disponible sur : <https://pharmagest.com/entretien-pharmaceutique> (page consultée le 29 juin 2018)
- [8] LEGIFRANCE. *Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux.* Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027612770&categorieLien=id> (page consultée le 13 février 2018)
- [9] LEGIFRANCE. *Arrêté du 28 novembre 2014 portant approbation des avenants nos 3, 4 et 5 à la convention nationale du 4 mai 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.* Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029827283&categorieLien=id> (page consultée le 13 février 2018)

- [10] Laboratoire d'hématologie CHU Montpellier, établissement français du sang Pyrénées-Méditerranée, laboratoire d'hématologie CHU Nîmes. « adhet | Hémostase ». In : *Assoc. Pour Développenet Hématologie Transfus.* Disponible sur : <http://www.adhet.info/hemostase> (consulté le 10 janvier 2017)
- [11] IFRAH N., CAHN J.-Y., SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉMATOLOGIE. *Hématologie.* p. 221-231 : Elsevier Masson, 2014. ISBN : 978-2-294-73950-7.
- [12] DU SOUICH P., BEAULIEU P., PICHETTE V., DESROCHES J., BIBLIOTHÈQUE NUMÉRIQUE CANADIENNE (FIRME). *Précis de pharmacologie: du fondamental à la clinique.* p. 385-403, 2015. 1043 p. (consulté le 11 janvier 2017) ISBN : 978-2-7606-3453-4.
- [13] Université médicale virtuelle francophone. La coagulation. Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/7\\_3.html](http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/7_3.html) (page consultée le 5 janvier 2017)
- [14] BEZEAU A., GUILLIN M. C. Exploration et physiologie de l'hémostase. In : *Explor. Physiol. Hémostase.* Disponible sur : <http://hemostasep2.geht.org/> (page consultée le 5 janvier 2017)
- [15] BALEDENT F. Physiologie de l'hémostase. Disponible sur : <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10934.html> (page consultée le 5 janvier 2017)
- [16] Collège national des enseignants de cardiologie. *Cardiologie: les referentiels des colleges.* p. 20 ; 58-59 ; 147-150 ; 197-198 ; 257-260 ; 307-317 ; 417 : Educa Books, 2015 (consulté le 11 janvier 2017) ISBN : 978-2-294-71550-1.
- [17] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Xarelto 15MG+20MG cpr kit. Disponible sur : <Http://www.theriaque.org> (page consultée le 1 juin 2018)
- [18] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Eliquis 2,5mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27882> (page consultée le 1 juin 2018)
- [19] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Eliquis 5mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=30244> (page consultée le 1 juin 2018)
- [20] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Praxbind 2,5g/50ml sol inj fl. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=32135> (page consulté le 15 juin 2018)

- [21] ANSM (Agence national de la sécurité du médicament et des produits de santé). *Rapport sur les anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux, synthèse et surveillance* (Avril 2014). Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport\\_NACOs-avril+2014.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf) (page consulté le 28 décembre 2016)
- [22] SIGURET V. Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. 1 novembre 2006. Vol. 12, n°6, p. 389-399. Disponible sur : [http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/vitamine\\_k\\_metabolisme\\_elements\\_de\\_physiopathologie\\_implication\\_dans\\_la\\_variabilite\\_inter\\_et\\_intra\\_individuelle\\_de\\_la\\_repo\\_273149/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/vitamine_k_metabolisme_elements_de_physiopathologie_implication_dans_la_variabilite_inter_et_intra_individuelle_de_la_repo_273149/article.phtml?tab=texte) (page consultée le 9 janvier 2017)
- [23] STAFFORD D. W. « The vitamin K cycle ». *J. Thromb. Haemost.* Août 2005. Vol. 3, n°8, p. 1873-1878. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2005.01419.x> (page consultée le 9 janvier 2017)
- [24] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Coumadine 2mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=5740> (page consultée le 30 janvier 2017)
- [25] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Coumadine 5mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=13899> (page consultée le 30 janvier 2017)
- [26] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Minisintrom 1 mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=8320> (page consultée le 30 janvier 2017)
- [27] THERIAQUE. Monographie de spécialité: Sintrom 4mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4977> (page consultée le 30 janvier 2017)
- [28] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Préviscan 20mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4561> (page consultée le 30 janvier 2017)
- [29] D, VITAL DURAND. *Dorosz guide pratique des médicaments 2017*. p. 1055 : Educa Books, 2016 (consulté le 23 janvier 2018). ISBN : 978-2-224-03464-1.
- [30] ANSM (Agence national de la sécurité du médicament et des produits de santé). Thesaurus des interactions médicamenteuses, version septembre 2016. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf) (page consultée le 23 février 2018)

