

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignements Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études

N° d'ordre : 10

Présenté et soutenu publiquement le : 03 Juillet 2017

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

**Suivi des patients sous antivitamines K au
niveau du service d'Hémobiologie du CHU de
Tizi-Ouzou**

Réalisé par :

M^{elle} BELKACEM Sabrina & M^{elle} SALMI Nouara

Encadrées par : D^r SI SMAIL .N

Maitre assistante en Hémobiologie

Co-Encadrées par : D^r ISSIAKHEM .F

Assistante en Epidémiologie

D^r RAHLI .S

Assistante en Hémobiologie

Membres du jury:

Présidente : D^r SEKLAOUI.N

Maitre Assistante en Parasitologie

Examinatrice: D^r ARBANI.S

Maitre assistante en Hémobiologie



2016-2017

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

Nous remercions vivement notre promotrice **D^R SI SMAIL Nedjma**, maître assistante en Hémobiologie, chef de service du laboratoire d'Hémobiologie au CHU Nedir Mohamed, qui a bien voulu nous encadrer et a veillé au bon suivi de notre travail par son expertise, ses précieux conseils et ses orientations.

A nos Co-promotrices **D^R ISSIAKHEM Faiza** médecin épidémiologiste au CHU Nedir Mohamed et **D^R RAHLI Sofia**, médecin Hémobiologiste au CHU Nedir Mohamed, d'avoir accepté de diriger notre travail, pour leurs orientations, leur patience et leur aide très précieuse.

Nous remercions **P^r Toudeft.F** médecin Epidémiologiste, chef de service d'Epidémiologie au CHU Nedir Mohamed, de nous avoir accordé la chance de travailler avec son équipe au sein de son service.

Nous remercions **D^r Dahliz Idir**, résidant en Epidémiologie, de nous avoir fait bénéficier de son savoir.

Nos remerciements particuliers vont à toute l'équipe du laboratoire d'Hémobiologie, plus particulièrement **D^r Hadj Arab.D, D^r Ouhadda.Y, D^r Akli.T, M^{elle} Rahmani.S, M^{me} Hadidi, M^{me} Debiane.H**, qui nous ont offert une ambiance de travail chaleureuse.

Nous remercions l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

Nos remerciements les plus sincères vont également à toute la faculté de médecine à leurs têtes **Dr MAMMOU.M**, Chef du département de Pharmacie, et à tous nos enseignants pour la qualité de l'enseignement qu'ils ont voulu nous transmettre.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À la mémoire de mes grands pères.

À ma très chère, honorable et aimable maman :

Tu représentes pour moi l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Tes prières et tes bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

À mon très cher papa :

Pour qui je ne saurais exprimer ma gratitude seulement par des mots.

À mon très cher frère Amine et à sa femme Thamila.

À ma très chère sœur Lynda et son mari Krim.

À toi mon petit ange AKSEL qui n'est pas encore né et que j'aime déjà tant.

À ma grand mère Ouardia, mon oncle Hassane et ses enfants Imane et Amine.

À toute la famille BELKACEM et HAMEDI.

À toi ma sœur de cœur, ma binôme NOUARA ainsi qu'à toute la famille

« SALMI ».

À mes chers amis : "Fatima et Chafiaa ".

À toute ma promotion de Pharmacie "2011-2012".

À tous les malades du CHU "Nedir Mohamed" de Tizi-Ouzou.

Sabrina

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À mes très chers parents « Nouara & Rabah » :

Aucun mot si sacré soit-il, ne suffit à apprécier à sa juste valeur, le soutien, les sacrifices que vous ne m'avez cessés de déployer.

Je vous offre en guise de reconnaissance, ce travail en vous souhaitant santé, bonheur et longue vie qu'on puisse combler à notre tour.

À mes chers frères « Massy & Amghidh ».

À mes chères sœurs « Soraya, Dyhia et son mari Youcef, Flora et son mari Farid » :

Je vous dédie ce travail en témoignage des liens solides qui nous unissent, vos encouragements en vous souhaitant un avenir plein de succès et de joie.

À mon cher oncle Mhenna, à ma chère tante Zhor, et à leurs enfants et à toute la famille « SALMI ».

À mon binôme, ma meilleure amie « Sabrina » et à toute la famille « BELKACEM » :

Je te dédie notre mémoire en témoignage de notre amitié, et tous les moments partagés ensemble, que dieu te garde pour moi.

À mes chers ami(e)s « Massin, Lynda, Fatima ».

À tous mes ami(e)s et collègues de la pharmacie « Chouakj » de Fréha « Aldjia, Karima, Mouh, Moukrane, Nouara, Tahar »

À toute ma promotion « Pharmacie 2011-2012 ».

À tous les malades du CHU « Nedir Mohamed » de Tizi-Ouzou.

Nouara

Table de matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....	1
Objectifs.....	2

Partie théorique

Chapitre I : Pharmacologie des antivitamines K

1.Rappel sur la vitamine K.....	3
1.1. Historique.....	3
1.2. Définition.....	3
1.3. Métabolisme.....	3
1.4. Rôle de la vitamine K dans la coagulation.....	4
2.Introduction sur les AVK.....	4
3.Classification thérapeutique.....	5
4 .Mécanisme d'action.....	6
5.Propriétés pharmacocinétiques.....	13
6.Iatrogénie des AVK.....	13
6.1. Interactions médicamenteuses.....	13
6.2.Les AVK et l'alimentation.....	14
6.3.Les effets indésirables.....	15
7.Les nouveaux anticoagulants oraux « NACO ».....	16

Chapitre II : Indications et contre indications des antivitamines K

Introduction.....	18
1.Principales indications.....	18
1.1.Pathologies veineuses.....	18

1.2.Pathologies artérielles.....	20
1.3.Autres indications.....	22
2.Contre indications.....	23
2.1.Contre indication absolues.....	23
2.2.Contre indications relatives.....	23
3.Précautions d'emploi.....	23
4.Cas particulier : Grossesse et allaitement.....	24

Chapitre III : Surveillance biologique du traitement aux Antivitamines K

1.Stratégie thérapeutique.....	25
1.1.Relais héparine –AVK.....	25
1.2.Evaluation du bénéfice/risque.....	25
1.3.Choix de l'AVK.....	25
1.4.Initiation du traitement AVK.....	25
1.5.Durée du traitement AVK.....	25
2.Surveillance biologique.....	26
2.1.Paramètres à surveiller.....	26
2.2.Périodicité de la surveillance biologique.....	26
2.3.Le carnet d'information et de suivi du traitement.....	27
2.4.Facteurs influençant un traitement aux AVK.....	28
2.5.Auto-surveillance de l'INR par les patients.....	29
3.Conduite à tenir devant des situations particulières.....	32
4.Clinique des anticoagulants « CAC ».....	35

Partie pratique

I. Matériels et méthodes

1.Contexte de l'étude.....	36
2.Matériels et méthodes.....	36
3.Mode opératoire.....	46

II.Résultats

1.Description de la population d'étude.....	55
2.Répartition des patients sous AVK durant la première période d'étude (1 ^{er} Septembre 2016 jusqu'au 15 Décembre 2016 inclus) ;avant l'éducation thérapeutique.....	64
3.Répartition des patients sous AVK durant la deuxième période d'étude(16 Décembre 2016 jusqu'au 6 Mars 2017 inclus) ;Après l'éducation thérapeutique.....	72
4.Evaluation de l'action entreprise(Education des patients sous AVK).....	75

III. Discussion des résultats

1. Biais de l'étude.....	79
2. Discussions des résultats.....	79

IV. Recommandations et perspectives

Recommandations et perspectives.....	87
--------------------------------------	----

Conclusion	91
-------------------------	----

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

AAS : Acide Acétyl Salicylique.

ACFA : Arythmie Complète Fibrillation Auriculaire.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments.

ATIII : Antithrombine III.

ATB : Antibiotiques.

AVK : Anti Vitamine K.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

BRB : Barbituriques.

C : Concentration.

Ca⁺⁺ : Ion Calcium.

CAC : Clinique des Anti Coagulants.

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique.

CESTA : Centre de Surveillance des Traitements Anti thrombotiques.

CHU : Centre Hospitalo Universitaire.

CP : Concentration Plasmatique.

CQ : Contrôle de Qualité.

CQI : Contrôle de Qualité Interne.

CV : Coefficient de Variation.

CYP : Cytochrome.

Da : Dalton.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

Dép : Dépendant.

DNS : Différence Non Significative.

EP : Embolie Pulmonaire.

ET : Ecart Type.

FA : Fibrillation Auriculaire.

FDA : Food and Drug Administration.

FT : Facteur Tissulaire

FVIII : Facteur antihémophilique A.

g : gramme

µg : Microgramme.

H/F :Hommes/Femmes

HAS : Haute Autorité de Santé.

HBPM : Héparine à Bas Poids Moléculaire.

HES : Hydroxy Ethyl Starch.

HNF : Héparines Non Fractionnées.

HTA : Hypertension Artérielle.

IBM-SPSS : International Business Machine Statistical Package for Social Statistics

IC : Intervalle de Confiance.

IDM : Infarctus Du Myocarde.

INR : International Normalized Ratio.

IR : Insuffisance Rénale.

ISI : Index de Sensibilité International.

Jr : Jour.

KHPM :Kininogène de Haut Poids Moléculaire.

Khi² :Khi Deux

Log :Logarithme

h : heure.

M :Molarité.

ml/min : millilitre par minute.

mg/l :milligramme par litre.

MTVE : Maladie Thromboembolique Veineuse.

NACO :Nouveaux Anticoagulants Oraux.

NADP : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit

ND : Nom Déposé

NICE : National Institute of Clinical Excellence

OR : Odds Ratio

PK :Pré Kallicréine

PL: Phospholipide.

PM: Poids Moléculaire.

PPSB: Prothrombine, Proconvertine, Stuart, antihémophilique B

RE-LY : Randomized Evalution of long Terme Anticoagulation

SAPL:Syndrome des anticorps Antiphospholipides.

SRH :Système Réticulo Histocytaire

T1/2:Temps de demi-vie.

TCA : Temps de Céphaline Activé

TG : Triglycérides.

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibiteur.

TO :Tizi-Ouzou

TP : Taux de Prothrombine.

TQ : Temps de Quick.

TR : Temps de Réptilase.

TT : Temps de Thrombine

TV : Thrombose Veineuse.

TVP : Thrombose Veineuse Profonde.

PC : Protéine C.

PS : Protéine S.

VK : Vitamine K.

VKOR : Vitamine K époxyde Réductase.

Liste des figures

Figure N° 01 : Cycle de la vitamine K.....	4
Figure N°02 : Schéma de la coagulation.....	8
Figure N°03. Régulation de la coagulation.....	9
Figure N°04 : Exploration de la coagulation.....	10
Figure N°05 : Mécanisme d'action des AVK	12
Figure N°06 : Le NACO disponible en Algérie « Rivaroxaban » Xarelto®	17
Figure N°07 : Carnet de suivi des patients sous AVK	28
Figure N°08 : Coaguchek® XS.....	31
Figure N°09 : INR ratio®.....	31
Figure N°10 : Actes de chirurgie programmés avec interruption des AVK : Cas du relais préopératoire par héparine ou non en fonction du risque thrombotique du patient.....	34
Figure N°11 : Carnet de suivi des patients sous AVK au CHU de Tizi-Ouzou.....	38
Figure N°12 : Prélèvement des patients sous AVK	39
Figure N°13 : Thromborel® S.....	43
Figure N°14 : Plasma contrôle N.....	43
Figure N°15 : Plasma contrôle P	43
Figure N°16 : TP Multi Calibrateur ®.....	43
Figure N°17 : Le tampon Buffer®.....	43
Figure N°18. CELLCLEAN®	43
Figure N°19 : Portoir pour tubes de prélèvement.....	45
Figure N°20 : Tubes citratés.....	45
Figure N°21 : Embouts à usage unique.....	45

Figure N°22 : Pipette de précision.....	45
Figure N°23 : Centrifugeuse ROTOFIX 32 A	45
Figure N°24 : Coagulomètre automatique SYSMEX.....	45
Figure N°25 : Courbe de calibration	48
Figure N°26 : Droite de conversion TQ en INR	49
Figure N°27 : Graphe de Levey Jenning pour le contrôle Normal	50
Figure N°28 : Graphe de Levey Jenning pour le contrôle pathologique.....	51
Figure N°29 : Dosage de l'INR sur l'automate SYSMEX.....	52
Figure N°30 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémodiologie selon le sexe. CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Mars 2017.....	55
Figure N°31 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémodiologie selon le sexe et l'âge. CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Mars 2017.....	56
Figure N°32 : Description des patients sous AVK suivis au service d'Hémodiologie selon le statut civil. CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Décembre 2016.....	56
Figure N°33 : Description des patients sous AVK suivis au service d'Hémodiologie selon la fonction exercée .CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Décembre 2016.....	57
Figure N°34 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémodiologie selon le niveau intellectuel. CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Mars 2017.....	57
Figure N°35 : L'Acenocoumarol sous deux ND le Sintrom® et le Novarol®.....	58
Figure N°36. Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémodiologie selon l'indication de l'AVK. CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Mars 2017.....	58
Figure N°37 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémodiologie selon l'INR cible. CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Mars 2017.....	59
Figure N°38 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémodiologie selon la présence de pathologies associées. CHU de Tizi-Ouzou Septembre 2016 Mars 2017.....	60
Figure N°39 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémodiologie selon les pathologies associées. CHU de Tizi-Ouzou. Septembre 2016-Mars 2017.....	60

Figure N° 40 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie selon les traitements associés.CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Mars 2017.....	61
Figure N°41 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie selon la prise de médicaments sans avis medical.CHU de Tizi-Ouzou. Septembre 2016-Mars 2017.....	61
Figure N°42 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie selon les antécédents d'accidents liés aux AVK.CHU de Tizi-Ouzou. Septembre 2016-Mars 2017.....	62
Figure N°43 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie selon la nature des hémorragies dues aux AVK.CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Mars 2017....	62
Figure N°44 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie selon les antécédents d'hospitalisation suite à des accidents liés aux AVK.CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Mars 2017.....	63
Figure N° 45 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'Hémobiologie selon les accidents dus aux AVK.CHU de Tizi Ouzou , Septembre 2016-Mars 2017.....	63
Figure N° 46 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie durant la première période .CHU de Tizi-Ouzou.1 ^{er} Septembre 2016-15Décembre 2016.....	64
Figure N°47 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie selon le rythme des contrôles effectués.CHU de Tizi-Ouzou,1 ^{er} Septembre 2016-15 Décembre 2016.....	64
Figure N°48 : Répartition des patients sous AVK suivis au niveau du service d'Hémobiologie selon les INR .CHU de Tizi-Ouzou,1 ^{er} Septembre 2016-15Décembre 2016.....	65
Figure N°49 : Répartition des patients sous AVK suivis au niveau du service d'Hémobiologie selon le sexe.CHU de Tizi-Ouzou,1 ^{er} Septembre 2016-15Décembre 2016.....	66
Figure N°50 : Répartition des patients sous AVK suivis au niveau du service d'Hémobiologie selon Les classes d'âge .CHU de Tizi-Ouzou,1 ^{er} Septembre 2016-15Décembre 2016.....	66
Figure N° 51 : Description des médicaments pris par automédication chez les patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie.CHU de Tizi-Ouzou.1 ^{er} Septembre 2016-15Décembre 2016.....	69

Figure N°52 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie selon la conduite à tenir en cas d'oubli de prise. CHU de Tizi-Ouzou, 1 ^{er} Septembre 2016- 14 Décembre 2016.....	70
Figure N°53 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie durant la deuxième période d'étude .CHU de Tizi-Ouzou, 16 Décembre2016-6 Mars 2017. Mars 2017.....	72
Figure N°54 : Répartition des patients sous AVK suivis au service d'Hémobiologie selon le rythme des contrôles effectués au niveau du service d'Hemobiologie. CHU de Tizi-Ouzou, 16Decembre2016-6Mars 2017.	72
Figure N°55 : Répartition des patients sous AVK suivis au niveau du service d'Hémobiologie selon les zones therapeutiques. CHU de Tizi-Ouzou, 16Decembre2016-6Mars2017.....	73
Figure N°56 : Répartition des patients sous AVK suivis au niveau du service d'Hémobiologie selon le sexe. CHU de Tizi-Ouzou, 16 Décembre2016-6Mars 2017. Mars 2017.....	74
Figure N°57 : Répartition des patients sous AVK suivis au niveau du service d'Hémobiologie selon l'âge. CHU de Tizi-Ouzou, 16 Décembre2016-6Mars 2017.....	74
Figure N° 58 : Comparaison des patients sous AVK selon leurs équilibres avant et après éducation thérapeutique. CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Mars 2017.....	76
Figure N° 59 : Evaluation des patients équilibrés et non équilibrés avant et après éducation thérapeutique selon le sexe CHU de Tizi-Ouzou, Septembre2016-Mars 2017.....	76
Figure N° 60: Comparaison des patients sous AVK selon leurs équilibres avant et après éducation thérapeutique selon les moyennes des controles. CHU de Tizi-Ouzou, Septembre 2016-Mars 2017.....	77
Figure N°61 : Evaluation des INR selon les zones thérapeutiques avant et après éducation thérapeutique .CHU de Tizi-Ouzou, Decembre2016-Mars 2017.....	78
Figure N° 62 : Journée de sensibilisation et de formation sur les maladies cardiovasculaires réalisée le 23 Mai 2015 .CHU de Tizi-Ouzou.....	89
Figure N°63 : Journée de vulgarisation et sensibilisation sur les pathologies cardiaques. Maison de la culture de la wilaya de Tizi-Ouzou.....	90

Liste des tableaux

Tableau I : Classification des antivitamines K.....	6
Tableau II : Facteurs de coagulation avec leurs caractéristiques essentielles.....	7
Tableau III : Les inhibiteurs de la coagulation.....	7
Tableau IV : Valeurs normales des facteurs de la coagulation	12
Tableau V : Les aliments riches en vitamine K.....	15
Tableau VI : Valeur de l'INR selon les indications.....	26
Tableau VII : Tableau des résultats de conversion du TP(S) en TQ(%).....	47
Tableau VIII: Tableau des résultats de conversion du TQ(S) en INR.....	48
Tableau VIII: Plage de mesure de l'automate SYSMEX.....	52
Tableau X: Interférence du dosage par le SYSMEX.....	53
Tableau XI: Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au niveau du service d'Hémodiologie selon la durée du traitement AVK	59
Tableau XII : Répartition des patients sous anti vitamine K selon leurs caractéristiques ; suivis au niveau du service d'Hémodiologie.....	67
Tableau XIII : Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au niveau du service d'Hémodiologie selon le manque d'éducation thérapeutique.....	68
Tableau XIV : Répartition des patients sous anti vitamine K selon le non respect du régime alimentaire, au niveau du service d'Hémodiologie	68
Tableau XV : Répartition des patients sous anti vitamine K selon la prise de médicaments par automédication, au niveau du service d'Hémodiologie	69
Tableau XVI : Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au niveau du service d'Hémodiologie selon leurs antécédents d'oubli de prise	70
Tableau XVII : Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au niveau du service d'Hémodiologie selon leurs antécédents de confusion entre les posologies	71
Tableau XVIII : Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au niveau du service d'Hémodiologie selon la présence de pathologies associées	71

Tableau XIX : Comparaison des patients équilibrés et non équilibrés avant et après éducation thérapeutique, suivis au service d'Hémobiologie.....	75
--	----

Introduction

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants oraux qui s'opposent au processus de la coagulation en inhibant l'action de la vitamine K. Ils sont utilisés dans la prise en charge des thromboses veineuses et artérielles, et dans la prévention de leurs récives. (1)

En effet leurs ventes ne cessent de croître régulièrement, nous avons constaté une hausse de 25,23% au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou ces deux dernières années atteignant une moyenne de 6534boites /an. (Annexe I).

Cependant ces traitements, présentent d'une part un fort potentiel iatrogène avec un lourd pourcentage d'accidents dont les plus importants et les plus redoutés restent les accidents hémorragiques, qui peuvent conduire à des hospitalisations ; et d'une autre part leur suivi biologique reste problématique et les interférences nombreuses, d'où leur surveillance biologique et clinique incontournable, et une évaluation périodique obligatoire. (2)

Notre travail vise à faire l'état des lieux des patients traités par cette classe médicamenteuse (AVK) et faire ressortir les facteurs de risques ou les causes qui sont à l'origine des déséquilibres et des accidents engendrés par ce traitement anticoagulant ;tout en essayant de répondre à un certain nombre de questions qui nous semble importantes :

- Quand est ce que nous pouvons dire qu'un patient est équilibré?
- Quels sont les facteurs qui sont à l'origine des déséquilibres rencontrés chez les patients sous AVK ?
- Une éducation thérapeutique régulière peut-elle améliorer l'adhérence des patients à leur traitement AVK ?
- L'intervention du pharmacien quant aux interactions médicamenteuses, aux contre-indications, et à l'automédication, peut-elle améliorer la réponse thérapeutique ?