- [31] POLLER L. « International Normalized Ratios (INR): the first 20 years ». *J. Thromb. Haemost.* juin 2004. Vol. 2, n°6, p. 849-860. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2004.00775.x> (page consultée le 4 mai 2017)
- [32] HAS (Haute autorité de santé). Annexe, commission de la transparence: Rapport d'évaluation des médicament anticoagulants oraux, juin 2018. Disponible sur : <http://www.echoweblin.com/wp-content/uploads/2018/03/Rapport-FANV.pdf> (consulté le 15 juin 2018)
- [33] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Pradaxa 75 mg gélule. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=23120> (page consultée le 1 juin 2018)
- [34] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Pradaxa 110 mg gélule. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=23121> (page consultée le 1 juin 2018)
- [35] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Pradaxa 150mg gélule. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27642> (page consulté le 1 juin 2018)
- [36] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Xarelto 10mg cpr. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=23841> (consulté le 1 juin 2018)
- [37] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Xarelto 15mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=28227> (page consultée le 1 juin 2018)
- [38] THERIAQUE. Monographie de spécialité : Xarelto 20mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=28228> (page consultée le 1 juin 2018)

## IX. Annexes

### 1. Annexe 1 : Thésaurus des interactions médicamenteuses avec les AVK [30]

31

<b>ANTIVITAMINES K</b>		
<b>ANTI-INFECTIEUX ET INR</b>		
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement, dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR. (acénocoumarol, flumédone, warfarine)		
<b>+ ALCOOL (BOISSON OU EXCIPIENT)</b>		
	Variations possibles de l'effet anticoagulant, avec augmentation en cas d'intoxication aiguë ou diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ ALLOPURINOL</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique)	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'allopurinol et 8 jours après son arrêt.
<b>+ ALPHA-TOCOPHEROL</b>		
	Avec la vitamine E utilisée à des doses supérieures ou égales à 500 mgj : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par vitamine E et après son arrêt.
<b>+ AMINOGLUTETHIMIDE</b>		
	Décrit pour warfarine et acénocoumarol. Diminution de l'effet de l'antivitamine K, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aminoglutéthimide.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par aminoglutéthimide et deux semaines après son arrêt.
<b>+ AMIODARONE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.
<b>+ ANDROGÈNES</b>		
	Augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'androgène et après son arrêt.
<b>+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES</b>		
	Diminution (ou, rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.
<b>+ ANTIPURINES</b>		
	Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K à la mise en route du traitement par l'immunomodulateur et après son arrêt.
<b>+ APREPITANT</b>		
	Risque de diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aprépitant.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant et après l'association.
<b>+ BOSENTAN</b>		
	Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.
<b>+ CEFAMANDOLE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.
<b>+ CEFOPERAZONE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.

<b>+ CEFOTETAN</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.
<b>+ CEFTRIAXONE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.
<b>+ CIMETIDINE</b>		
	Avec la cimetidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la cimetidine et 8 jours après son arrêt.
<b>+ CLINDAMYCINE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par clindamycine et après son arrêt.
<b>+ COLCHICINE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.
<b>+ CYCLINES</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.
<b>+ CYTOTOXIQUES</b>		
	Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR.
<b>+ DANAZOL</b>		
	Augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.
<b>+ DEFERASIROX</b>		
	Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.	<b>À prendre en compte</b>
<b>+ DISULFIRAME</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le disulfirame et 8 jours après son arrêt.
<b>+ DRONEDARONE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la dronedarone et 8 jours après son arrêt.
<b>+ ECONAZOLE</b>		
	Quelle que soit la voie d'administration de l'éconazole augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par éconazole et après son arrêt.
<b>+ EFAVIRENZ</b>		
	Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.
<b>+ FIBRATES</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le fibrate et 8 jours après son arrêt.

<b>+ FLUCONAZOLE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le fluconazole et 8 jours après son arrêt.
<b>+ FLUOROQUINOLONES</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.
<b>+ FLUOROURACILE (ET, PAR EXTRAPOLATION, AUTRES FLUOROPYRIMIDINES)</b>		
	Augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Association DECONSEILLÉE</b> Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt.
<b>+ GLUCOSAMINE</b>		
	Augmentation du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.
<b>+ GRISEOFULVINE</b>		
	Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la griséofulvine.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la griséofulvine et 8 jours après son arrêt.
<b>+ HÉPARINES NON FRACTIONNÉES (DOSES CURATIVES ET/OU SUJET ÂGÉ)</b>		
	Augmentation du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Lors du relais de l'héparine par l'antivitamine K, renforcer la surveillance clinique.
<b>+ IMATINIB</b>		
	Augmentation du risque hémorragique.	<b>Association DECONSEILLÉE</b> Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et mesure fréquente de l'INR.
<b>+ INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE (STATINES)</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.
<b>+ INHIBITEURS DE PROTÉASES BOOSTÉS PAR RITONAVIR</b>		
	Variation de l'effet de l'antivitamine K, le plus souvent dans le sens d'une diminution.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant la durée du traitement.
<b>+ ITRACONAZOLE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'itraconazole et 8 jours après son arrêt.
<b>+ LEVOCARNITINE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la lévocarnitine et 8 jours après son arrêt.
<b>+ MACROLIDES (SAUF SPIRAMYCINE)</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
<b>+ METHYLPREDNISOLONE</b>		
	Pour des doses de 0,5 à 1g de méthyprednisolone administrées en bolus : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthyprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.
<b>+ MICONAZOLE</b>		
	Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves.	<b>CONTRE-INDICATION</b>