L'accent sera mis sur le rôle de l'éducation thérapeutique dans l'amélioration du suivi de ces patients et dans la prévention de la survenue de ces déséquilibres qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital de ces patients.

Ce présent travail est scindé en deux parties :

- Une partie théorique qui porte sur la revue de la littérature sur les antivitamines K ainsi que la surveillance biologique de ce traitement.
- Une partie pratique est vouée au suivi des patients sous AVK à partir d'une enquête que nous avons réalisé au sein du service d'Hémobiologie du CHU « NEDIR MOHAMED » de la wilaya de Tizi-Ouzou.

Objectifs

Objectif principal

Déterminer la prévalence des patients sous AVK non équilibrés au niveau du service d'Hémobiochimie du CHU de Tizi-Ouzou.

Objectifs secondaires

- Etablir un état des lieux des connaissances des patients sur leur traitement Anticoagulant.
- Description des profils des patients traités par AVK selon leurs équilibres, tout en essayant de mettre en évidence les facteurs qui peuvent influencer ce dernier.
- Evaluer l'observance des patients à leurs traitements par AVK par une éducation thérapeutique.
- Etablir des recommandations aux patients et aux professionnels de la santé tout en mettant l'accent sur le rôle que le pharmacien peut apporter sur l'accompagnement et le suivi des patients sous AVK.

Partie théorique

Chapitre I :

Pharmacologie des Anti vitamines K

1. Rappel sur la vitamine K

1.1. Historique

La vitamine K est une vitamine liposoluble, découverte fortuitement suite à des recherches sur le cholestérol dans la fin des années 1920 par le biochimiste danois Henrick Dam. Il a soumis à des poussins un régime alimentaire sans matières grasses, il constata alors la survenue d'hémorragies chez ces derniers. (3)

Les chercheurs ont conclu qu'il existe une substance inconnue jusqu'alors, dont l'absence entraîne une tendance aux hémorragies. Ils décident de lui attribuer le nom de vitamine K, en référence au mot allemand « koagulation ». (3)

C'est en 1936, que cette vitamine a été isolée par Dam et synthétisée par l'américain E. DOISY en 1939. (3)

En 1943, cette découverte leur a valu le prix Nobel partagé de médecine et de physiologie. (3)

1.2. Définition

La vitamine K connaît deux origines, exogène par l'alimentation (80%) et endogène par la flore intestinale (20%). (4)

Il existe 3 différents types de vitamine K (Annexe II), toutes comportent un noyau naphthoquinone (2-méthyl-1-4-naphthoquinone) substitué en position 3 par :

- Une chaîne phytyl : vitamine K1 ou phytoménadione, retrouvée dans les aliments d'origine végétale. (4)
- Des résidus prényl : vitamine K2, aussi appelée ménaquinone, fabriquée par des bactéries naturellement présentes dans les intestins. (4)
- Un hydrogène : vitamine K3 ou ménadione. Il s'agit de la forme artificielle de la vitamine K. (4)

1.3. Métabolisme

La vitamine K est absorbée dans la première partie de l'intestin grêle grâce aux sels biliaires. Le taux d'absorption varie entre 20 à 70 %. Transportée au foie par les lipoprotéines riches en triglycérides, elle peut être soit métabolisée par glucuroconjugaison, soit stockée, mais de manière limitée (environ 8 jours). Les métabolites sont éliminés par les urines et par la bile. (5) (6) (7)

1.4. Rôle de la vitamine k dans la coagulation

La fonction la mieux connue de la vitamine K est d'intervenir dans la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation: les facteurs II, VII, IX, X, ainsi que deux inhibiteurs de la coagulation : la protéine C(PC) et son cofacteur la protéine S(PS).(8) (9)(10)

La vitamine K réduite (Figure N°01) sert de cofacteur pour une carboxylase hépatique qui transforme ces précurseurs inactifs en facteurs biologiquement actifs par gamma carboxylation. Ils seront ainsi capables de se fixer, en présence de calcium ionisé (Ca^{++}), sur les phospholipides servant de support aux réactions de coagulation. (8)(9) (10)

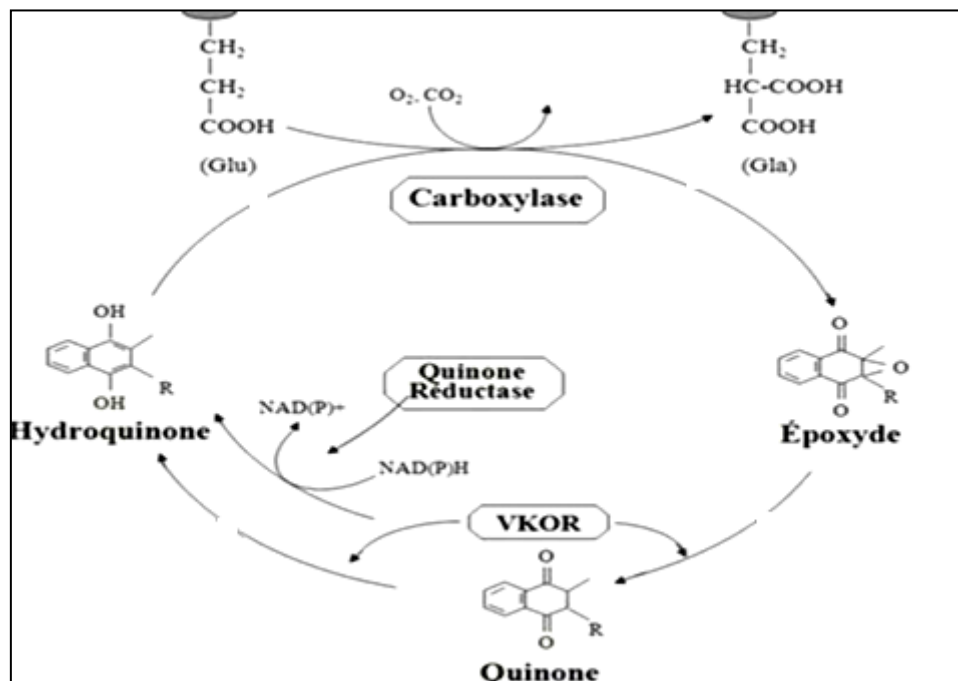


Figure N°01 : Cycle de la vitamine K (6)

Parmi les autres fonctions biologiques de la vitamine k, les plus reconnues concernent celles impliquées dans la minéralisation osseuse, capacités cognitives, prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né. (9) (10) (11) (12)

2. Introduction sur les AVK

Historique

La découverte des antivitamines K remonte aux années 1920 aux Etats-Unis ; suite à la survenue d'hémorragies spontanées décimant des troupeaux de bétail ayant consommé du trèfle doux (*Melilotus alba*) avarié. (8) (12) (13)

C'est en 1939, que K.P. Link isole la structure de cet agent hémorragique : le 3,3'-diméthylène, 4- hydroxycoumarine. Ce n'est qu'en 1940, qu'il parvient à la synthétiser en lui donnant le nom « dicoumarol ». **(8) (12) (13)**

K.P. Link démontre également qu'un traitement par vitamine K inhibe l'action du dicoumarol, il en conclut que ce dernier est un antagoniste de la vitamine K. **(8) (12) (13)**

En 1948, la warfarine ; premier AVK de synthèse, vit le jour lors de l'élaboration d'un raticide responsable d'hémorragies intestinales aiguës et fatales chez ces animaux. En 1954, cette molécule révolutionnaire est enregistrée auprès de la FDA pour une utilisation clinique chez l'homme. Elle a montré une efficacité supérieure au dicoumarol et reste à ce jour la molécule la plus documentée des AVK. **(8) (12) (13) (14)**

3. Classification thérapeutique

Tous les antivitamines K possèdent le même mécanisme d'action et donc les mêmes effets, mais se différencient par leurs délais ainsi que leurs durées d'action. On peut les classer selon : leurs structures chimiques ou leurs caractéristiques de maniement clinique. (Tableau I). **(15)**

3.1. Classification chimique

Les AVK appartiennent à deux grandes classes : (Annexe III)

- **Les coumariniques** : il s'agit des dérivés du phénylcoumarol.
- **Les dérivés de l'indane dione** : il s'agit des dérivés de la phényl-indane-dione. **(15)**

3.2. Classification clinique

- **Les dérivés d'action rapide et brève** : Biscoumacétate d'éthyle = TROMEXANE®, qui n'est plus commercialisé. **(15)**
- **Les dérivés de durée d'action intermédiaire** : regroupe la majorité des spécialités.
- **Les dérivés à action retardée et durée prolongée.**

Tableau I: Classification des antivitamines K (15) (16)

Classe thérapeutique	Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités Pharmaceutiques (ND)	Temps de demi vie T1/2(h)	Durée D'action (jr)	Délai d'action(h)
Dérivés coumariniques	Acénocoumarol	Sintrom®* Novarol®* Minisontrom®	8-9h	2-3jrs	24-48h
	Warfarine	Coumadine®	35-45h	3-5jr	36-72h
Dérivés de l'indane -dione	Fluindione	Préviscan®	30h	3-4jrs	36-72h

* les AVK disponibles en Algérie

4. Mécanisme d'action

4.1. Rappel sur la coagulation

La coagulation intervient pour consolider le clou plaquettaire obtenu à la fin de l'hémostase primaire. On distingue classiquement deux voies permettant d'aboutir à la formation de la thrombine : la voie endogène ou intrinsèque et la voie exogène ou extrinsèque. (17)

4.1.1. Les intervenants

Les acteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui comprennent les facteurs de la coagulation mais aussi les inhibiteurs physiologiques. Ces protéines plasmatiques ont des noms propres, et sont pour la majorité d'entre elles désignées dans la nomenclature internationale par des chiffres romains ; une fois activées, les facteurs de la coagulation portent leurs noms suivis du suffixe « a ». (18)

- Les facteurs de la coagulation

Les différents facteurs intervenants dans la coagulation sont résumés dans le tableau II:

Tableau II: Facteurs de la coagulation avec leurs caractéristiques essentielles(19) (20)

Facteur	Synonyme	Lieu de synthèse	C (mg/l)	Demi-vie (h)	Vitamine K dépendant
I	Fibrinogène	Foie	2-4 *10 ³	120	non
II	Prothrombine	Foie	100-150	80	oui
V	Proaccélérine	Foie	5-10	24	non
VII	Proconvertine	Foie	0,35-0.6	6	oui
VIII	Facteur antihémophilique A	Foie, SRH	0 .1-0.2	12	non
IX	Facteur antihémophilique B	Foie	3-5	24	oui
X	Facteur Stuart	Foie	7-17	48	oui
XI	Facteur Rosenthal	Foie	3-6	60	non
XII	Facteur Hageman	Foie	30-40	60	non
XIII	Facteur de la stabilisation de la fibrine	Foie	20-30	240	non
PK	Prékallikréine	Foie	25-50	35	non
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire	Foie	60-90	150	non

- Les inhibiteurs de la coagulation:

À côté de ces facteurs de la coagulation, il existe dans le plasma des systèmes inhibiteurs, qui régulent en permanence le processus de la coagulation. (Tableau III). (20) (21)

Tableau III : Les inhibiteurs de la coagulation(19) (20)

Facteur	PM(Da)	Cp (mg/l)	Demi-vie(h)	Vitamine K dep
AT	65000	180-300	60	Non
PC	62000	2.7-6	6	Oui
PS	70000	25	ND	Oui
TFPI	42000	0.1	ND	Non

4.1.2. Déroulement de la coagulation

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques, qui met en jeu l'action simultanée de plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de coagulation et des enzymes, pour aboutir à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, composant majeur du caillot fibrino plaquettaire. (20)

La coagulation passe par trois phases successives : son initiation ou déclenchement du processus, son amplification et enfin la fibrinoformation. (Figure N°2). (19)

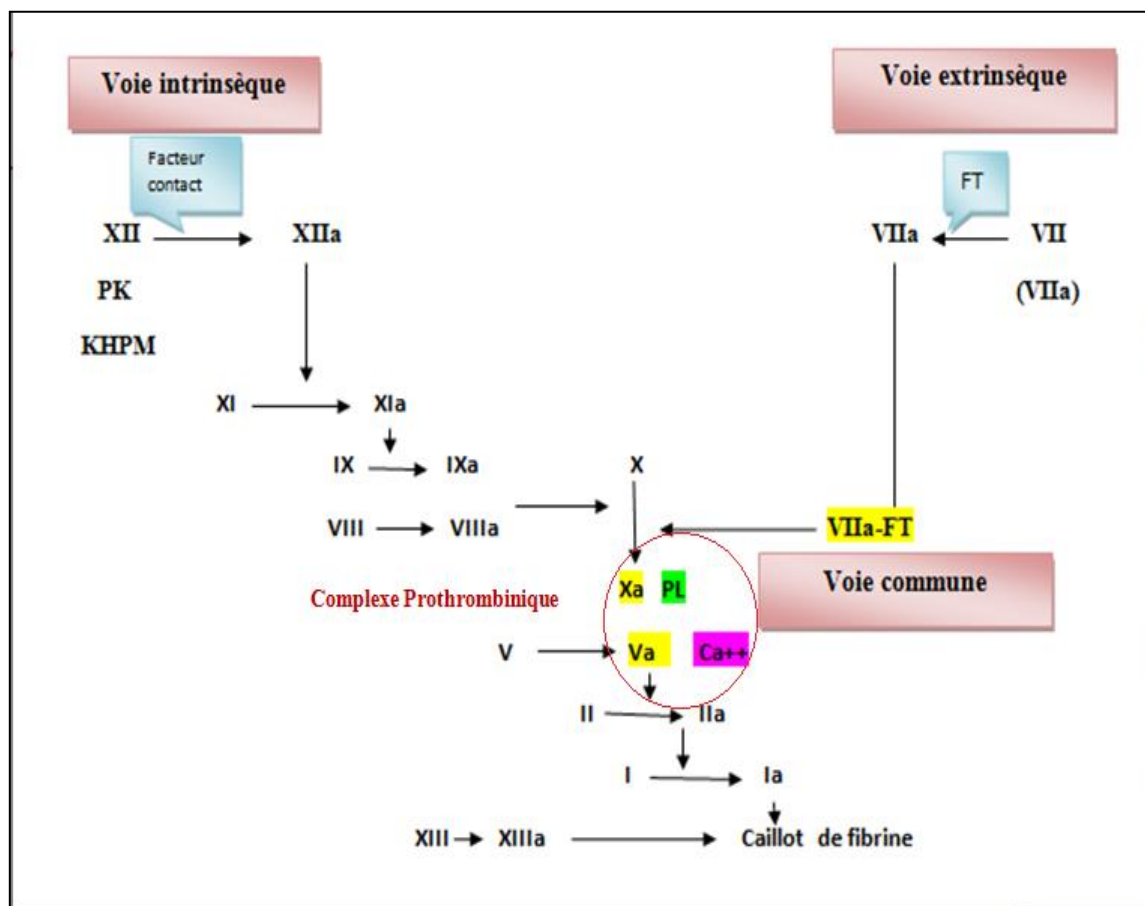


Figure N°02 : Schéma de la coagulation (20) (22)

4.1.3. Régulation de la coagulation

On distingue 3 systèmes inhibiteurs principaux : l'antithrombine (ATIII), le système protéine C- protéine S, et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI). (Figure N°3). (20)

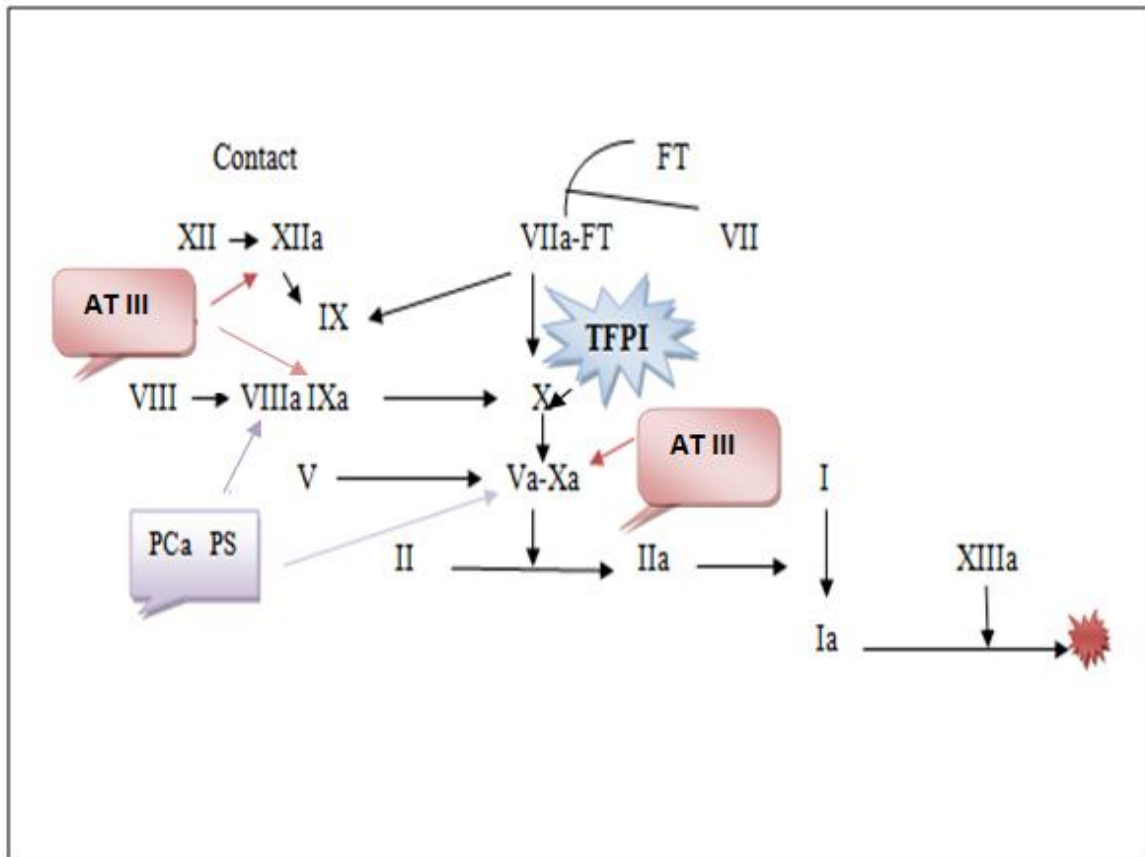


Figure N°03 : Régulation de la coagulation (20)

4.1.4. Exploration de la coagulation

L'exploration de la coagulation se fait schématiquement en deux étapes :

Les tests d'exploration globale : le temps de Quick (TQ) ou taux de Prothrombine (TP), le temps de céphaline + activateur (TCA) et le temps de thrombine (TT). (21) (23)

Les tests de seconde intention : pour le dosage spécifique de l'activité des facteurs de la coagulation. (Figure N°4). (21)(23)

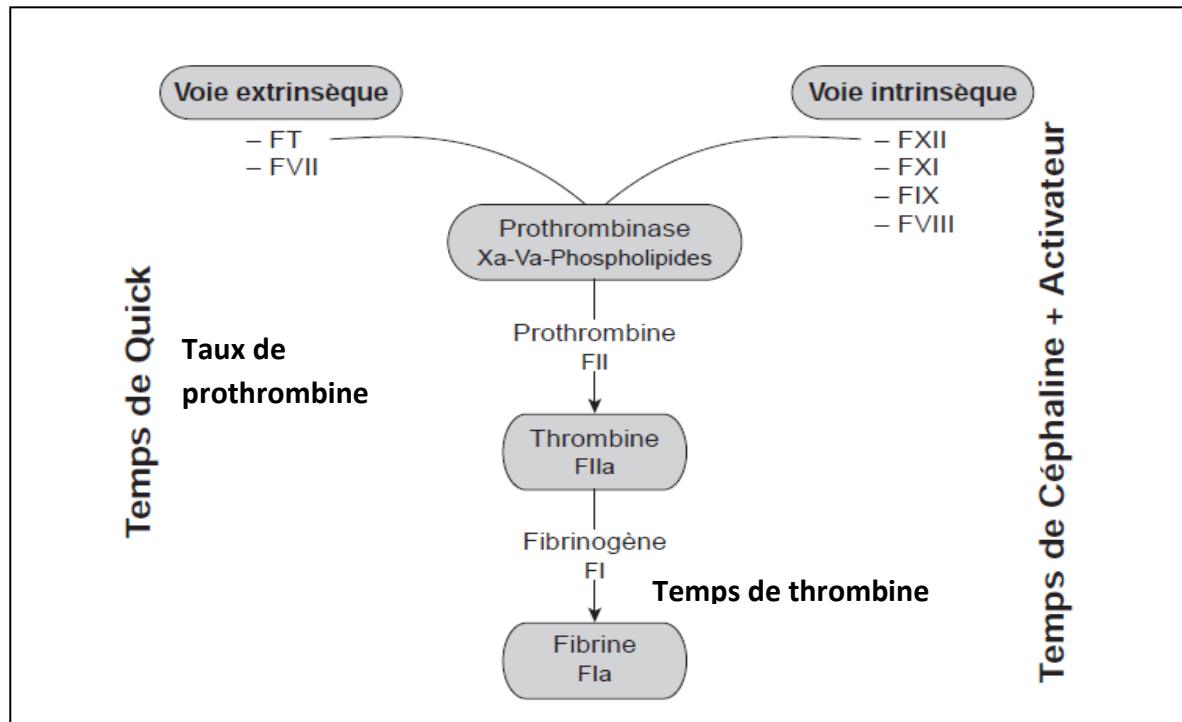


Figure N°04 : Exploration de la coagulation (22)

4.1.4.1. Le temps de Quick (TQ)

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides).

Le TQ explore la voie exogène ou extrinsèque de la coagulation, il est ainsi sensible aux déficits des facteurs II, V, VII, X et le fibrinogène.

Le temps de Quick est converti en pourcentage par extrapolation, à partir de la courbe de Thivolle, il est appelé Taux de Prothrombine (TP). (19)

Les résultats sont exprimés soit :

- En secondes par rapport à un témoin, valeur normale = 12 - 14 secondes. Un TQ ≥ 2 s le TQ du témoin est considéré pathologique.
- En %, dont la valeur normale est située entre 70-120%. Un TP < 70 % est considéré comme pathologique.
- En INR, qui correspond au rapport du temps de Quick du malade sur celui du témoin, élevé à la puissance ISI (International Sensitivity Index ou indice de la sensibilité internationale de la thromboplastine), il est réservé exclusivement à la surveillance des patients traités par les antivitamines K. L'INR est à interpréter selon le contexte pathologique du patient. (5).

4.1.4.2. Le temps de Céphaline Activateur (TCA)

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma recalcifié en présence de Céphaline (substitut de phospholipides) et un activateur de la phase contact (cérite, kaolin, silice, acide éllagique). (5) (19)

Le TCA explore la voie endogène ou intrinsèque de la coagulation, il est ainsi sensible aux déficits des facteurs VIII, IX, XI, XII, PK et KHPM mais aussi II, V, X et le fibrinogène. (5) (19)

Les résultats sont exprimés en secondes par rapport à un témoin. Valeur normale = 28-30 secondes, variable selon le réactif commercial et l'automate utilisé par chaque laboratoire. Le résultat peut également être exprimé en rapport malade/témoin qui est généralement compris entre 1 à 1,2. (5) (24)

Le temps de céphaline activée est considéré comme pathologique lorsqu'il dépasse 6 à 8 secondes le temps du témoin. (24)

4.1.4.3-Le temps de Thrombine (TT)

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma en présence de calcium et d'une quantité déterminée de thrombine. (22)

Le TT explore l'étape de fibrinoformation à l'exception du facteur XIII. Le résultat est exprimé en seconde par rapport à un temps témoin. Valeur normale = 18 à 20 secondes. Toute valeur supérieure à 6 secondes la valeur du TT témoin est considérée comme pathologique.

4.1.4.4. Temps de réptilase (TR)

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté en présence d'un extrait de venin de serpent (la réptilase). La réptilase transforme le fibrinogène en fibrine et est insensible à l'héparine à la différence de la thrombine. Les résultats sont exprimés en secondes par rapport à un témoin. Ce test n'est plus utilisé actuellement. (5) (21) (24)

4.1.4.5. Dosage spécifique des facteurs de la coagulation

Le dosage des facteurs de la coagulation ne sont pratiqués que si les tests de dépistage (TCA et /ou TQ) sont anormaux. Tous ces facteurs peuvent être dosés individuellement avec le même principe de dosage, où il sera réalisé un TQ (pour les facteurs II, VII, V, X) et un TCA (pour les facteurs VIII, IX, XI, XII).

Le TQ et le TCA sont réalisés sur des plasmas dilués auquel on ajoute un plasma contenant

tous les autres facteurs de la coagulation excepté celui à doser. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la normale. (3) (17).

Lorsqu'un déficit isolé en l'un des facteurs de coagulation est mis en évidence, l'exploration peut être complétée par un dosage immunologique de la protéine pour distinguer les déficits quantitatifs des qualitatifs (Tableau IV). (5) (24)

Tableau IV : Valeurs physiologiques des facteurs de la coagulation (25)

Facteur	Norme(%)
II-VIII-IX-XII	70-150
V-VII-X	70-120

4.2. Action des AVK

L'action des AVK consiste à inhiber l'enzyme vitamine K époxyde réductase(VKOR) qui participe au cycle de la vitamine K (figure N°05) et dont dépend la γ -carboxylation hépatique des facteurs vitamino - K-dépendants. En l'absence de cette γ -carboxylation, les précurseurs des facteurs PPBS et PS, PC ; vont être sécrétés par les hépatocytes dans la circulation sanguine sous forme agammacarboxylée, sans aucun rôle pro-coagulant. (15)(26)(27)

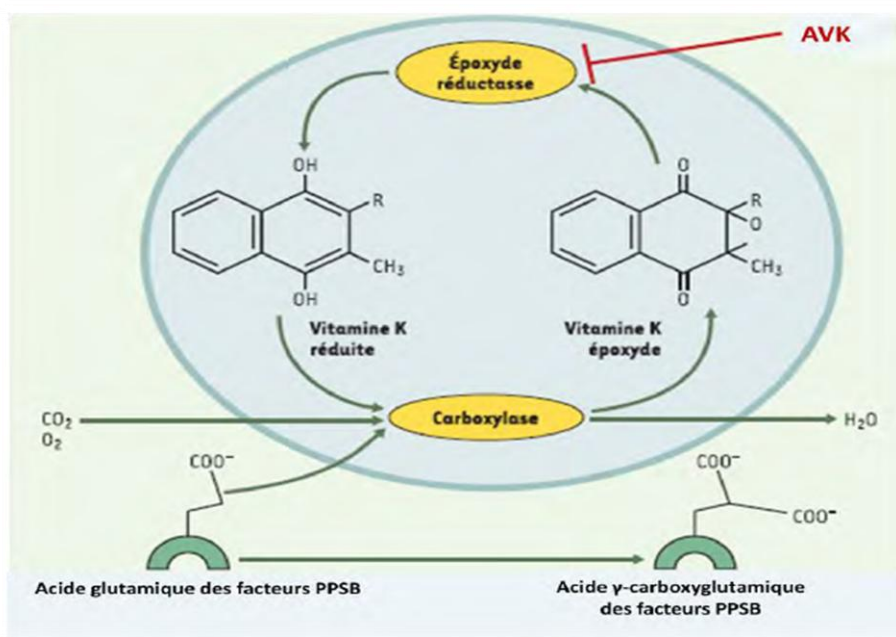


Figure N°05 : Mécanisme d'action des AVK (27)

5. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption des AVK au niveau intestinal est importante et rapide (3 à 6h). La biodisponibilité est excellente du fait de la liposolubilité des molécules. Les AVK se lient de façon réversible et très importante à l'albumine (90% à 97%). Le volume de distribution est faible, limité par la forte fixation protéique. La fraction libre, active de l'ordre de 3 à 5%, subit un métabolisme oxydatif hépatique important via les enzymes CYP2C9 et faiblement par les iso enzymes CYP3A4 et CYP2C19 du cytochrome P450. Leur élimination est urinaire soit sous forme de produits inchangés, soit sous forme de métabolites inactifs. Les AVK traversent la barrière hémato-placentaire, et diffusent dans le lait maternel (à l'exception de la Warfarine). (9) (27).

6. Iatrogénie des AVK

Les AVK ont un fort potentiel iatrogène.

6.1. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont une cause très fréquente de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK. (28)

Un grand nombre de médicaments interfèrent avec la pharmacocinétique des AVK. Certains les potentialisent, tandis que d'autres diminuent leurs effets, nous distinguons : (29)

- **Les associations qui accroissent les effets des AVK par**

-Déplacement de la liaison avec le sérum albumine: salicylés, phenylbutazone, indométacine, clofibrate, sulfamides, miconazole, acide Tiénilique.

-Diminution de la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX, X : salicylés, acide méfénamique, paracétamol, quinine, quinidine, mercaptopurine.

-Diminution du catabolisme des AVK : Allopurinol, chloramphénicol, disulfirame, nortriptyline.

-Diminution de la synthèse de la vitamine K : antibiotique à large spectre.

-Diminution de la clairance rénale : probénécide. (30)

- **Les associations qui diminuent les effets anticoagulants par**

- Diminution de la résorption digestive des AVK : antiacides gastriques, cholestyramine.

- Augmentation de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation : œstrogènes, vitamine K1. (30)

- Induction enzymatique du catabolisme des AVK : barbituriques (BRB), glutéthimide, méprobamate, chlordiazépoxide, rifampicine, griséofulvine.

Les médicaments les plus dangereux sont ceux qui déplacent la liaison de l'AVK à l'albumine, augmentant brutalement la fraction pharmacologiquement active.

Compte tenu du risque vital des pathologies cardio-vasculaires pour lesquelles sont prescrits les AVK, une appréciation du rapport bénéfice/risque en milieu spécialisé peut parfois amener à autoriser une association comme notamment celle d'acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose avec les AVK. (30)

- **Cas particulier**

1. Les AVK et antibiothérapie

Les ATB, inducteurs ou inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450, peuvent altérer la pharmacocinétique des AVK pris de façon concomitante. D'autre part, les ATB à large spectre peuvent être à l'origine de la destruction de la flore intestinale. En conséquence, selon la classe d'antibiotique utilisée, l'effet anticoagulant des AVK peut être potentialisé et le risque hémorragique accru. (31)

2. Les AVK et les sulfamides hypoglycémiants

Les AVK inhibent l'oxydation des sulfamides antidiabétiques oraux, pouvant ainsi provoquer une hypoglycémie importante. (29)

3. Les AVK et la phénytoïne

Le dicoumarol associé à la phénytoïne peut entraîner des intoxications par cette dernière. (29)

6.2. Les AVK et l'alimentation

Parmi les principales sources alimentaires de vitamine K, on retrouve les légumes verts et les huiles végétales (tableau V). Une consommation en excès de ces aliments riches en vitamine K peut entraîner une diminution de l'efficacité des AVK, notamment avec l'Acénocoumarol à courte demi-vie. En effet, cet apport alimentaire de vitamine K vient alimenter la réaction d'activation par carboxylation des facteurs vitamino-K dépendants. Par conséquent, l'effet thérapeutique des AVK est diminué, l'INR abaissé, se traduisant par un risque thrombotique

accru. (32)

L'intoxication éthylique aiguë potentialise l'effet des antivitamines K. Il existe au contraire au cours de l'éthylisme chronique une induction enzymatique qui antagonise l'effet du traitement. Il est à noter que le jeûne augmente l'effet anticoagulant. (32)

Tableau V : Les aliments riches en vitamine K. (33)

Teneur très élevée en vitamine K (100 à 1000ug pour 100g)	Teneur élevée en vitamine K (1 à 100ug pour 100g)	Teneur moyenne en vitamine K 0.1 à 1ug pour 100g)
• Huile de soja • Brocoli, chou vert, choux de Bruxelles, choucroute • Laitue, cresson, endive, chicorée • Persil, basilic, ciboulette, thym, pissenlit • Epinard • Nato (soja fermenté) • Fromage frais fermenté (selon la souche bactérienne)	• Huile de colza, huile d'olive, margarine, huile de noix • Chou rouge, chou-fleur, céleri • Concombre • Poireau, asperge • Haricot vert, fève, pois • Carotte, artichaut • Pomme de terre • Pruneau, kiwi, rhubarbe • Poulet avec peau, foie et abats	• Huile de maïs, palme, tournesol • Crème, beurre, fromage • Orge, avoine, son de blé • Pain complet • Pomme, pêche, prune, myrtille, fraise, tomate, • Datte, figue, raisin • Courgette

6.3. Les effets indésirables

Les antivitamines K exposent à deux types d'effets indésirables : les complications hémorragiques et les complications non hémorragiques.

6.3.1. Les manifestations hémorragiques

Les accidents hémorragiques sont la complication la plus fréquente et la plus redoutée du traitement par les AVK. **(13)**

Ces manifestations peuvent avoir plusieurs sites, et se traduisent par: des Gingivorragies, des épistaxis, des ecchymoses, des pétéchies, des hémorragies gynécologiques de type métrorragies, des hémorragies digestives, hématurie et rarement oculaire (chez des sujets hypertendus et diabétiques). Les plus graves sont celles qui surviennent au niveau du système nerveux central, chez des sujets âgés et/ou hypertendus. **(13) (27)**

6.3.2. Manifestations non hémorragiques

Moins fréquentes, il s'agit des manifestations immuno-allergiques, qui surviennent le plus souvent au début du traitement:

-Nécroses cutanées ou mammaires. (Eczéma, éruption maculopapuleuse...) **(13)**

-Intolérance gastrique avec les coumarines (diarrhée). **(13)**

-Œdème local, œdème de Quincke, prurit, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire, insuffisance rénale par atteinte interstitielle ou glomérulaire en lien alors avec une vascularite allergique, augmentation des enzymes hépatiques voire véritable hépatite, fièvre et hyper éosinophilie. **(13)**

7 .Les Nouveaux anticoagulants oraux « NACO »

L'évolution dans le développement des anticoagulants oraux pour compenser les inconvénients des AVK, a conduit à l'introduction de nouveaux anticoagulants oraux, dont l'objectif à terme est le remplacement des AVK. **(34)**

7.1. Dabigatran

Sur le plan pharmacodynamique, il s'agit d'un inhibiteur direct et sélectif de la thrombine (II a). Il est administré oralement, sans surveillance biologique ni ajustement posologique. **(34)**

Dans l'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation

Therapy), le Dabigatran a pris une longueur d'avance dans la fibrillation auriculaire. Le Dabigatran à 110 mg 2 fois par jour, a une efficacité comparable à celle des AVK tout en entraînant moins d'accidents hémorragiques. Tandis que la dose de 150 mg 2 fois par jour est plus efficace que les AVK en terme d'accidents emboliques avec un risque d'hémorragies majeures similaires. **(34)**

Il est actuellement indiqué en prophylaxie primaire des événements thromboemboliques veineux. (34)

Il est contre indiqué en cas de grossesse, d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatique sévère. (34)

7.2. Rivaroxaban, l'Apixaban et l'Edoxaban

Sur le plan pharmacodynamique, il s'agit d'inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa. (34)

Ils sont administrés oralement, sans surveillance biologique ni ajustement posologique.

En orthopédie, ils sont recommandés par le NICE (National Institute of Clinical Excellence) pour la prévention de la thrombo-embolie veineuse en post chirurgie. (34)

En cardiologie, leurs prescriptions sont faites pour le traitement au long cours de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire, pour la prise en charge des syndromes coronaires aigus, et surtout la prévention chez les patients en ACFA. C'est cette dernière indication qui, de loin, tire le développement de ces NACO vers le haut. (34)

Ils sont contre indiqués en cas de grossesse, d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatique sévère. (34)

En Algérie, le Rivaroxaban (Xarelto®) (figure N °06), est le seul NACO disponible sur le marché.



Figure N°06: le NACO disponible en Algérie « Rivaroxaban » (Xarelto®).

Chapitre II :

Indications et Contre-
indications des AVK

Introduction

Les antivitamines K sont à l'heure actuelle les médicaments les plus efficaces pour la prévention et le traitement des thromboses. Dans la plupart de leurs indications, ils sont prescrits pour un traitement au long cours (plus d'un an), dont certaines sont toujours discutées du fait d'essais cliniques dont les résultats sont discordants. Les traitements de courte durée (3 à 6 mois) concernent essentiellement la prévention. (22) (36)

1.Principales indications

Selon la physiopathologie des thromboses, on distingue :

- Thromboses veineuses. (22) (36)
- Thromboses artérielles. (22) (36)

1.1. Thromboses veineuses

1.1.1. Définition

Les thromboses veineuses représentent une cause importante de morbidité et de mortalité dans le monde ; c'est l'une des composantes de la maladie thromboembolique veineuse(MVTE), caractérisées par la présence d'un caillot fibrinocruorique dans le réseau veineux. (37)

La complication la plus redoutable est la migration de ce thrombus vers la circulation pulmonaire à l'origine d'une embolie pulmonaire(EP). (22) (37)

1.1.2. Facteurs de risque

1. Les facteurs de risque acquis

1.1. Persistants

- L'âge : l'incidence augmente avec l'âge, après 40ans, le risque double tous les dix ans. (2)
- Les affections médicales chroniques ou aiguës : telles que l'insuffisance cardiaque chronique, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux. (2)
- Les antécédents de MTEV.
- Les pathologies néoplasiques. (38)
- L'obésité, les varices, etc. (2) (38)

1.2. Transitoires

- La chirurgie et traumatismes : en particulier dans les prothèses de la hanche. (2)
- L'immobilisation prolongée (au moins une durée de 3 jours), et toutes situations d'alitement.
- Grossesse : le dernier trimestre et le post-partum sont les périodes les plus thrombogènes. (2)
- Traitement hormonal et contraception oestroprogestative orale. (2)

2. Autres causes à l'origine de thromboses veineuses « Thrombophilie »

2.1. Thrombophilies Constitutionnelles

Qui peuvent être dues à :

- Un déficit en antithrombine(AT). **(38)**
- Un déficit en protéine C. **(38)**
- Déficit en protéine S. **(38)**
- Résistance à la protéine C activée et le facteur V Leiden. **(2)**
- Mutation du gène de la thrombine. **(2)**

2.2. Thrombophilies acquises

Qui peuvent être dues à des :

- Syndrome anti phospholipide (SAPL). **(2)**
- Syndrome néoplasique et les hémopathies. **(2)**
- Syndrome néphrotique : par la diminution importante du taux d'antithrombine. **(2)**

3.2. Thrombophilies d'origine mixte : dues à

- Taux élevé en facteur VIII. **(2)**
- Hyperhomocystéinémie. **(2)**

1.1.3. Physiopathologie

Le thrombus est essentiellement composé de fibrine et de globules rouges, avec un taux variable de leucocytes et de plaquettes .L'origine de cette thrombose est une stase veineuse associée à une hyper coagulabilité (triade de Virchow). **(22) (36)**

1.1.4. Clinique

Les thromboses veineuses peuvent toucher tout le territoire veineux mais siègent essentiellement au niveau des membres inférieurs, on constate :

Une douleur au niveau du mollet, un œdème et une augmentation de la chaleur du membre (signe de Homans). L'embolie pulmonaire révèle souvent la TVP. **(38) (39)**

1.1.5. Conduite thérapeutique

- **Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires**

Les AVK ont un délai d'action trop long pour être utilisés dans la phase initiale de la maladie thromboembolique veineuse. Ils sont alors prescrits en relais de l'héparinothérapie moins de 5 jours après le début de celle-ci. (28)

- **Prévention de la maladie thromboembolique récidivante**

Le caractère récidivant d'une maladie thromboembolique justifie une prophylaxie secondaire. Après une première récurrence, le traitement est généralement maintenu et peut être définitif s'il persiste des facteurs de risque de récurrence (cancer) et chez des patients porteurs d'un déficit constitutionnel en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine AT, protéine C, protéine S, facteur V Leiden homozygote). (28) (40)

- **Prophylaxie des accidents thrombotiques veineux post opératoires**

Les AVK sont prescrits dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux post opératoires thrombogènes qui peuvent favoriser la survenue de TV tels que : la chirurgie orthopédique (hanche et genou), la chirurgie thoraco-abdominale et pelvienne et dans certaines situations où les héparines sont contre-indiquées. (40)

- **Utilisation des AVK dans le syndrome des anticorps antiphospholipides « SAPL »**

Ils sont recommandés dans les formes cliniques associées à des accidents thrombotiques. (28) (40)

1.2. Thromboses artérielles

1.2.1. Définition

Les thromboses artérielles constituent la première cause de mortalité dans les pays développés ; il s'agit de formation d'un caillot dans une artère qui va provoquer l'interruption du flux sanguin en aval. (28) (36) (41)

1.2.2. Les facteurs de risques

Un facteur important de survenue de thrombose artérielle est la présence d'athérome, ou athérosclérose, altérant les parois artérielles.