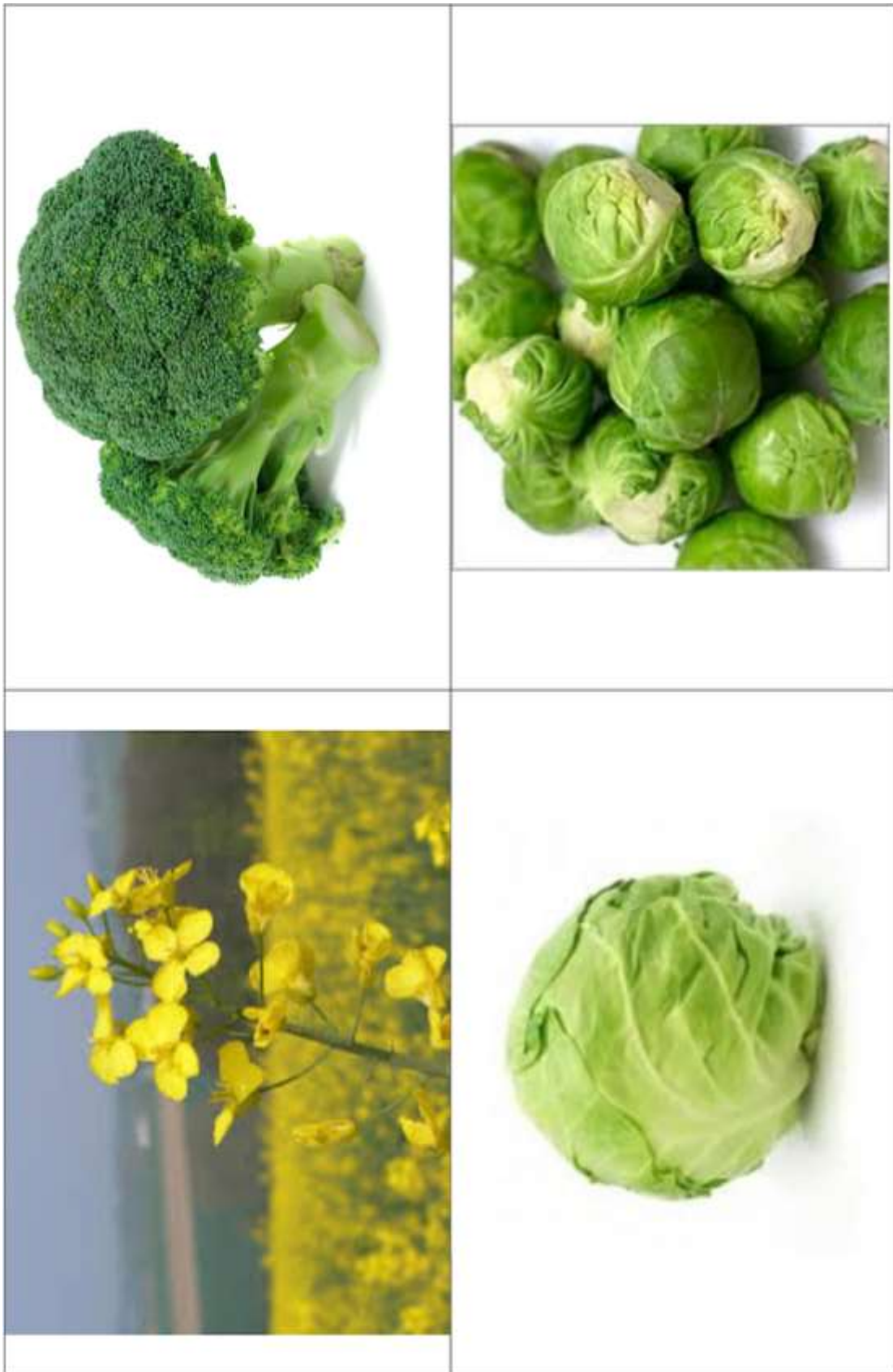
<b>+ MILLEPERTUIS</b>	
Diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique).	<b>CONTRE-INDICATION</b> En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.
<b>+ NEVIRAPINE</b>	
Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.
<b>+ NOSCAPINE</b>	
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ ORLISTAT</b>	
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'orlistat et après son arrêt.
<b>+ PARACETAMOL</b>	
Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g) pendant au moins 4 jours.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
<b>+ PENTOXIFYLLINE</b>	
Augmentation du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la pentoxifylline et 8 jours après son arrêt.
<b>+ PRISTINAMYCINE</b>	
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la pristinaïmycine et après son arrêt.
<b>+ PROGUANIL</b>	
Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.
<b>+ PROPAFENONE</b>	
Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme de l'antivitamine K.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la propafénone et après son arrêt.
<b>+ RIFAMPICINE</b>	
Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.
<b>+ ROPINIROLE</b>	
Augmentation du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par ropinirole et après son arrêt.
<b>+ SUCRALFATE</b>	
Diminution de l'absorption digestive de l'antivitamine K.	<b>Précaution d'emploi</b> Prendre le sucralfate à distance de l'antivitamine K (plus de 2 heures, si possible).
<b>+ SULFAFURAZOL</b>	
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.
<b>+ SULFAMETHIZOL</b>	
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.



<b>+ SULFAMETHOXAZOLE</b>		
	Augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Association DECONSEILLÉE</b> Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par cotrimoxazole et après son arrêt.
<b>+ TAMOXIFENE</b>		
	Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.
<b>+ THROMBOLYTIQUES</b>		
	Augmentation du risque hémorragique.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ TIBOLONE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la tibolone et après son arrêt.
<b>+ TRAMADOL</b>		
	Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.
<b>+ VORICONAZOLE</b>		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par voriconazole et 8 jours après son arrêt.



**2. Annexe 2 : Carte de jeu de la séance 1 :**



<p><b>Brocolis</b></p> <p>Entre 100 - 1000 µg/ 100g</p>	<p><b>Huile de colza</b></p> <p>Entre 100 - 1000 µg/100 g</p>
<p><b>Choux de Bruxelles</b></p> <p>Entre 100 - 1000 µg/ 100 g</p>	<p><b>Chou blanc</b></p> <p>Entre 100 - 1000 µg/100 g</p>



<p><b>Laitue</b> Entre 100 - 1000 µg / 100 g</p>	<p><b>Choucroute</b> Entre 100 - 1000 µg / 100 g</p>
<p><b>Persil</b> Entre 100 - 1000 µg / 100 g</p>	<p><b>Cresson</b> Entre 100 - 1000 µg / 100 g</p>



<p><b>Fenouil</b></p> <p>Entre 100 - 1000 µg / 100 g</p>	<p><b>Epinard</b></p> <p>Entre 100 - 1000 µg / 100 g</p>
<p><b>Chou-fleur</b></p> <p>Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>	<p><b>Chou rouge</b></p> <p>Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>





<p><b>Concombre</b> Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>	<p><b>Asperge</b> Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>
<p><b>Haricot vert</b> Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>	<p><b>Poireau</b> Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>



Foie



Ris

## ***Abats de veau***



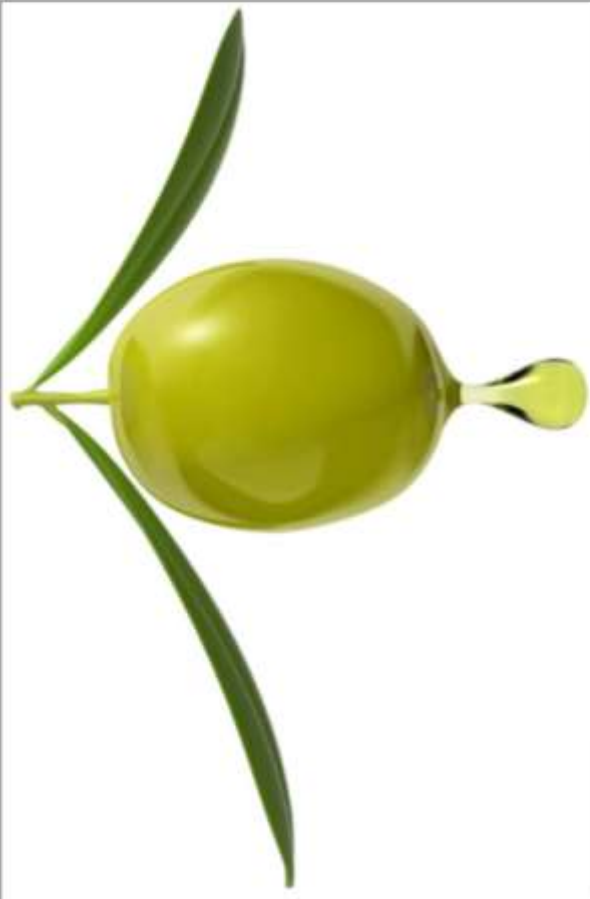
Tête



Rognon

Cœur

<p><b>Poids</b></p> <p>Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>	<p><b>Fèves</b></p> <p>Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>
<p><b>Abats</b></p> <p>Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>	<p><b>Foie</b></p> <p>Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>



<p><b>Huile d'olive</b> Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>	<p><b>Margarine</b> Entre 10 - 100 µg / 100 g</p>
<p><b>Huile de soja</b> Entre 100 - 1000 µg / 100g</p>	<p><b>Poulet rôti</b> Entre 10 - 100 µg / 100g</p>