Plusieurs facteurs de risque participent au développement de l'athérome, On distingue :

1. Les facteurs de risques non modifiables

- Age : la prévalence augmente à partir de 40ans. **(38)**
- Sexe : le risque est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. **(2)**
- Antécédents familiaux. **(2)**

2. Facteurs de risques modifiables

- Certaines pathologies chroniques telles que : l'hypercholestérolémie, diabète de type 2, HTA, etc. **(2) (38)**
- Facteurs comportementaux et environnementaux : tabagisme, sédentarité, stress, alcool, etc. **(2) (38)**

1.1.3. Physiopathologie

La physiopathologie des thromboses artérielles fait intervenir des mécanismes identiques à ceux qui entrent dans l'hémostase primaire à savoir l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, et sont essentiellement composées de plaquettes et pauvres en fibrine. **(19)**

Elles se différencient des thromboses veineuses, par leur formation dans des conditions de flux rapide avec des forces de cisaillement élevées, et le rôle de la lésion vasculaire (essentiellement lors de la rupture de la plaque d'athérome en particulier lorsqu'elles sont proches d'une bifurcation vasculaire) est déterminant. **(19)**

1.2.4. Clinique

Elles peuvent toucher :

- Les coronaires : infarctus du myocarde (IDM).
- Les artères des membres inférieurs : artérite .
- Les artères du cerveau : accident vasculaire cérébral (AVC).
- Les artères rénales : infarctus rénal (IR).
- Les artères des intestins : infarctus du mésentère. **(41) (42)**

1.2.5. Conduite thérapeutique

1.2.5.1. Maladie coronaire

- **Infarctus du myocarde :**

Les AVK sont indiqués en relais de l'héparine, dans la prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus compliqués particulièrement dans les circonstances suivantes : risque de récurrence d'IDM, embolie systémique ou persistance d'un risque d'embolie (fibrillation auriculaire(FA),arythmie complète par fibrillation auriculaire(ACFA), dyskinésie ou akinésie ventriculaire gauche étendue, thrombose intracardiaque ou thrombus intra coronaire). (27) (40)

- **Angor :**

Le relais par les AVK est indiqué dans l'angor instable chez les sujets à haut risque de thrombose. (40)

1.2.5.2. Valvulopathies

Le traitement au long cours par les AVK est formellement recommandé en cas de valvulopathie mitrale rhumatismale à risque d'accident thromboembolique systémique particulièrement élevé, et surtout dans certaines situations aggravantes : antécédents d'embolie systémique et ou thrombus auriculaire gauche, fibrillation auriculaire chronique ou paroxystique, dilatation importante de l'oreillette gauche. (16) (39) (40)

1.2.5.3. Prothèses valvulaires

Les complications thromboemboliques des prothèses valvulaires cardiaques sont importantes. L'utilisation d'un traitement AVK à posologies plus fortes tient compte de la localisation de la valve et de sa thrombogénicité. Ceci est particulièrement vrai dans le cas de prothèses mécaniques en position mitrale à risque plus élevé que les prothèses aortiques, et en cas de fibrillation auriculaire ou d'antécédents emboliques. (28) (40)

1.3. Autres indications

-Prévention des thromboses veineuses sur cathéter (à faible dose). (13)

2. Contre-indications

De nombreuses contre indications et précautions d'emploi sont à prendre en compte avec le traitement AVK : **(43)**

2.1. Contre indications absolues

- Hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses excipients.
- Insuffisance hépatique sévère, susceptible d'accroître le risque hémorragique.
- Hypersensibilité ou intolérance au gluten (pour PREVISCAN®).
- Association au millepertuis. **(43)**

2.2. Contre-indications relatives

- Lésions organiques susceptibles de saigner : ponctions lombaires et autres interventions thérapeutiques invasives ou techniques de diagnostic pouvant être associées à un risque hémorragique non maîtrisable.
- Intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale.
- Ulcère gastroduodénal récent ou en évolution, une hernie hiatale, un fibrome utérin hémorragique.
- Présence de varices œsophagiennes.
- Hypertension artérielle (HTA) non contrôlée.
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique).
- Insuffisance rénale sévère avec une clairance inférieure à 20 ml/min.
- Grossesse et allaitement. **(40) (43)**

3. Précautions d'emploi

En raison d'une très grande sensibilité au médicament, la posologie doit être adaptée et la surveillance biologique du traitement renforcée:

- Chez les sujets âgés de plus de 65 ans (risque hémorragique élevé).
- Chez un enfant de moins de 1mois en raison de la carence physiologique en facteurs vitamine K-dépendants durant cette période.
- En cas d'insuffisance hépatique modérée.
- En cas d'hypo protidémie.
- En cas d'autres maladies associées (en particulier, infection aiguë ou troubles de la coagulation). **(16) (43)**

4. Cas particulier : Grossesse et allaitement

Les AVK sont à manier avec certaines précautions pendant la grossesse et l'allaitement.

- **Grossesse**

Les risques liés aux AVK durant la grossesse concernent essentiellement l'enfant, les complications maternelles étant très rares, mais peuvent survenir lors de l'accouchement avec un risque hémorragique important.

Le traitement par AVK est formellement contre indiqué pendant toute la grossesse notamment le 1^{er} trimestre en raison du risque tératogène.

Il est préférable d'utiliser un autre anticoagulant chez la femme enceinte quel que soit le moment de la grossesse (héparine fractionnée ou non fractionnée).

Cependant il est possible de les utiliser pendant le 2^{ème} trimestre de grossesse chez les femmes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques où la poursuite du traitement par AVK reste indispensable. (27) (28) (43)

- **Allaitement :**

La fluindione ne doit pas être utilisée chez la femme allaitante, en raison de son passage dans le lait maternel de façon importante.

Les coumariniques peuvent être utilisés en raison d'un passage dans le lait négligeable, tout en s'assurant que le nourrisson reçoit bien la supplémentation en vitamine K1 recommandée lors de tout allaitement maternel exclusif. (28) (43)

Chapitre III :

Surveillance biologique du

Traitement aux AVK

1. Stratégies thérapeutiques des antivitamines K

1.1. Relais héparine-AVK

Lorsqu'un traitement anticoagulant est indiqué, il est d'abord débuté par l'héparine de manière à avoir une action rapide, elle ne pourra être arrêtée que si deux INR consécutifs à 24h d'intervalle sont dans la zone thérapeutique voulue. (24)

L'héparinothérapie est généralement maintenue au moins 5 jours. (24)

Le traitement AVK est alors introduit dès le 1er ou au plus tard le 2ème jour de l'héparinothérapie. (24)

Aucune dose de charge d'AVK ne doit être utilisée du fait du risque de thromboses ischémiques causé par la chute brutale des concentrations de la protéine C. (24)

La durée du traitement est déterminée selon l'indication, dont la dose initiale reste expérimentale, probatoire et indépendante du poids. (27) (43)

1.2.Évaluation du bénéfice/risque

La décision de prescrire ou de renouveler la prescription d'un AVK doit prendre en compte à la fois le risque thrombotique et le risque hémorragique, et doit être réévaluée à chaque prescription. (27) (43)

1.3. Choix de l'AVK

Les AVK à demi-vie longue, qui permettent d'obtenir une anticoagulation plus stable, doivent être préférés à ceux à demi-vie courte. (9)

1.4. Initiation du traitement

Avant l'instauration d'un traitement par AVK, il est recommandé de faire un dépistage des troubles de l'hémostase. (24) (27)

La posologie initiale est de 20 mg/j pour la Fluindione (1 comprimé), 6 à 7 mg/j pour la Warfarine, et 4mg/j pour l'Acénocoumarol (1 comprimé). (27)

En fonction des résultats de contrôle de l'INR, la posologie est adaptée par paliers de 5 mg pour la fluindione (1/4 de comprimé) et de 1 mg pour la Warfarine (1/2 comprimé dosé à 2 mg). (27)

1.5. Durée du traitement AVK

La durée du traitement dépend de la pathologie traitée, le plus souvent il s'agit de traitement à vie. (Annexe IV). (44)

2. Surveillance biologique

La surveillance d'un traitement aux AVK est indispensable, vu l'index thérapeutique étroit et la grande variabilité inter individuelle et intra-individuelle de ces médicaments. (13)

2.1. Paramètres à surveiller

La surveillance biologique du traitement par AVK s'effectue par un temps de Quick (TQ) converti en International Normalized Ratio (INR). (45)

L'INR cible est déterminé pour chaque indication, et ce afin de maintenir une balance entre le risque hémorragique et le risque thrombotique. (Tableau VI). (43)

Tableau VI : Valeurs de l'INR cible selon les indications (43)

Indications	INR cible
Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire.	2 à 3
Fibrillation auriculaire avec facteurs de risque thromboembolique.	2 à 3
Infarctus du myocarde compliqué d'un thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère ou dyskinésie emboligène.	2 à 3
Valvulopathie mitrale.	3 à 4,5
Prothèse valvulaire mécanique. *	2,5 à 4,5

* L'INR cible varie en fonction du type de valve et de sa position (mitrale ou aortique).

2.2. Périodicité de la surveillance biologique

Après la première prise d'AVK, la première mesure de l'INR doit être effectuée dans les 48 heures (pour l'Acénocoumarol), à 72 heures (pour la Warfarine et la Fluindione).(27)

Le second contrôle dépend du premier INR, afin d'apprécier l'efficacité anticoagulante: entre 3 à 6 jours après le premier contrôle (27).

Une fois l'équilibre atteint, la surveillance biologique par l'INR sera réalisée deux fois par semaine, puis une fois par semaine, puis espacer à toutes les deux semaines jusqu'à atteindre un espace maximal d'un mois. (27)

Dans certains cas particuliers, la surveillance devra être rapprochée, comme chez les personnes cancéreuses ou encore chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et les hémodialysés. (27)

Par ailleurs, l'INR doit être réalisé dans les cas suivants :

- Après chaque changement de posologie (2 à 4 jours après la modification et répéter tous les 4 à 8 jours jusqu'à sa stabilisation).
- Après ajout ou suppression d'un autre médicament en raison du risque d'interactions médicamenteuses.
- En cas de maladies intercurrentes (vomissements, diarrhée, etc.). (27)

2.3. Le carnet d'information et de suivi du traitement

Pour prévenir le risque iatrogène des AVK, un carnet d'information et de suivi a été conçu spécialement pour ce traitement portant le nom « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK », remis au patient par le médecin traitant, le biologiste ou le pharmacien. (Figure N°07). Il contient des règles de bon usage des AVK, des recommandations à suivre « Les 7 règles d'or » dans le cadre du traitement. (27).

A chaque contrôle d'INR, il faut noter

- Le résultat de l'INR et sa date.
- La dose journalière avant le contrôle et après si elle a été modifiée.
- L'oubli d'une prise ou tout autre événement (médicamenteux, alimentaire,...).
- La date du prochain contrôle d'INR. (27)

La dernière version du carnet faite en février 2013, comprend une nouvelle page explicative, consacrée aux entretiens pharmaceutiques où les dates des entretiens et les coordonnées du pharmacien assurant le suivi du patient peuvent être mentionnées. (27) (43)

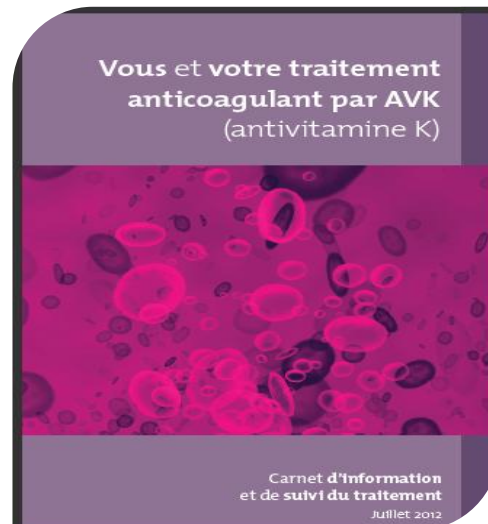


Figure N°07 : Carnet de suivi des patients sous AVK (en France) (43)

2.4. Facteurs influençant un traitement aux AVK

2.4.1. Facteurs physiopathologiques

- **Age et sexe**

Avec l'âge, les capacités métaboliques vis à vis des AVK diminuent, conduisant à préconiser des doses décroissantes à partir de 60ans. (28)

Cette diminution est de l'ordre de 10 % de la dose d'équilibre par décennie.

En ce qui concerne le sexe du patient, il semblerait que les femmes aient besoin d'une dose plus faible d'AVK par rapport aux hommes. (27)

- **Pathologies Associées**

La stabilité du traitement peut être perturbée par les pathologies intercurrentes et un grand nombre de médicaments souvent associés.

Ces maladies peuvent être :

- Une pathologie hépatique aiguë à l'origine d'une insuffisance hépatocellulaire.
- Une pathologie intestinale.
- Une hyperthyroïdie ou de la fièvre.
- Des vomissements, diarrhées, cholestase hépatique... (27)

2.4.2. Facteurs Génétiques

Les facteurs génétiques ont été associés à une part importante de la variabilité interindividuelle de la réponse au traitement par antivitamine K. Les polymorphismes du gène de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) sont associés à une hypersensibilité ou plus rarement à une résistance aux AVK. (46)

Certains patients présentent un polymorphisme résultant de mutations faux sens du gène codant pour le cytochrome P450 2C9, souvent associé à une hypersensibilité aux AVK. (46)

Ces deux types de mutations sont associés à une diminution des doses nécessaires pour atteindre l'INR cible et à un risque plus élevé de surdosage pouvant entraîner des manifestations hémorragiques. (46)

2.4.3. Comportement du patient vis à vis de son traitement

Avant d'instaurer un traitement par AVK, il faut s'intéresser aux fonctions cognitives, l'état psychologique et social du patient, en raison des contraintes liées à ces traitements.

Les modalités de prise du traitement par AVK ne sont pas respectées par l'ensemble des patients, ce qui est à l'origine d'une mauvaise observance associée à un risque iatrogène important, il peut s'agir d'un oubli ou au contraire d'un surdosage. (43)

D'autres situations peuvent augmenter les événements iatrogènes médicamenteux hémorragiques comme :

- Une erreur par automédication.
- L'arrêt de prise du médicament (volontaire ou involontaire).
- Le non-respect d'un plan de prise (confusion entre les posologies prescrites).
- Une surveillance biologique insuffisante.
- Un handicap : ce terme regroupe le patient analphabète, patient ayant un problème de vue ou de déficience intellectuelle et non aidé par un tiers. (47)

2.5. Auto-surveillance de l'INR par les patients

2.5.1. Définitions

- **L'auto-mesure**

L'auto-mesure de l'INR capillaire ou « mesure de l'INR au lit du malade » offre un avantage majeur, celui de pratiquer la mesure de son anticoagulation par soi-même, sans nécessité de faire analyser au laboratoire son échantillon sanguin. En revanche, l'ajustement des posologies est assuré par le médecin traitant. (9)

- **L'auto- contrôle**

On parle d'autocontrôle ou d'autogestion, quand le patient réalise lui-même la mesure de l'INR capillaire (auto mesure) et procède également à l'adaptation posologique de son traitement (autogestion). (9)

2.5.2. Principe des dispositifs d'auto- mesure de l'INR « Coagulomètre »

Les appareils de mesure de l'INR sont des lecteurs permettant d'obtenir un INR en quelques minutes à partir d'une goutte de sang capillaire total prélevée au bout du doigt , et appliquée sur une bandelette réactive en contact avec un échantillon de thromboplastine.

Cette mesure du temps de coagulation se fait par détection optique ou électrochimique (méthode ampérométrique) du caillot formé. (9)

Cette valeur est convertie en équivalent TP plasmatique et exprimée sous forme d'INR, grâce à une formule de conversion préétablie par comparaison à la méthode de référence au laboratoire.

Ce sont des appareils portatifs, fiables, faciles, rapides (résultat en 3 min) et simples (pas de calibration manuelle, ni de préparation de réactifs).Ce qui permet au patient de mener une vie autonome quel que soit le statut social et le niveau d'éducation. (9)

2.5.3. Les coagulomètres disponibles

Trois coagulomètres différents existent sur le marché, hélas ces dispositifs n'existent pas en Algérie.

- Coaguchek® S, remplacé par Coaguchek® XS : le dispositif le plus utilisé en Europe.
- INR ratio®
- ProTime®.

En France, seuls le Coaguchek® et l'INRatio® sont distribués.

**Figure N°08 : Coaguchek® XS****Figure N°09 : INR ratio®**

L'auto-mesure de l'INR et la surveillance de l'anticoagulant par le patient lui-même devraient pouvoir être envisagées chez tous les patients sous traitement anticoagulant oral au long cours. (27)

2.5.4. Performances des dispositifs de mesure de l'INR capillaire

- Fiabilité des mesures ainsi qu'une concordance technique et clinique satisfaisante.
- Reproductibilité des résultats, surtout avec les dernières générations disponibles sur le marché.
- Efficacité de l'auto-surveillance de l'INR.
- Efficacité d'une utilisation par les professionnels de santé, avec une bonne corrélation des INR capillaires et veineux. (12) (27)

2.5.5. Limite des dispositifs

- Difficultés dans le maniement de l'appareil, les limitations physiques, un âge avancé, des troubles cognitifs, ou encore le caractère contraignant des séances d'éducation.
- Nécessité d'une éducation sur les AVK et d'une formation sur l'auto mesure.
- La technique n'est pas parfaitement reproductible d'un laboratoire à l'autre car l'ISI de la thromboplastine utilisée explique partiellement cette variabilité.
- Disponibilité des dispositifs et leurs bandelettes réactives.
- Coût et le non remboursement. (12) (27)

3. Conduites à tenir devant des situations particulières

3.1. En cas d'oubli de prise

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci peut être rattrapée dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Il devra signaler cet oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi. **(44)**

3.2. En cas de surdosage

Lors d'un traitement par AVK, la prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de la demi-vie de la spécialité, de l'indication et des caractéristiques propres au malade. Les mesures correctives doivent être progressives afin d'éviter un accident thrombotique. **(44)**

3.2.1. En cas de surdosage asymptomatique

Il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si les contextes médicaux et sociaux le permettent. L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel. **(27) (48)**

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande les mesures ci-dessous :

➤ **En cas de traitement par AVK avec un INR cible à 2.5 [2-3]**

- **INR < 4** : il n'y a ni saut de prise, ni supplémentation par la vitamine K.
- **$4 \leq \text{INR} < 6$** : Saut d'une prise, sans administration de vitamine K.
- **$6 \leq \text{INR} < 10$** : arrêt du traitement, avec administration de 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale.
- **INR ≥ 10** : arrêt du traitement, avec administration de 5 mg de vitamine K par voie orale. **(27)**

➤ **En cas de traitement par AVK avec un INR cible ≥ 3 [2.5 – 3.5] ou [3 – 4.5]**

- **INR < 6** : il n'y a ni de saut de prise ni supplémentation par la vitamine K.
- **$6 \leq \text{INR} < 10$** : saut d'une prise. Un avis spécialisé (ex : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale. **(27)**
- **INR ≥ 10** : un avis spécialisé sans délai, et une hospitalisation est recommandée.

3.2.2. En cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques non graves

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée avec un dosage en urgence de l'INR. Le traitement du patient sera adapté en fonction de ce résultat. La recherche de la cause de saignement doit être systématiquement réalisée. (27) (48)

3.2.3. En cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques graves

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires, etc.).

La restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible. (27) (48)

Outre l'arrêt des AVK et quelque soit l'INR de départ, il est recommandé d'administrer en urgence un CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) en association à de la vitamine K (10 mg) par voie orale ou intraveineuse lente.

La réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP est recommandée. (27) (48)

En cas d'INR persistant >1,5 un complément de dose de CCP est préconisé. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique est recommandée. (27) (48)

L'administration de vitamine K1 peut être répétée toutes les 12 heures ; à de fortes doses, cette vitamine K1 peut entraîner une résistance iatrogène empêchant la réponse ultérieure aux AVK pendant plusieurs jours. Il est donc nécessaire d'instaurer une héparinothérapie par HNF ou HBPM avant de réintroduire l'AVK en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique. (27) (48)

3.3. En cas de chirurgie

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du type de chirurgie. (27)

3.3.1. Procédures pouvant être réalisées sans arrêt du traitement AVK

En l'absence de risque médical associé, le traitement par AVK pourra être maintenu à condition d'avoir un INR compris dans la zone thérapeutique pour des actes médicaux ou chirurgicaux responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité et facilement contrôlables. C'est le cas de la chirurgie cutanée, de la chirurgie de la cataracte, des actes de rhumatologie de faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie buccodentaire et

certaines actes d'endoscopie digestive. (27) (43)

3.3.2. Procédure imposant l'interruption du traitement par AVK

Si l'interruption des AVK s'avère nécessaire pour un acte programmé, deux cas sont envisageables : soit le patient a un risque modéré de thrombose et aucun relais par héparine n'est proposé, soit le risque est élevé et il est nécessaire d'effectuer un relais pré et post opératoire par une héparine à dose curative. (Figure N°10) (43)

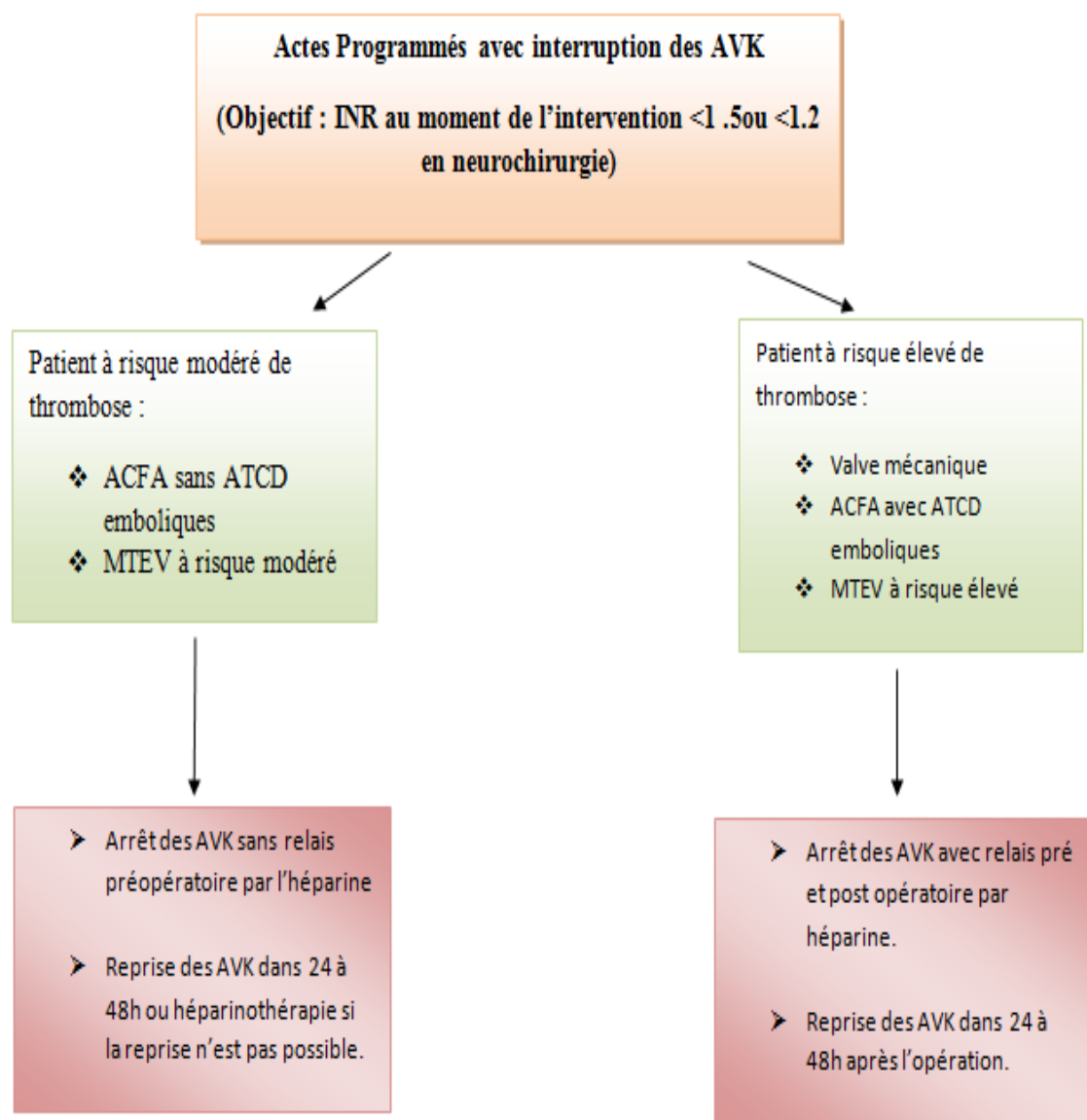


Figure N° 10 : Actes de chirurgie programmés avec interruption des AVK : Cas du relais préopératoire par héparine ou non en fonction du risque thrombotique du patient. (43)

L'interruption se fait 4 à 5 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR.

L'intervention est pratiquée lorsque l'INR est inférieur à 1,5, puis le traitement par AVK est repris en postopératoire associé à une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2.

Chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques, le relais pré et postopératoire est recommandé quel que soit le type de prothèse valvulaire mécanique. **(43)**

Le relais héparine-AVK doit être le plus court possible de manière à limiter le risque d'effets indésirables hémorragiques par accumulation d'effet. **(27) (43)**

4. Cliniques des anticoagulants (CAC)

Afin d'améliorer la prise en charge des patients sous antivitamines K, certains pays ont développé des structures de soins spécialisées dans le suivi des patients sous AVK appelées cliniques d'anticoagulants (CAC) ou centre de surveillance des traitements anti-thrombotiques (CESTA). **(49)(50)**

Une clinique d'anticoagulants est une « structure sanitaire publique ou privée spécialisée dans la gestion des traitements par les antivitamines K, regroupant des médecins, des infirmières, des diététiciens, des pharmacologues et même des psychologues ; dont la mission est double :

- Assurer l'information et l'éducation du patient selon un programme d'enseignement adapté et structuré.

- Planifier la conduite pratique du traitement (adaptation des doses, dates des prochains contrôles biologiques). **(49)**

De nombreuses études ont été menées pour évaluer l'apport de ces CAC comparativement à la prise en charge traditionnelle, ainsi aux Pays-Bas le temps passé dans l'intervalle thérapeutique est supérieur à 70% sur les 31 des 37 CAC. Aux Etats unis, un pourcentage significativement accru de patients sont en zone thérapeutique (8,1 % versus 35 %); une réduction du nombre de complications thrombotiques (3,3 % versus 11,8 %) ; une réduction du nombre d'hospitalisations liées aux AVK (5 % versus 19 %) et du nombre de consultations en service d'urgence (6 % versus 22 %) ; une économie par patient par année de 1600 dollars américains. **(50) (51).**

Donc le suivi par une structure spécialisée, permet une réduction importante des complications des traitements AVK sans augmentation du coût de la prise en charge.

En Algérie, ces cliniques n'ont pas encore vu le jour et l'information sur le traitement AVK est délivrée lors de la prescription dans les services d'hospitalisation.

Partie Pratique

Matériel et Méthodes

1. Contexte de l'étude

Les AVK sont connus pour leurs nombreuses interactions responsables des différents déséquilibres observés chez les patients traités par cette classe médicamenteuse. Ceci nous a poussé à rechercher les facteurs de ces déséquilibres et voir si une éducation thérapeutique pourrait améliorer la réponse thérapeutique.

2. Matériels et méthodes

2.1. Description de l'étude

2.1.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive divisée en deux volets :

Un volet rétrospectif : du 1^{er} septembre 2016 – 15 Décembre 2017 inclus, où la prise de contact a été faite avec tous nos patients, permettant de recueillir l'ensemble des informations présentées dans cette partie, tout en mettant en évidence les facteurs qui sont à l'origine des déséquilibres rencontrés chez nos patients.

Pendant cette même période, nous avons entamé des séances d'éductions thérapeutiques avec nos patients.

Un deuxième volet prospectif : du 15 Décembre 2016- 06Mars 2017 inclus, où nous avons évalué l'influence de l'éducation thérapeutique apportée sur l'équilibre des patients.

2.1.2. Population d'étude

Notre étude s'est portée sur des patients sous antivitamine K, effectuant tous leurs contrôles d'INR au sein du laboratoire d'Hémobio, quelque soit leurs âges et la date d'instauration de leur traitement.

2.1.2.1. Critères d'inclusion

Sont inclus dans cette étude :

- Patient sous AVK, effectuant tous ses contrôles d'INR au sein du laboratoire d'Hémobio du CHU de T-O.
- Patient disponible durant toute la durée de l'étude (du 1^{er} septembre jusqu'au 6 Mars 2017inclus).
- Patient coopérant et collaborant en ce qui concerne leurs traitements, pathologies, et la survenue de tout événement (effets indésirables, oublis, etc.).

2.1.2.2. Critères d'exclusion

Sont exclus de cette étude :

-Patient atteint d'handicap physique et / ou mental, l'empêchant de communiquer avec nous ou d'être disponible.

2.1.3. Lieu d'étude

Cette étude est réalisée au niveau de l'unité d'hémostase du laboratoire d'Hémobiologie du CHU « Nedir Mohamed » de la wilaya de Tizi-Ouzou.

2.1.4. Durée de l'étude

Cette étude s'étale sur une période de 6mois, allant du 1^{er} Septembre 2016 au 6 Mars 2017 inclus.

2.2. Méthodologie**2.2.1. Recueil des informations**

Les données de notre étude ont été recueillies à partir des anciens contrôles d'INR au niveau des registres du laboratoire et du carnet de suivi des patients.

Une fiche de suivi est établie pour chaque patient, contenant les renseignements nécessaires à notre étude.

2.2.1.1. Carnet de suivi des patients

Un carnet de suivi est remis par le clinicien pour chaque patient sous AVK suivi au niveau du CHU de Tizi-Ouzou. Il contient les données indispensables au suivi (modalités et oublis des prises, les effets secondaires.etc) les résultats des examens du laboratoire : date du contrôle, la posologie adéquate au résultat du contrôle, TP et INR. (Figure 11).

**CENTRE HOSPITALO - UNIVERSITAIRE
DE TIZI - OUZOU**

SERVICE DE CARDIOLOGIE

**CARNET DE CONTROLE DU TRAITEMENT
ANTICOAGULANT ORAL**

Ce carnet appartient à

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Téléphone : _____

Groupe sanguin : _____

Imp. KEDDACHE - Tizi-Ouzou

Figure N°11: Carnet de suivi des patients sous AVK au CHU de Tizi-Ouzou.

2.2.1.2. Fiche de suivi des patients sous AVK

Pour réaliser cette étude, une fiche de suivi a été élaborée comportant les informations concernant l'état civil du patient (Nom, Sexe, Date de naissance, etc.), les caractéristiques du traitement par AVK : nom commercial, pathologie pour laquelle l'AVK lui a été prescrit, date d'instauration du traitement, posologie journalière, heure de prise et les accidents survenus au cours de ce traitement. Ainsi que les pathologies associées, la prise éventuelle d'autres traitements et toute notion relative à leur hygiène de vie (régime alimentaire, prise d'alcool, prise de tabac et pratique d'une activité physique. (Annexe V).

Le questionnaire a été utilisé au cours d'un entretien ouvert d'environ quinze à vingt minutes, la confidentialité des informations obtenues a permis de limiter les hésitations de certains patients et de créer une confiance et une bonne ambiance de travail.

2.2.2. Suivi biologique des patients sous AVK

2.2.2.1. Phase pré-analytique

1. Prélèvements

En dehors de toutes situations d'urgence, le prélèvement est effectué en général le matin entre 7 et 11 heures.

Le sujet doit être de préférence à jeun, toute fois un petit déjeuner sans matière grasse peut être autorisé, le café, le tabac et alcool doivent être évités dans les heures qui précèdent le prélèvement.

Le prélèvement est effectué chez le patient en position assise, en utilisant une aiguille dont le diamètre est compris entre 0,7 à 1 mm, de préférence sans garrot, mais si la situation l'exige cette utilisation doit être limitée à moins d'une minute. Les aspirations par seringue et les prélèvements difficiles sont à proscrire. (Figure N°12).

Le sang est prélevé sur tube citraté à la concentration de 3,2 % soit 0,109 M en respectant le rapport volume sang/anticoagulant (neuf volumes de sang pour un volume de citrate), le tube est ensuite étiqueté, portant le nom du patient, le contrôle à effectuer (TP, INR).

Les tubes sont soigneusement agités par 8 à 10 retournements successifs afin d'homogénéiser le prélèvement avec l'anticoagulant.

Tout prélèvement lactescent ou hémolysé est rejeté.



Figure N°12 : Prélèvement des patients sous AVK au niveau du CHU de Tizi-Ouzou.

2. Acheminement des prélèvements

Le transport des tubes au laboratoire se fait dans l'heure suivant le prélèvement ; en position verticale en évitant toute agitation intempestive. Le test doit être effectué dans un délai de 4 heures si le tube a été centrifugé immédiatement, sinon dans les 2 heures suivant le prélèvement.

2.2.2.2. Phase analytique

1. Tests utilisés

- Le temps de Quick (TQ).
- Le taux de prothrombine(TP).
- L'International Normalized Ratio (INR): le seul test utilisé pour la surveillance et

L'adaptation de la posologie des traitements antivitamines K. Recommandé par l'OMS depuis 2003(36)

Formule de l'INR

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{TQ du patient}}{\text{TQ du témoin}} \right]^{\text{ISI}}$$

Avec TQ patient : TQ mesuré pour le patient à tester.

TQ témoin : TQ du groupe témoin (TP=100%).

ISI : Indice de Sensibilité International.

2. Matériels utilisés

2.1. Réactifs utilisés

2.1.1 .Thromborel ® S

1. Composition

Le réactif Thromborel S (Figure N°13), est une thromboplastine lyophilisée dont l'ISI est de 1.02, obtenue à partir de placenta humain (<60mg/l), additionné de chlorure de calcium (environ 1.5g/l) et de stabilisateurs conservateurs : -Gentamicine (0.1g/l)

-5-chloro-2méthyl-4-isothiazol-3-dione.

-2-méthyl -4-isothiazol-3-ONE (<15mg/l). (Annexe VI).

2. Reconstitution

La reconstitution du réactif Thromborel S se fait par ajout d'une quantité d'eau distillée ou déminéralisée indiquée sur l'étiquette du flacon (4ml).

La dissolution de l'ensemble est assurée manuellement par 8 à 10 retournements, suivie d'une incubation pendant 45min à 37°C.

Le réactif doit être soigneusement mélangé avant utilisation.

La stabilité de ce réactif après reconstitution est de :

- *8h à 37°C (si le flacon est ouvert) ;
- *2jours entre 15 à 25°C (si le flacon est ouvert) ;
- *8jours entre 2 à 8 °C (si le flacon est fermé). (Annexe VI).

2.1.2. Plasmas de contrôle et de calibration

1.Définition

-Plasma de contrôle normal

Le contrôle N (figure N°14), est un contrôle titré destiné à l'évaluation de la précision et du biais analytique des substances à analyser dans le domaine normal. (Annexe VI).

-Plasma de contrôle Pathologique

Le contrôle P (figure N°15), est un contrôle titré destiné à l'évaluation de la précision et du biais analytiques des substances à analyser dans le domaine pathologique. (Annexe VI).

-Plasma de calibration « TP Multi Calibrateur »

Il s'agit d'un lot de calibration (figure 16), pour l'étalonnage direct des temps de Quick (TQ) en taux de prothrombine (TP) puis en INR et % de l'INR. (Annexe VI).

2-Composition :

Le TP-Multi Calibrateur est composé de six plasmas calibrant pour l'étalonnage du TP.

Ils contiennent des pools de plasmas humains stabilisés avec un tampon et sont ensuite lyophilisés et calibrés et exempt de conservateurs. (Annexe VI).

3-Reconstitution

La reconstitution du multi calibrateur se fait en ajoutant 1ml d'eau distillée dans chaque flacon, puis laisser la solution se stabiliser pendant 30 min à température ambiante (15-25°C).

Quand le réactif est reconstitué, sa stabilité est de :

- * 8 heures entre 2 à 8°C.
- *4 heures entre 15 à 25°C.
- *4semaines :< - 18°C. (Annexe IX).

2.1.3. Solution tampon « Buffer ® »**1. Définition**

Le réactif Buffer® (figure N°17), est utilisé comme tampon de dilution dans les tests d'hémostase. (Annexe VI)

2. Composition

Il s'agit d'une solution tamponnée présentant un PH de 7.35 contenant de l'azide de sodium (<1g/l) comme conservateur.

Conservé entre 2 à 8 °C sous son état d'origine, le réactif est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur le coffret. (Annexe VI).

2.1.4.. Solution de rinçage « CELLCLEAN® »**1. Définition**

CELLCLEAN (figure 18) , est un détergent nettoyant alcalin puissant prévu pour éliminer les traces d'agent de lyse SYSMEX, de résidus cellulaires et de protéines de sang dans le système fluide de l'automate.(Annexe VI).

2. Composition

Ce détergent est composé d'hypochlorite de sodium (concentration du chlore à 5%). (Annexe VI).

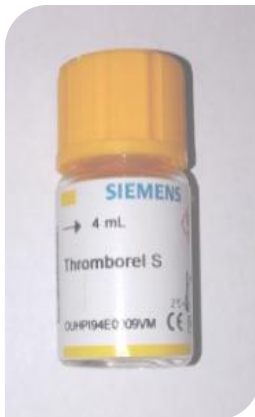


Figure N°13: Thromborel S



Figure N° 14 : Plasma contrôle N



Figure N° 15: Plasma contrôle P



Figure N° 16: TP Multi Calibrateur®



Figure N° 17: Le tampon Buffer®



Figure N°18 : CELLCLEAN®

2.2. Equipements

Tout matériel utilisé lors de l'analyse :

- 1-Un portoir comprenant les tubes citratés des prélèvements bien étiquetés,
- 2-Des gants à usage unique,
- 3-Des cupules, des pipettes de précision avec embouts à usage unique.

4-Centrifugeuse ROTOFIX 32 A (Figure N°23).

Elle est caractérisée par :

- Quatre godets avec une capacité de 17 tubes.
- Un affichage numérique de la vitesse ainsi que la durée de la centrifugation.
- La simplicité d'utilisation.

La centrifugation des prélèvements s'effectue à 4000tours pendant 10min.

5-Coagulomètre automatique SYSMEX CA-600 séries system

Le coagulomètre automatique SYSMEX (figure 24), est un analyseur de paillasse permettant la réalisation des dosages d'hémostase de routine et spécialisés, parfaitement adapté aux activités moyennes de laboratoires. Il permet la réalisation simultanée des tests chronométriques et colorimétriques.

Un personnel qualifié améliore l'efficacité et la reproductivité du laboratoire et assurent une meilleure prise en charge des patients.



Figure N° 19: Portoir pour tubes de prélèvement



Figure N°20 : Tubes citratés

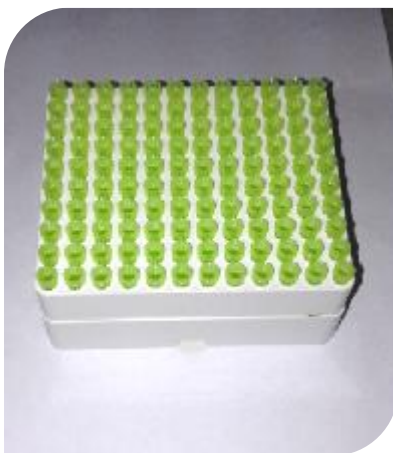


Figure N°21: Embouts à usage unique



Figure N°22 : Pipette de précision



Figure N° 23 : Centrifugeuse ROTOFIX 32 A



Figure N°24: Coagulomètre automatique SYSMEX

3. Mode opératoire

3.1. Calibration

On effectue un étalonnage pour chaque nouveau lot de réactif, l'objectif est l'obtention de la courbe de calibration. **(25)**

3.1.1. Préparation de la gamme d'étalonnage

Le « Multi Calibrateur » est préconisé pour la calibration du coagulomètre SYSMEX, dans le but de déterminer le temps de Quick, et permet ainsi, sa conversion en taux de prothrombine exprimé en pourcentage.

Ce réactif est composé de six plasmas lyophilisés présentés purs et dilués avec un tampon de dilution :

- Le Multi Calibrateur pur (non dilué) correspond à un taux de prothrombine égale à 100% ; indiqué sur le papillon du multi calibrateur.
- Le Multi Calibrateur dilué au 3/4 avec un correspond à un TP de 75% ; indiqué sur le papillon du multi calibrateur.
- Le Multi Calibrateur dilué au 1/2 correspond à un TP de 50% ; indiqué sur le papillon du multi calibrateur.
- Le Multi Calibrateur dilué au 1/4 correspond à un TP de 25% ; indiqué sur le papillon du multi calibrateur.
- Le Multi Calibrateur dilué au 1/8 correspond à un TP de 12,5% ; indiqué sur le papillon du multi calibrateur.
- Le Multi Calibrateur dilué au 1/16 correspond à un TP de 6,25% ; indiqué sur le papillon du multi calibrateur.

Ces plasmas sont reconstitués avec 1ml d'eau distillée, puis les laisser se stabiliser pendant 30 min à température ambiante.