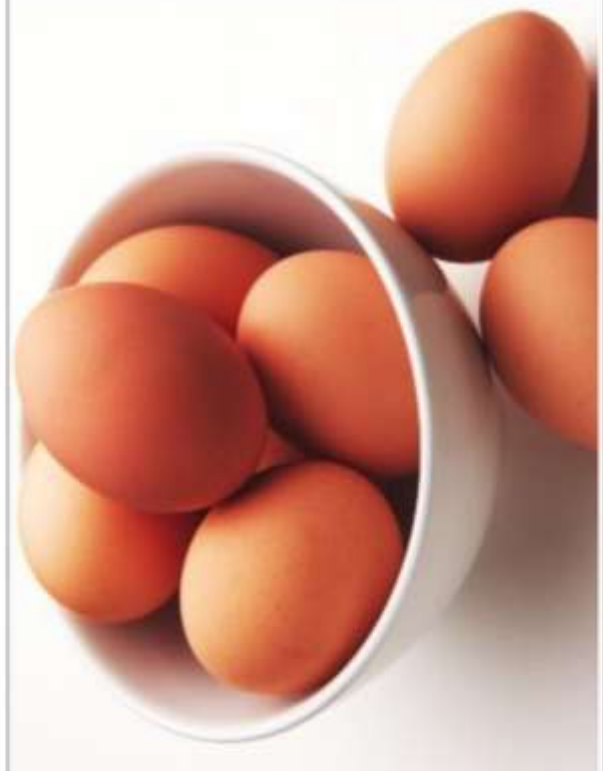


<p><b>Mais</b></p> <p>Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>	<p><b>Lait de vache</b></p> <p>Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>
<p><b>Pâtes</b></p> <p>Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>	<p><b>Pain (blanc)</b></p> <p>Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>





<p><b>Melon/pastèque</b> Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>	<p><b>Riz</b> Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>
<p><b>Pomelo</b> Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>	<p><b>Pamplemousse</b> Inhibiteur CYP 3A4</p>



<p><b>Cacahuètes</b></p> <p>Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>	<p><b>Bananes</b></p> <p>Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>
<p><b>Navets</b></p> <p>Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>	<p><b>Œufs</b></p> <p>Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>



<p><b>Pomme de terre</b> Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>	<p><b>Tomates</b> Entre 1 - 10 µg / 100g</p>
<p><b>Ananas</b> Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>	<p><b>Champignons</b> Entre 0.1 - 1 µg / 100g</p>



<p><b>Cuisine</b> Pas de risque</p>	<p><b>Coudre</b> Risque : protection</p>
<p><b>Jardinage</b> Risque : protection</p>	<p><b>Musique</b> Pas de risque</p>





<p><b>Lecture</b> Pas de risque</p>	<p><b>Jeux de société</b> Pas de risque</p>
<p><b>Massage</b> Risque : prévenir</p>	<p><b>Marche</b> Pas de risque</p>

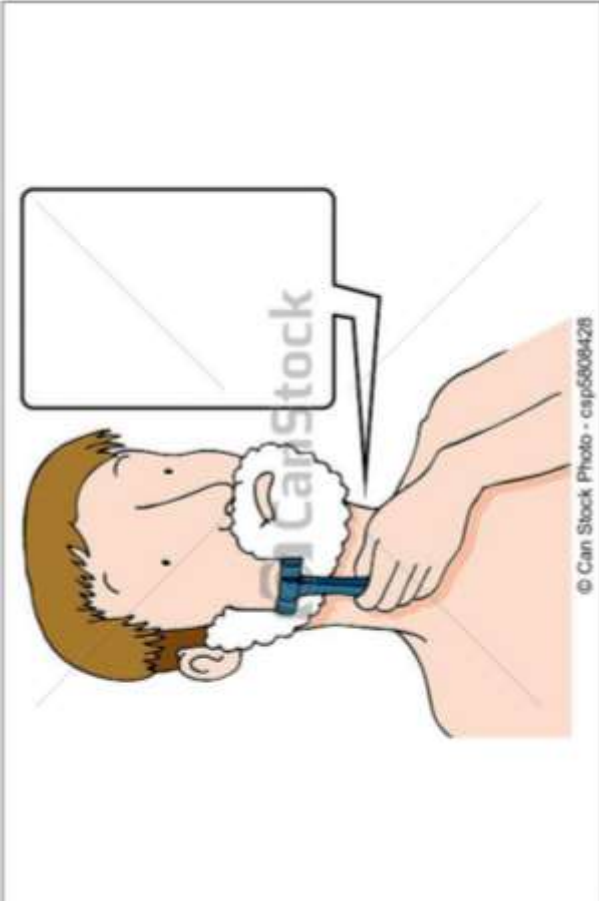


Illustration by [www.illustrationbank.com](http://www.illustrationbank.com)

<p><b>Rasage</b> Risque : faire attention</p>	<p><b>Nager</b> Pas de risque</p>
<p><b>Brossage de dent</b> Risque : faire attention</p>	<p><b>Regarder la télévision</b> Pas de risque</p>

### 3. Annexe 3 : Mode expérimental du test de coagulation



## Educational thérapeutique du patient sous anticoagulant de type AVK

### Mode opératoire du test de coagulation

Le test de coagulation est présenté lors de la séance 3 du suivi du traitement.

Cette expérience pour but de représenter de façon succincte, des mécanismes de la coagulation et l'action des AVK sur celle-ci.

Pour ce faire, nous nous sommes basés sur la propriété des protéines du lait solubles, de coaguler en présence d'un milieu acide. Le but étant de faire le parallèle avec les protéines de coagulation solubles circulantes, qui vont coaguler en présence d'un élément étranger (STENT) ou en présence d'un activateur libéré lors d'une brèche vasculaire.

L'ajout d'amidon de maïs va protéger les protéines du lait d'instaurer du traitement préventif de la coagulation par antagoniste de la vitamine K (AVK).

#### Matériel

- Une seringue (5ml)
- Un pot en verre,
- 2 gobelets en carton
- Un agitateur (petite cuillère)

#### Produits

- Une boîte de lait entier en poudre
- Du vinaigre blanc (9% minimum)
- De l'eau tiède (qui favorise la réaction chimique) autour de 30° (approximation, pas besoin de vérifier la température)
- Des sachets de 5g d'amidon de maïs

#### Mode opératoire

- ✓ Mettre l'équivalent d'un gobelet rempli d'eau dans le pot et y dissoudre 5 cuillères de café de poudre de lait entier.
- ✓ Remplir au demi les deux gobelets en carton par le lait reconstitué
- ✓ Identifier un gobelet K (rémoind)
- ✓ Identifier un gobelet AVK
- ✓ Dans le gobelet AVK ajouter 1 sachet d'amidon de maïs et mélanger
- ✓ Dans chaque gobelet ajouter 1.8ml de vinaigre blanc
- ✓ Mélanger et laisser reposer
- ✓ Constater que le gobelet K rémoind présente une coagulation visible (précipité des protéines) alors que le contenu du gobelet AVK reste homogène.



## 4. Annexe 4 : Bilan des acquis (issu de DxCare®)



### Education thérapeutique du patient sous anticoagulant de type AVK

## BILAN DES ACQUIS

Education thérapeutique dispensée à :

Nom : .....

Prénom : .....

Date de Naissance : .....

Téléphone : .....

OBJECTIFS CHOISIS		Non acquis	En cours	Acquis	Non Observance
Plan d'éducation pour le traitement anticoagulant par AVK					
<i>Le patient .....</i>					
<i>1- Au sujet de la pathologie</i>					
1.1	<b>Nomme la pathologie nécessitant la prise d'AVK</b>				
1.2	<b>Explique les conséquences de la maladie (caillots)</b>				
<i>2- Au sujet du médicament</i>					
2.1	<b>Nomme le médicament, dosage, posologie</b>				
2.2	<b>Définit à quoi il sert (fluidifier, éviter les caillots)</b>				
2.3	<b>Décrit quand et comment le prendre</b>				
2.4	<b>Identifie le comprimé parmi d'autres</b>				
2.5	<b>Coupe le comprimé</b>				
2.6	<b>Organise son traitement dans la journée</b>				
<i>3- Conduite à tenir en cas d'erreur ou en cas d'oubli</i>					
3.1	<b>En cas d'erreur (de trop)</b>				
3.2	<b>En cas d'erreur (pas assez)</b>				
3.3	<b>En cas d'oubli &lt; 8h</b>				
3.4	<b>En cas d'oubli &gt; 8h</b>				
<i>4- la prise de sang</i>					
4.1	<b>Identifie et nomme l'INR</b>				
4.2	<b>Connaît l'INR cible et les bornes</b>				
4.3	<b>Décrit l'observance (INR 1/mois)</b>				
4.4	<b>Connaît la nécessité de l'INR après changement de traitement</b>				
4.5	<b>Connaît les précautions en cas d'incidents de santé (INR)</b>				
<i>5- le carnet</i>					
5.1	<b>Avoir son carnet sur lui</b>				
5.2	<b>Renseigne le carnet, le tient à jour</b>				

OBJECTIFS CHOISIS (suite) Plan d'éducation pour le traitement anticoagulant par AVK <i>Le patient .....</i>		Non acquis	En cours	Acquis	Non Observance
<i>6- L'équilibre du traitement</i>					
6.1	<b>Connaît les risques de sous-dosage</b>				
6.2	<b>Décrit les risques de surdosage (saignement de nez, de gencives, ecchymoses exagérées, bleus, urines ou selles colorées)</b>				
6.3	<b>Connaît les signes d'hémorragie interne (fatigue essoufflement, pâleur, malaise inexpliqué)</b>				
6.4	<b>Réagit en cas d'hémorragie (appel médecin, urgences)</b>				
6.5	<b>Réagit en cas d'INR hors cible (quart en + ou -, appel médecin)</b>				
<i>7- les précautions</i>					
7.1	<b>Cite les traitements interdits en cas de douleur, fièvre, infection (aspirine, AINS)</b>				
<i>8- Identifie les conduites à risques</i>					
8.1	<b>Intoxication aiguë par l'alcool</b>				
8.2	<b>Intoxication chronique par l'alcool</b>				
8.3	<b>Consommation excessive d'aliments riches en Vit K</b>				
8.4	<b>Identifie les activités à risque</b>				
<i>9- Pratique</i>					
9.1	<b>Reconnaît la nécessité d'informer les professionnels</b>				
9.2	<b>Décrit les dispositions si séjours à l'étranger</b>				
9.3	<b>Décrit comment s'approvisionner et mode de remboursement</b>				
9.4	<b>Décrit le mode de rangement approprié</b>				

Fait le .....