3.1.2. Etablissement de la courbe de calibration

Prélever 50 µl de chaque plasma calibrant (pur et dilué), puis les incuber pendant 2min à 37°C, ensuite on procède au dosage ; après ajout de 100µl du réactif Thromborel ®S pré incubé, en notant à chaque fois le temps de coagulation (TQ en secondes).

Au niveau du laboratoire, la courbe est établie avec cinq calibrant (100%, 75%, 50%, 25%, 12,5%).

Les Résultats obtenus avec la gamme d'étalonnage sont :

Tableau VII : Tableau des résultats de conversion des TP(%) en TQ (sec).

TP(%)	TQ (sec)
113.0%	11.1
73.0%	13.7
48.0%	17.9
23.0%	34.9
12.0%	61.1
0.0%	0.0
Normal	11.6
ISI	1.02

La courbe de calibration (Figure N°25), est obtenue d'une manière automatique en portant sur l'axe des abscisses le logarithme de l'inverse de la dilution (1,4/3, 2,4 ,8) de chaque point d'étalonnage et en ordonnée le logarithme des temps de coagulation correspondant (TQ).

On vérifie que les résultats obtenus pour les contrôles se situent dans les fourchettes indiquées sur le papillon inclus dans le coffret. Si ces résultats sont en dehors des fourchettes, s'assurer du bon fonctionnement du système : condition opératoire, réactifs, plasmas attestés, etc. si besoin, recommencer le test.

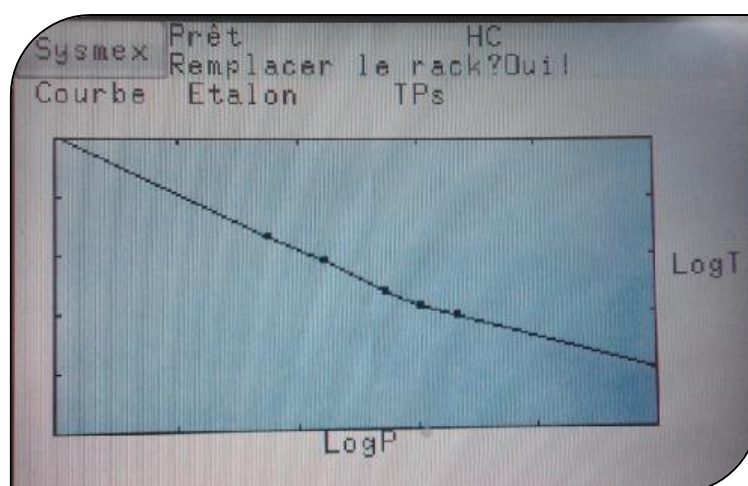


Figure N°25: Courbe de calibration.

Grâce au TP Multi calibrateur ; L'INR est obtenu directement grâce à une formule logarithmique ($\text{Log INR} = a \text{ Log T} + b$) ; converti en droite (figure 26), permettant d'avoir les valeurs de l'INR sans utiliser sa formule de calcul.

Les valeurs obtenues lors de l'étalonnage sont :

Tableau VIII : Tableau des résultats de conversion du TQ(sec) en INR.

TQ (sec)	INR
11.1	0.91
13.7	1.18
17.9	1.55
34.9	3.01
61.1	5.42
0.0	0.00

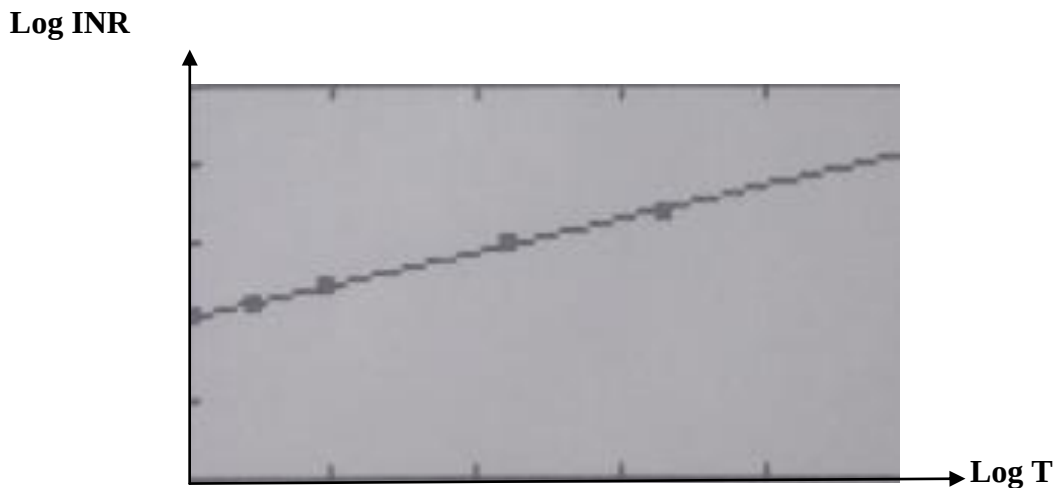


Figure N° 26: Droite de conversion TQ en INR

L'équation de la droite est : $\text{Log INR} = a \text{ Log T} + b$; avec

$$\left\{ \begin{array}{l} r = 1.00 \\ a = 1.0021 \\ b = 1.091e \end{array} \right.$$

3.2. Contrôle de qualité interne (CQI)

Au début de chaque test, à chaque changement de flacon de réactif, après chaque calibration et au moins toutes les 8h sur une même journée de travail, le contrôle de qualité interne (CQI) représente l'ensemble des mesures prises par le biologiste pour évaluer en permanence la qualité des analyses effectuées, ainsi que la performance du laboratoire. (52)

Les résultats quotidiens, pour chaque échantillon et test, sont ensuite inscrits sur un graphe accessible et vérifié par le biologiste pour permettre la validation quotidienne des résultats. Tous les événements ayant une influence sur les résultats sont répertoriés : changements de lot de réactifs, de contrôles, intervention technique sur l'appareil, nouvel étalonnage, etc. Ces éléments sont une aide à l'analyse des anomalies du contrôle.

Chaque laboratoire doit déterminer son propre domaine de contrôle de qualité, soit à partir des valeurs théoriques et domaines de confiance indiqués par le fabricant, soit à partir des valeurs de contrôles déterminées dans le laboratoire.

Une analyse statistique de ces résultats (TQ, TCA normaux ou allongés) avec moyennes, écarts types, CV sur une semaine ou mieux un mois est faite pour les tests les plus courants.

Le Coagulomètre automatique **SYSMEX** comporte un programme de contrôle de qualité avec identification d'échantillons de contrôle, puis analyse statistique de la reproductibilité sur un mois avec affichage graphique à l'écran et éventuellement édition graphique des valeurs obtenues chaque jour (graphes de Levey-Jenning, etc.).(Figure N°26).

La variabilité acceptable (imprécision) doit être telle que le coefficient de variation (CV) total du système analytique sur le même lot du plasma de contrôle :

- Inférieur à 5 % pour les TQ (sec).
- Inferieur 10% pour le TP (%) et l'INR.

Le coagulomètre SYSMEX est soumis à deux types de contrôles : un contrôle normal et un contrôle pathologique pour valider la courbe d'étalonnage.

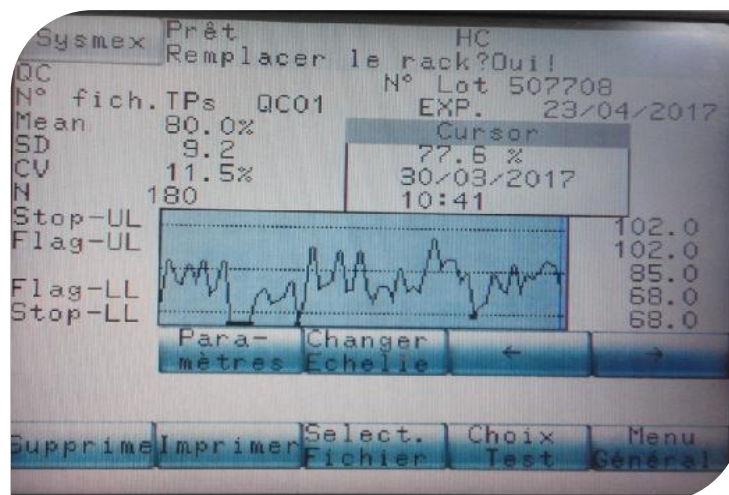


Figure N°27: Graphe de Levey Jenning pour le contrôle Normal.

La cible du contrôle normal est de 85%, avec un intervalle dont la limite supérieure est de 102.0% et la limite inférieure de 68%. Le CV est de 10%.

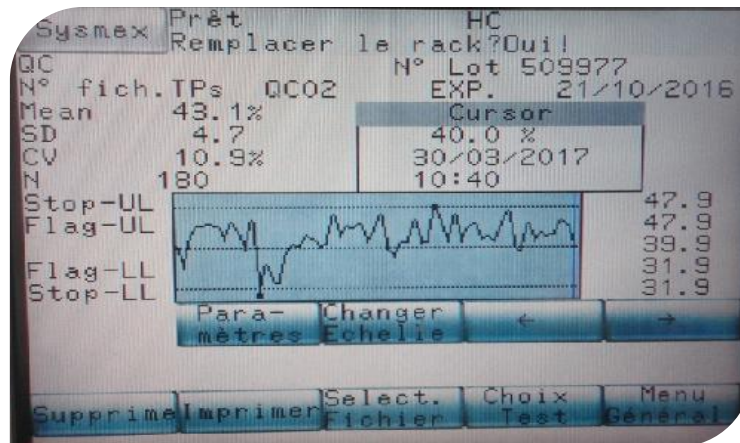


Figure N°28: Graphe de Levey Jenning pour le contrôle pathologique.

La valeur cible est de 39.9%, avec un intervalle de 31.9%, jusqu'à 47.9 %. Le CV est de 10%.

3.3. Contrôle biologique de l'INR

3.3.1. Principe de dosage

Il s'agit d'une technique de coagulation où le processus est déclenché suite à l'incubation du plasma citraté à une température de 37°C avec une quantité optimale de thromboplastine « Thromborel S ».

La mesure du temps nécessaire à la formation d'un caillot de fibrine est déterminée par un dosage chronométrique spectrophotométrique correspondant au temps de Quick(TQ).

Ce paramètre explore l'activité globale de trois des quatre facteurs pro coagulants vitamine K dépendants : les facteurs II (prothrombine), VII et X. **(25)**

3.3.2. Protocole de dosage

L'automate prélève 50 µl de plasma du patient puis l'incube pendant 180 sec à 37°C, ensuite 100µl du Réactif Thromborel ®S pré incubé sont introduite au plasma, la lecture est faite par spectrophotométrie. (Figure N°29).

Après chaque dosage, et avant d'entamer l'analyse d'autres plasmas, l'automate fait un rinçage par le CELLCLEAN.



Figure N°29 : Dosage de l'INR sur l'automate SYSMEX

3.3.3. Plage de mesure

Un intervalle a été défini pour chaque paramètre mesuré par cet automate. (Tableau IX).

Tableau IX : Plage de mesure de l'automate SYSMEX.

Le test	Plage de mesure
TP(Sec)	5-100sec
INR	0.80-6.00

3.3.4. Limites de la procédure

- L'héparine à des concentrations supérieures à 0,6 U / ml.
- L'hydroxyéthylamidon (HES) à des concentrations supérieures à 3 g / L.
- Les inhibiteurs de l'anticoagulant du type Lupiques.
- L'hirudine ou d'autres inhibiteurs directs de la thrombine en dose thérapeutique donnent lieu à des taux prolongés de prothrombine. (25)

3.3.5. Étude des interférences

Toutes les analyses effectuées sont reproductibles et ne présentent aucune interférence sauf pour des concentrations limites : définies pour les TG, bilirubine et hémoglobine. (Tableau X).

Tableau X: Interférence du dosage par le SYSMEX. (25)

Interférences	Concentrations
Triglycérides	>378mg/dl
Bilirubine	>6mg /dl
Hémoglobine	>1000mg/dl

2.2.2.3. Analyse statistique

1. Définition des variables utilisées

Les variables étudiées sont :

1.1. Variables qualitatives : Sexe, statut civil, fonction exercée, Pathologies associées ,etc.

1.2. Variables quantitatives : Age, INR cible, Durée du traitement, etc.

2 .Les paramètres utilisés

Les paramètres utilisés sont :

-Le calcul : des pourcentages, de la moyenne, des écarts types et des intervalles de confiance à 95%.

3. Tests statistiques

Les tests statistiques utilisés sont :

-Khi Deux : est un test statistique qui permet de savoir si il y a correspondance entre la théorie et une répartition observée. Le test du Khi-deux permet donc de voir si un échantillon est conforme à la théorie ou s'il en diffère significativement.

1-Khi deux de Mac Nemar : pour des séries appariées.

2- Khi deux de Pearson : pour des séries indépendantes.

-Odds Ratio(OR) avec un seuil de signification « p » fixé à 0,05 avec un IC fixé à 95% : est une mesure d'association statistique souvent utilisé en Epidémiologie, exprimant le degré de dépendance entre les variables aléatoires qualitatives, il permet de mesurer l'effet d'un facteur.

-Test « t » de Student : est un test statistique permettant de comparer les moyennes de deux groupes d'échantillons. Il s'agit donc de savoir si les moyennes des deux groupes sont significativement différentes au point de vue statistique.

4. Logiciels statistiques utilisés

Les données ont été saisies sur :

-Internationnal Business Machine Statistical Package for Social Statistics « IBM SPSS » Version 21 : il s'agit d'un logiciel d'analyse statistique fournissant les fonctions de base pour maîtriser le processus analytique, facile d'emploi et inclut un vaste éventail de procédures et de techniques pour vous aider à augmenter les revenus, mener des recherches et prendre de meilleures décisions.

-Microsoft Excel : il s'agit d'un logiciel de la suite bureautique Office de Microsoft et permet la création de tableaux, de calculs automatisés, de planning, de graphiques et de bases de données. On appelle ce genre de logiciel un "tableur".

-Epi Pharm 6 : il s'agit d'un logiciel d'analyse statistique essentiel, traitant tous les besoins du cycle analytique et permet l'accès et la gestion des données.

Résultats

Notre étude s'est portée sur une population de 48 patients, dont l'âge varie de 32 ans à 87 ans, recrutés au niveau du service d'Hémodiologie du CHU de T.O.

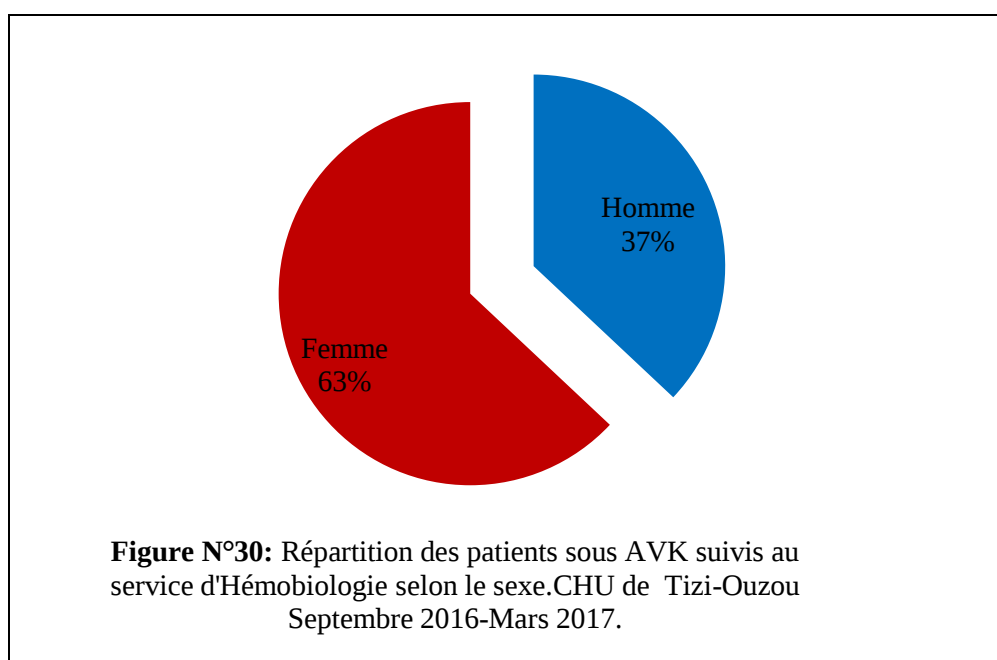
Cinq (5) patients ont été exclus de notre étude, ne répondant pas aux critères d'inclusion :

- Deux patients : par manque de coopération sur leurs pathologies et leurs traitements associés.
- Un patient : sourd muet.
- Un patient : par manque de données pendant toute la période de notre étude.
- Un patient : à cause de son incapacité à se déplacer au service d'Hémodiologie.

1. Description de la population d'étude

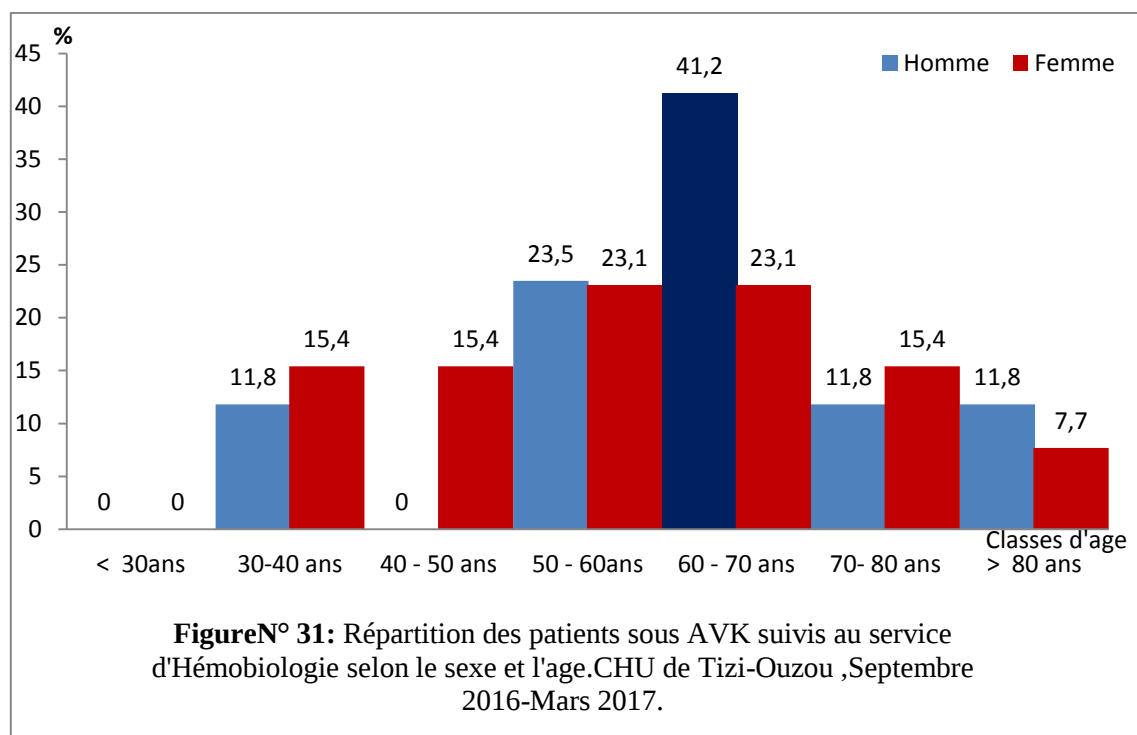
Les différents paramètres étudiés chez les patients seront successivement exposés.

1.1. Répartition des patients selon le sexe



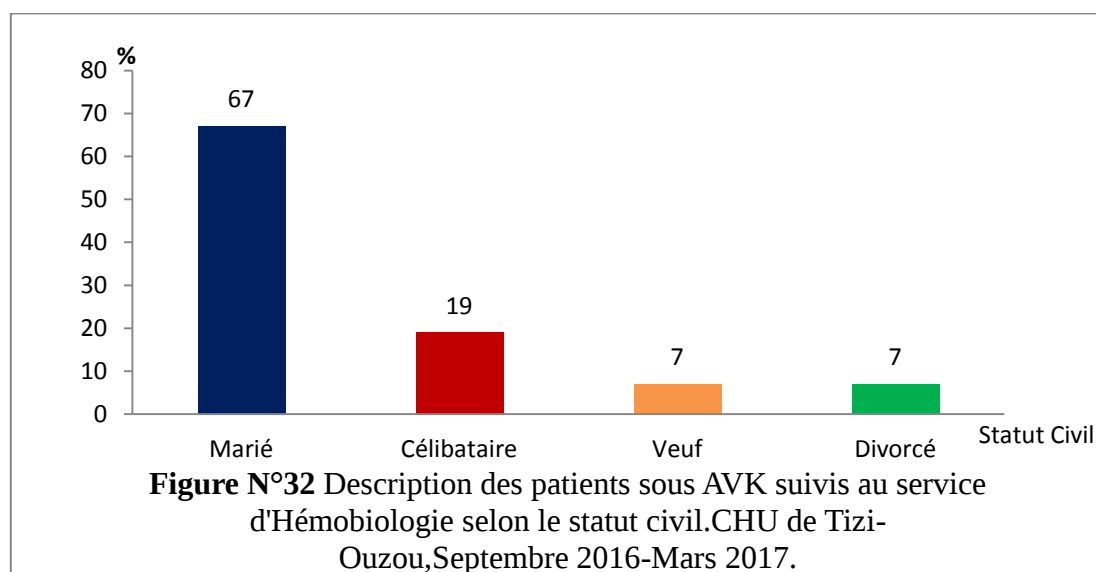
Moins de deux tiers (63%) de la population d'étude est de sexe féminin avec un sexe ratio (H/F) de 0,59. (Figure N°30).