Signatures  
Infirmière

Pharmacien

Patient



## 5. Annexe 5 : Questionnaire « ce que je sais »

### Activité ciblée d'éducation thérapeutique du patient sous AVK

#### Questionnaire « Ce que je sais »

Vos initiales : Nom I \_ I \_ I Prénom I \_ I

Date : .....

Numéro de votre première séance : .....

#### Séance S1 : Alimentation et prévention des risques quotidiens

But : Identifier les aliments qui contiennent de la vitamine K et qui influent sur l'efficacité du traitement anti-coagulant et identifier les conduites à risque dans le cadre des activités de la vie quotidienne.

#### Séance S2 : Indications et but du traitement, interactions avec les AVK

But : Savoir pourquoi un traitement par anti vitamine K a été prescrit et connaître les principaux médicaments (antalgique, anti-inflammatoire, locaux) qui interagissent avec les anti-vitamine K.

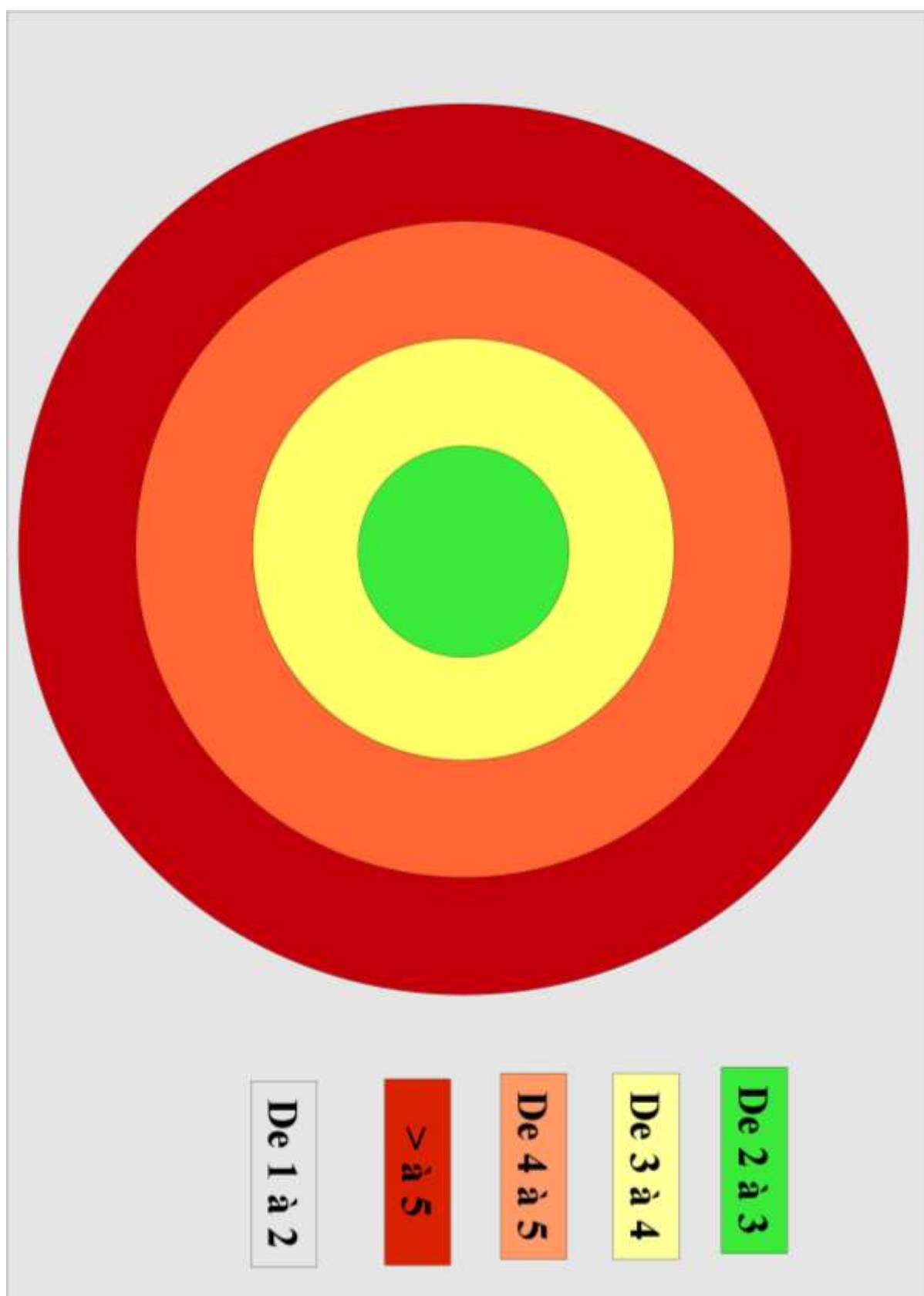
#### Séance S3 : Suivi du traitement (carnet + INR cible)

But : Savoir retrouver les résultats de l'INR dans un bilan biologique, savoir remplir le carnet de suivi, savoir interpréter et réagir en fonction de son INR par rapport à la valeur cible.