1.2. Répartition de patients selon le Sexe et l'âge



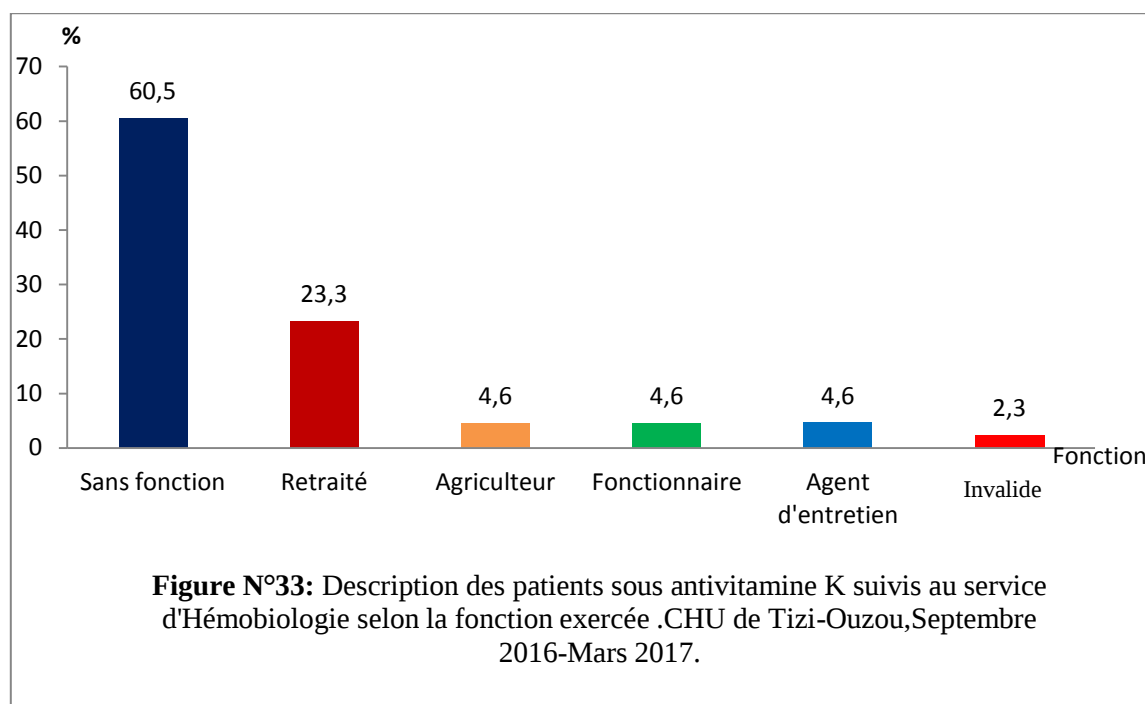
La classe d'âge [60 -70 ans] a enregistré le plus grand pourcentage chez les hommes (41,2%). La moyenne d'âge des patients est de $59,86 \pm 14,14$ ans. (Figure N°31).

1.3. Répartition des patients selon le statut civil



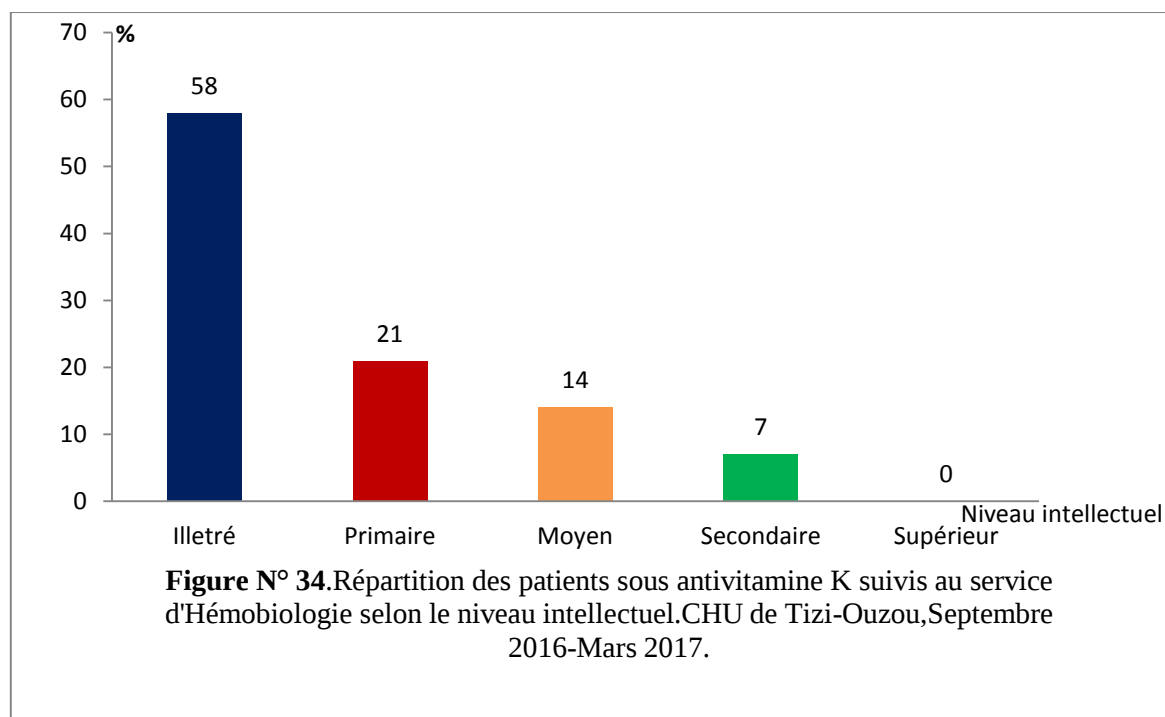
Deux tiers (67%) des patients sont mariés. (Figure N°32).

1.4. Répartition des patients selon la fonction exercée



Moins de deux tiers (60,5%) des patients sont sans emploi. (Figure N°33).

1.5. Répartition selon le niveau intellectuel



Plus de la moitié (58%) des patients sont illettrés. (Figure N° 34).

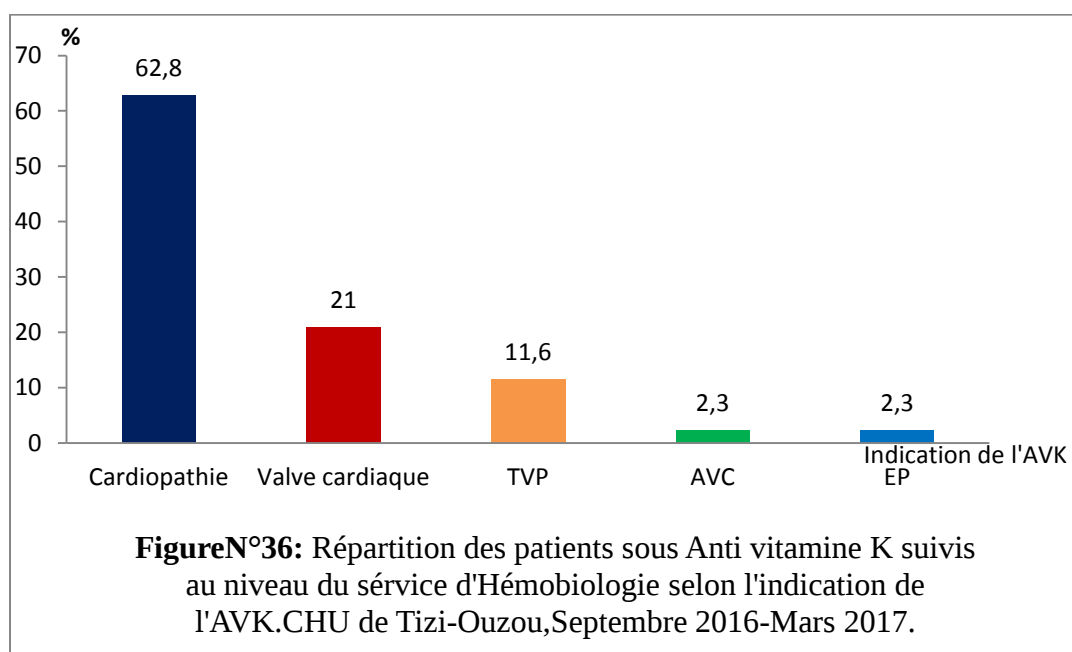
1.6. Répartition des patients selon l'AVK prescrit



Figure N°35 : L'Acénocoumarol sous deux ND le Sintrom® et le Novarol®.

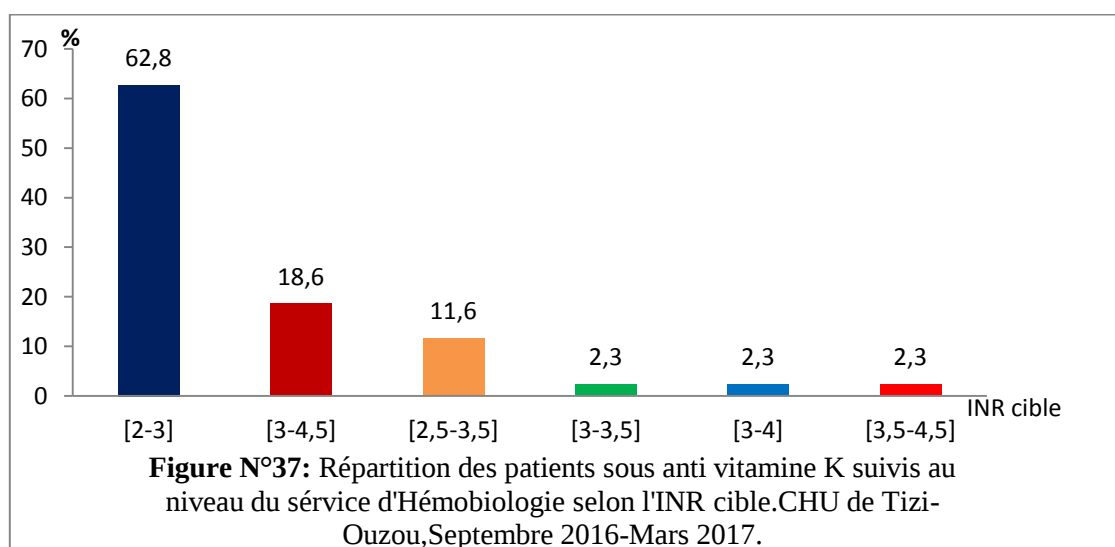
L'Acénocoumarol (4mg) est le seul AVK pris par nos patients, commercialisé en Algérie sous deux ND : Sintrom® et Novarol®. (Figure N°35).

1.7. Répartition des patients selon l'indication de l'AVK



Les cardiopathies prennent le haut de l'échelle avec 62,8%, suivies par les valves cardiaques (21%). (Figure N°36).

1.8. Répartition des patients selon l'INR cible



L'INR le plus fréquemment retrouvé est [2-3] avec 62,8% des patients. (Figure N°37).

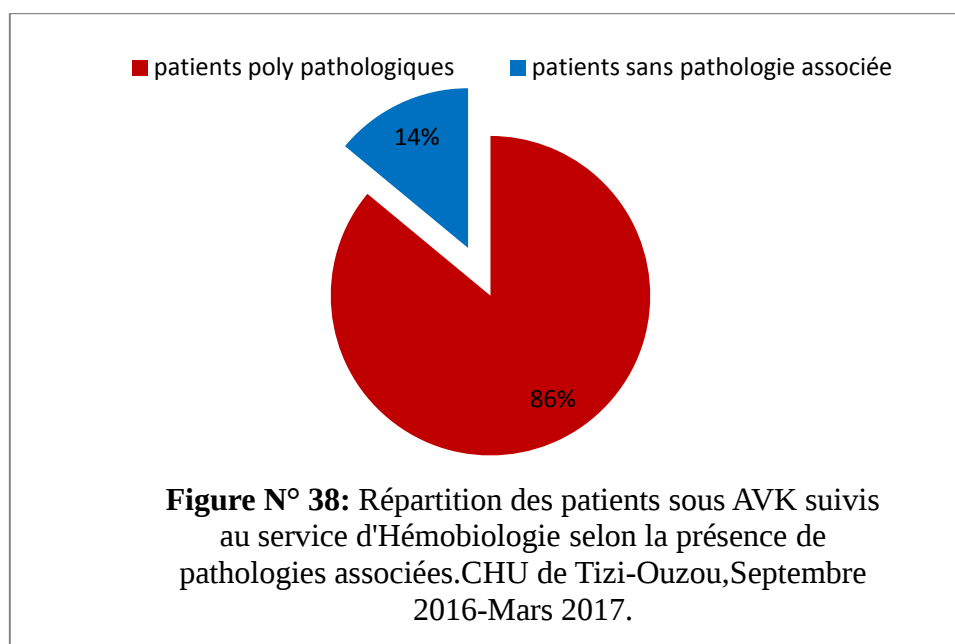
1.9. Répartition selon la durée du traitement AVK

Tableau XI : Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au niveau du service d'Hémodiologie selon la durée du traitement AVK .CHU de Tizi-Ouzou de Septembre 2016 -Mars 2017.

Durée du traitement AVK	Effectif(N)	Pourcent(%)
[1-5ans]	17	39,5
[6-10ans]	11	25,6
>10ans	15	34,9
Total	43	100

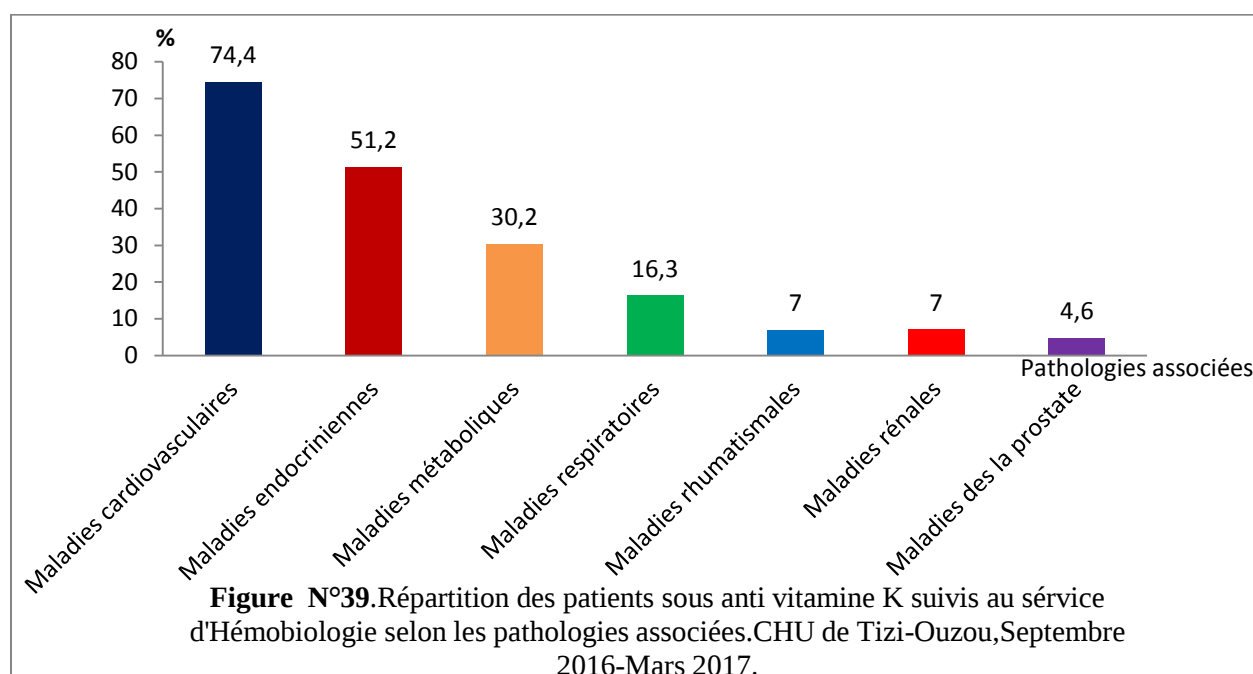
La durée moyenne du traitement AVK est de $10,2 \pm 8,7$ ans. (Tableau N°11).

1.10. Proportion des patients sous AVK ayant des pathologies associées



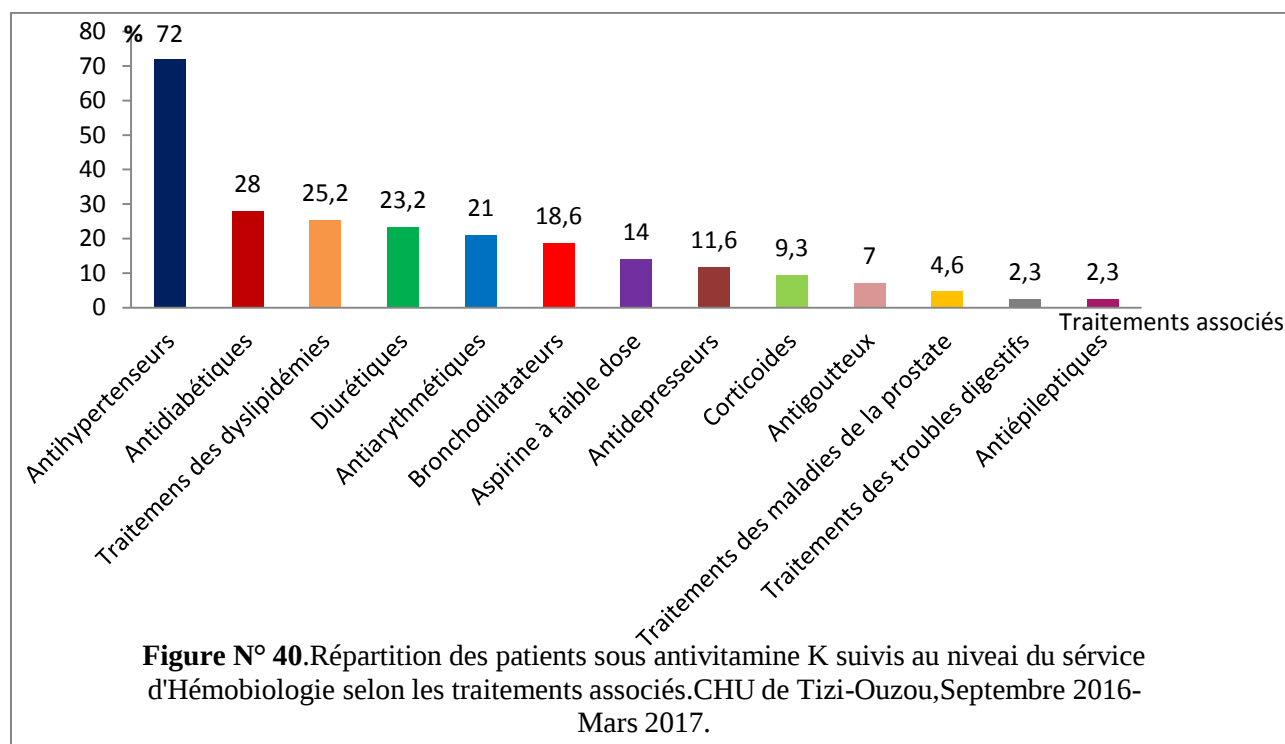
La proportion des patients ayant des pathologies associées est de 86% Contre 14% de sujets sans pathologies associées. (Figure N°38).