Questions	Choix	Avant	Après
Parmi ces boissons, avec la(les)quelle(s) je peux prendre mon traitement ?	Un verre d'eau ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Un verre de lait ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Un bol de café/thé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Un verre de jus de pamplemousse ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Un verre de vin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parmi ces aliments, certains contiennent de la vitamine K, savez vous lesquels ?	Les choux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Les oranges ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Les tomates ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Le lait ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Les œufs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Est-ce que vous devrez faire attention à votre alimentation avec votre traitement ?	Oui ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Non ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parmi ces activités de la vie courante, lesquelles vous demanderont plus de vigilance avec votre traitement ?	Le rasage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Le jardin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	La marche ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Regarder la télévision ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Se brosser les dents ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cuisiner ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>






## 6. Annexe 6 : Cible de l'atelier 3





## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Le jeudi 6 septembre 2018

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Xavier CUNY</p> <p><u>Sujet</u> : La mise en place d'une éducation thérapeutique patient sur l'utilisation des antagonistes de la vitamine K en milieu hospitalier</p> <p><u>Jury</u> : Président : M. GIBAUD Stéphane, Maître de Conférences Directeur : M. BUREAU Alain, Praticien hospitalier Juges : M. VAUCOURT Jérôme, Pharmacien officinal Mme LAVERGNE-SICOT Carole, Médecin généraliste-maladie allergique Mme GERARD Murielle, infirmière en cardiologie</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 25 juin 2018</p> <table border="0"> <tr> <td align="center">Le Président du Jury Co-directeur de thèse</td> <td align="center">Directeur de Thèse</td> </tr> <tr> <td align="center">M. GIBAUD Stéphane</td> <td align="center">M. BUREAU Alain</td> </tr> </table>  	Le Président du Jury Co-directeur de thèse	Directeur de Thèse	M. GIBAUD Stéphane	M. BUREAU Alain
Le Président du Jury Co-directeur de thèse	Directeur de Thèse				
M. GIBAUD Stéphane	M. BUREAU Alain				
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 9.07.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><b>Pr. Raphaël DUVAL</b></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><b>Pierre MUTZENHARDT</b></p> <p align="right">N° d'enregistrement : 10347 .</p>				



N° d'identification :

**TITRE**

**La mise en place d'une éducation thérapeutique patient sur l'utilisation des antagonistes de la vitamine K en milieu hospitalier.**

**Thèse soutenue le Jeudi 6 septembre 2018**

**Par Xavier CUNY**

**RESUME :**

L'éducation thérapeutique du patient prend une place de plus importante dans la prise en charge des patients, aussi bien en officine qu'en maisons de santé.

Définie par un cadre légal pour les patients asthmatiques et les patients sous anticoagulants oraux en ville, elle est inscrite dans les missions du pharmacien et rentre dans son domaine de compétence.

A l'hôpital, nous avons choisi de mettre en place une éducation thérapeutique pour les patients sous antagonistes de la vitamine K, médicaments à haut risque d'évènements indésirables placés en tête de liste des « Never Events » par la Haute Autorité de Santé.

Après un rappel sur la coagulation, sur son mécanisme d'action, sur ses facteurs et les différents traitements, nous détaillons la mise en place de l'atelier d'éducation thérapeutique en trois séances collectives et complémentaires.

Pour cela, nous créons les différents outils (cartes d'aliments contenant de la vitamine K, cartes d'activités à risque, questionnaires, cible pour l'INR, boîtes de médicaments à reconnaître et test de coagulation des protéines de lait) et élaborons le déroulement.

Ce modèle est validé par rapport aux recommandations et le bilan sur l'année 2017 suivant la mise en place montre une progression significative des connaissances acquises par les patients qui en ont bénéficiés.

**MOTS CLES :**

ETP ; AVK; ETP-AVK ; éducation thérapeutique ; antagoniste de la vitamine K

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<b><u>BUREAU Alain</u></b>		<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Thème</b> <input checked="" type="checkbox"/>

<b><u>Thèmes</u></b>	<b>1 – Sciences fondamentales</b>	<b>2 – Hygiène/Environnement</b>
	<b>3 – Médicament</b>	<b>4 – Alimentation – Nutrition</b>
	<b>5 - Biologie</b>	<b>⑥ – Pratique professionnelle</b>