1.11. Répartition des patients selon les pathologies associées



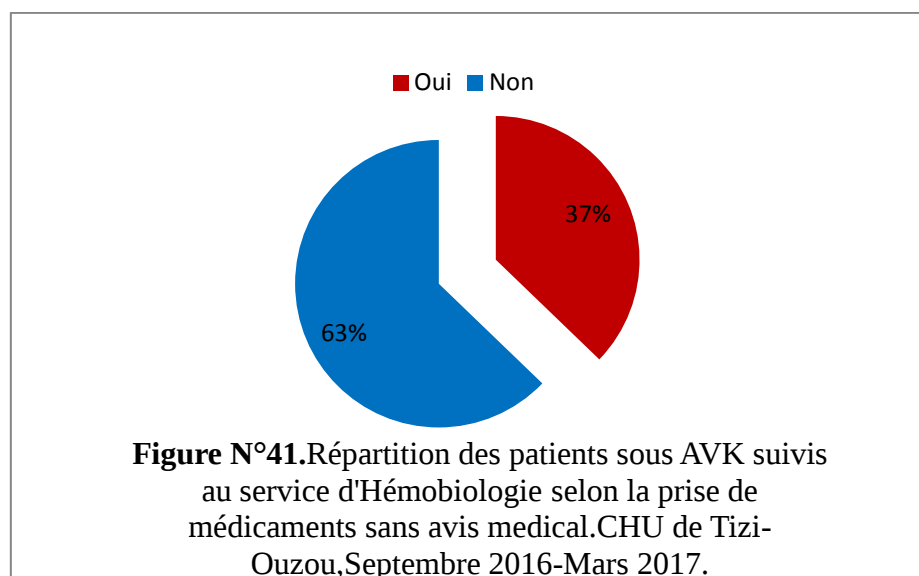
Les pathologies cardiovasculaires viennent en première position avec 74,4%, suivies des maladies endocriniennes avec 51,2%. (Figure N°39).

1.12. Répartition des patients selon les traitements associés



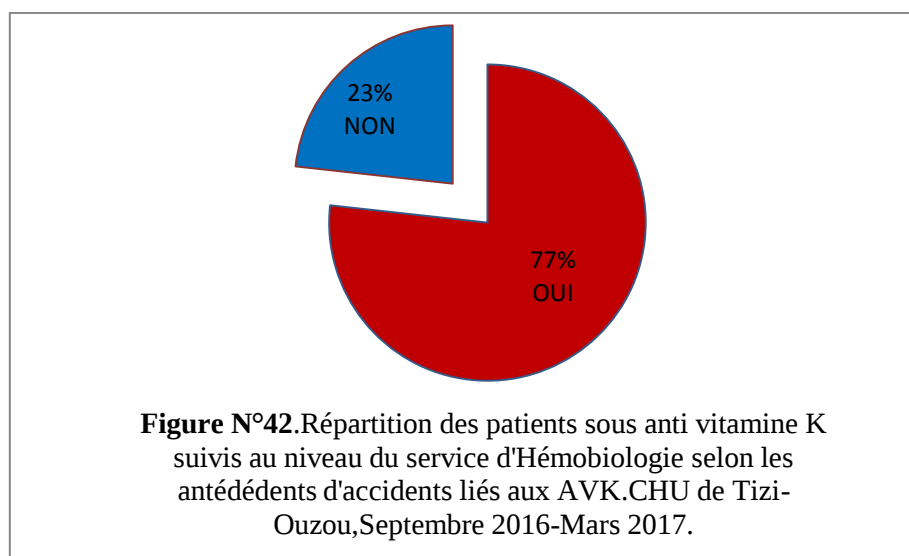
Les antihypertenseurs représentent la classe médicamenteuse la plus importante des traitements associés avec 72%. (Figure N°40).

1.13. Proportion des patients sous AVK ayant pris des médicaments sans avis médical



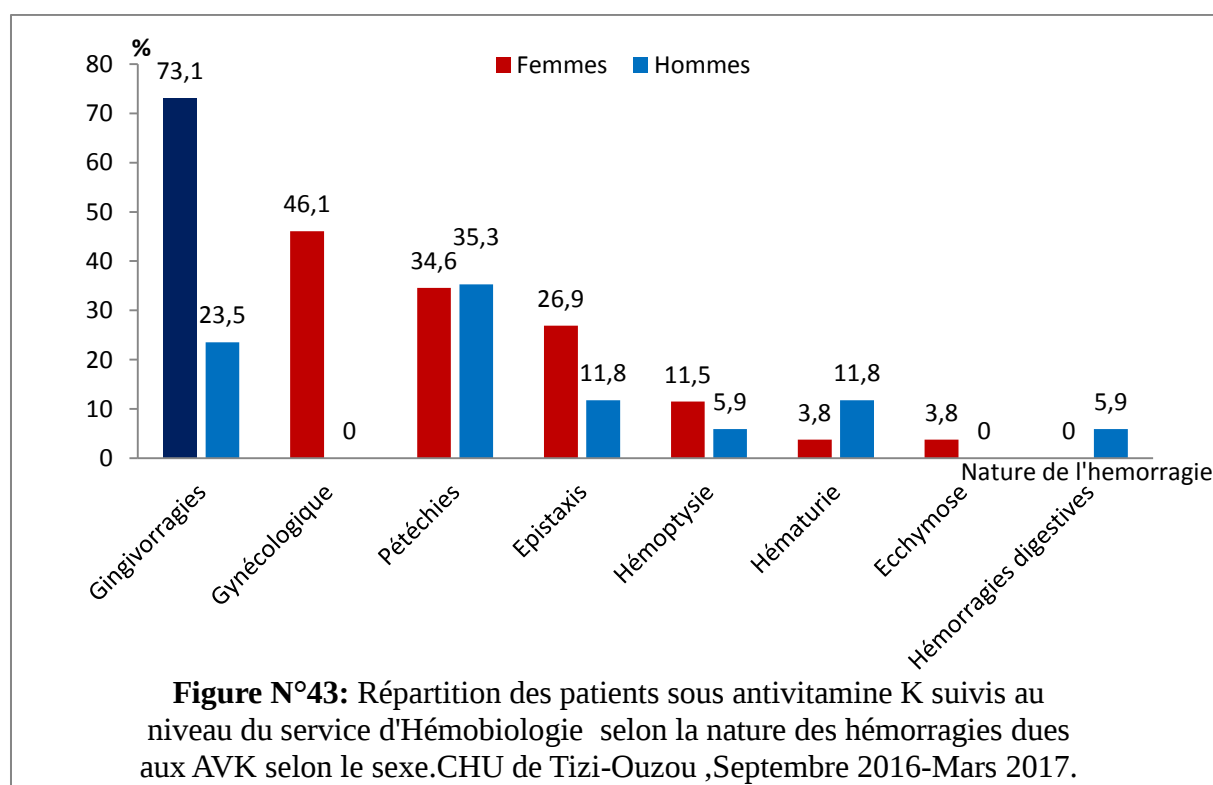
Moins de deux tiers des patients (63%) prennent des médicaments sans avis médical. (Figure N° 41).

I.14. Répartition des patients selon les antécédents d'accidents liés aux AVK



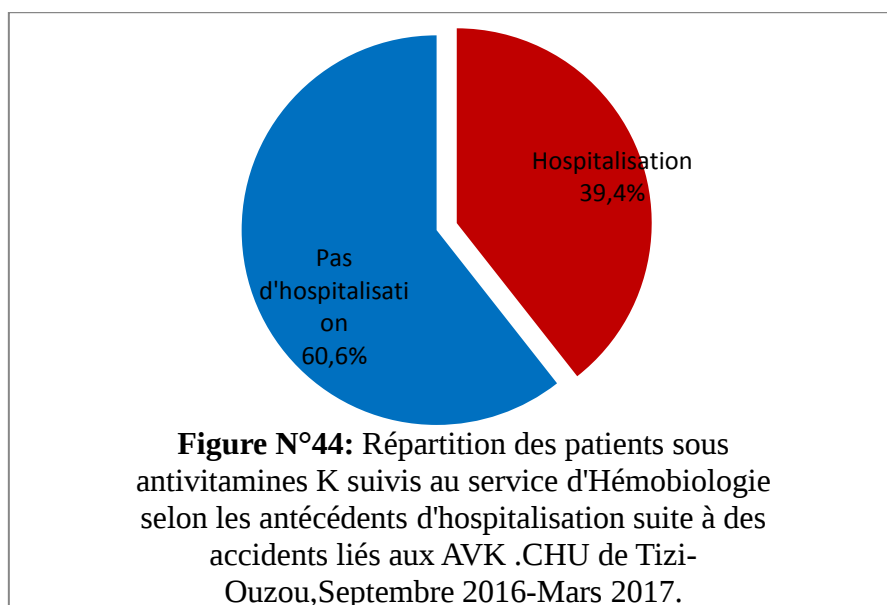
Plus de trois quarts (77%) des patients ont déjà présenté un accident lié à l'AVK. (Figure N°42).

1.15. Répartition des patients selon la nature des antécédents d'accidents dus aux AVK (Hémorragiques) selon le sexe



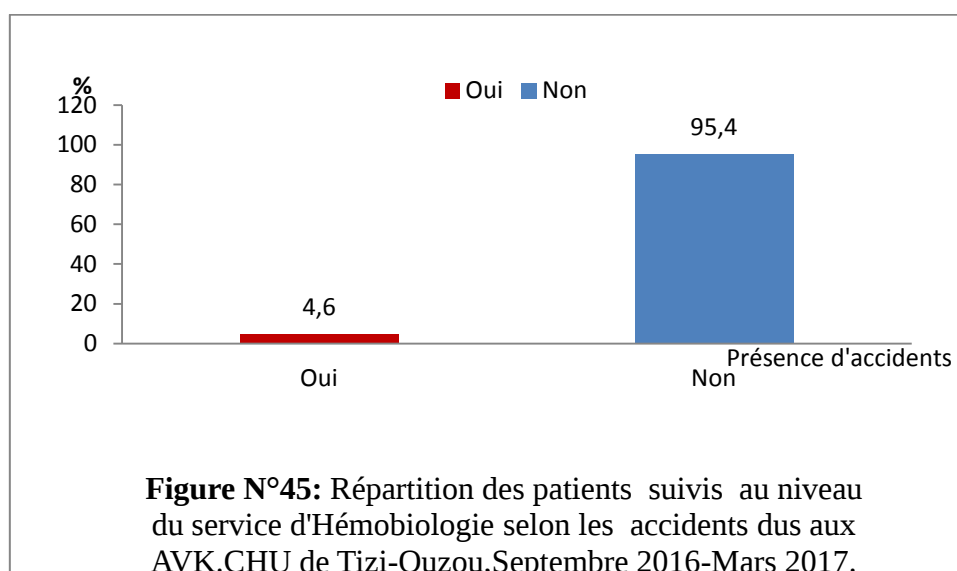
Les gingivorragies sont les plus fréquentes chez les femmes avec 73,1%, et les pétéchies chez les hommes avec 35,3%. (Figure N° 43).

1.16. Répartition des patients selon les antécédents d'hospitalisation suite à un accident lié aux AVK



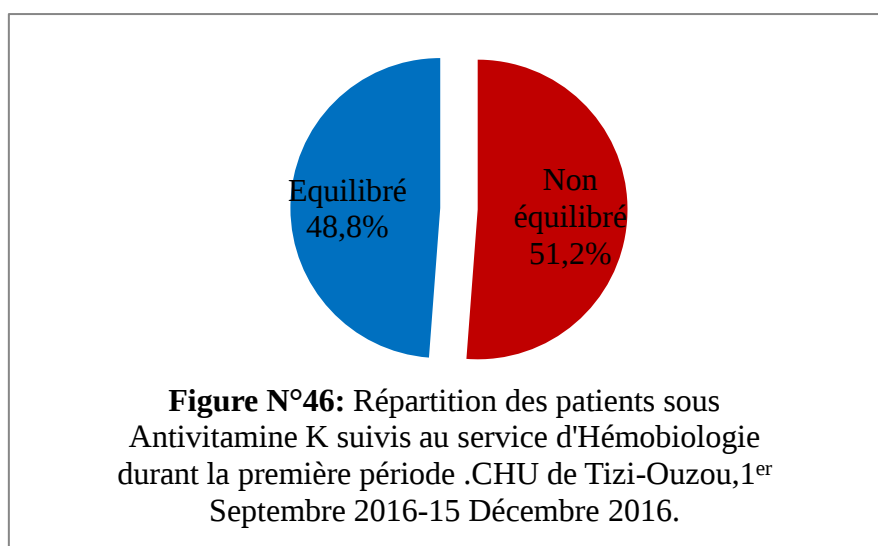
Environ 40% des patients, ayant présenté un accident lié à l'AVK ont nécessité une hospitalisation. (Figure N°44).

1.17. Proportion des patients ayant présenté un accident du aux AVK pendant la période d'étude



La quasi-totalité de nos patients (95,4%) n'ont pas présenté d'accidents durant la période d'étude. (Figure N°45).

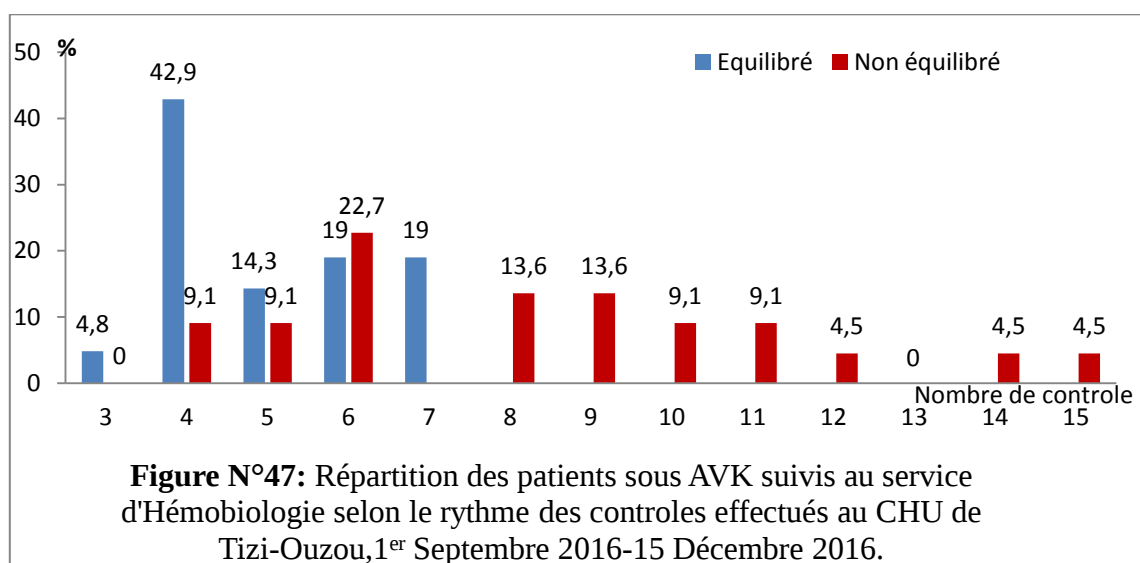
2. Répartition des patients sous AVK durant la première période d'étude, (du 1^{er} Septembre 2016 jusqu'au 15 Décembre 2016 inclus) ; avant l'éducation thérapeutique



la moitié (51,2%) de nos patients sous AVK sont non équilibrés. (Figure N°46).

2.1. Paramètres de répartition des patients en patients équilibrés et patients non équilibrés

2.1.1. La fréquence des contrôles d'INR

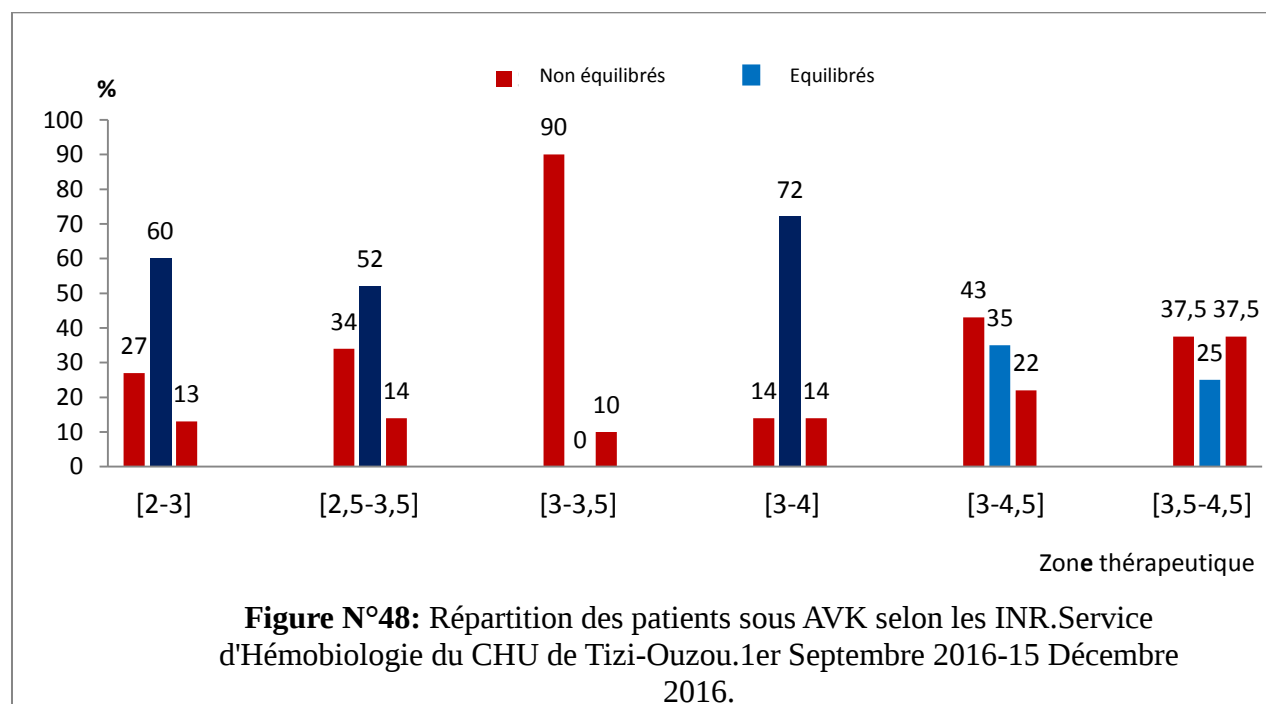


La moyenne des contrôles chez les patients équilibrés est de $5,0 \pm 1,3$ contrôles.

La moyenne de contrôles chez les patients non équilibrés est de $8,3 \pm 3,1$ contrôles.

Avant dispensation d'une éducation thérapeutique, la moyenne des contrôles des patients non équilibrés est supérieure à celle des patients équilibrés avec une différence significative $p < 0,04$ (Figure N°47).

2.1.2. Les valeurs des INR selon la zone thérapeutique

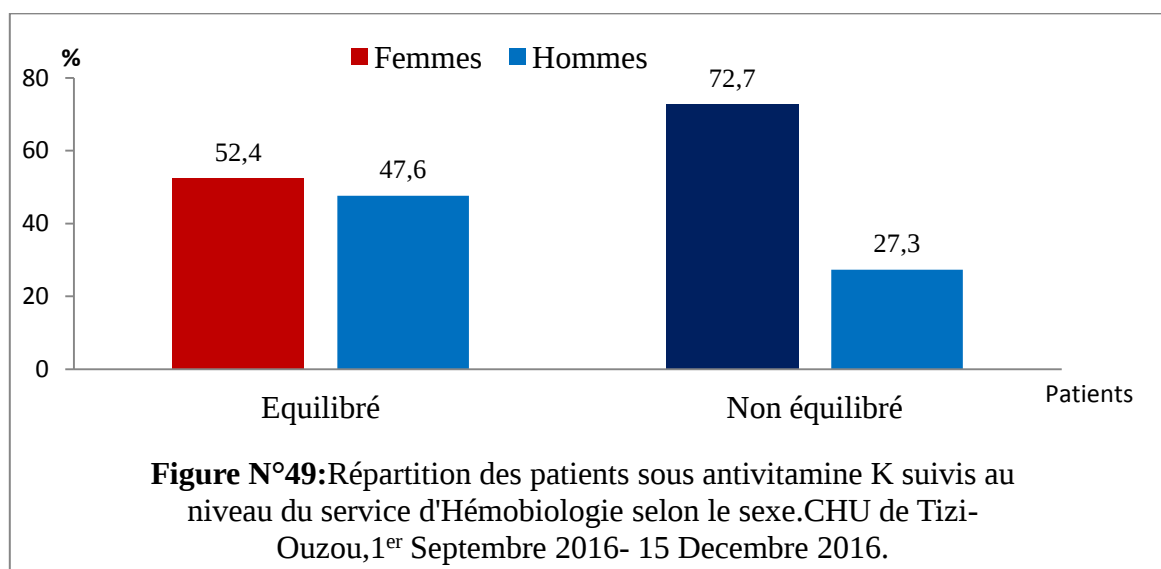


Les classes d'INR : [3-4], [2-3] et [2,5-3,5] contiennent le plus de contrôles dans la zone thérapeutique. (Figure N°48).

Remarque : chez les patients non équilibrés les valeurs des INR sont réparties en deux : la première étant les valeurs sous thérapeutiques, et la deuxième étant les valeurs supra thérapeutiques.

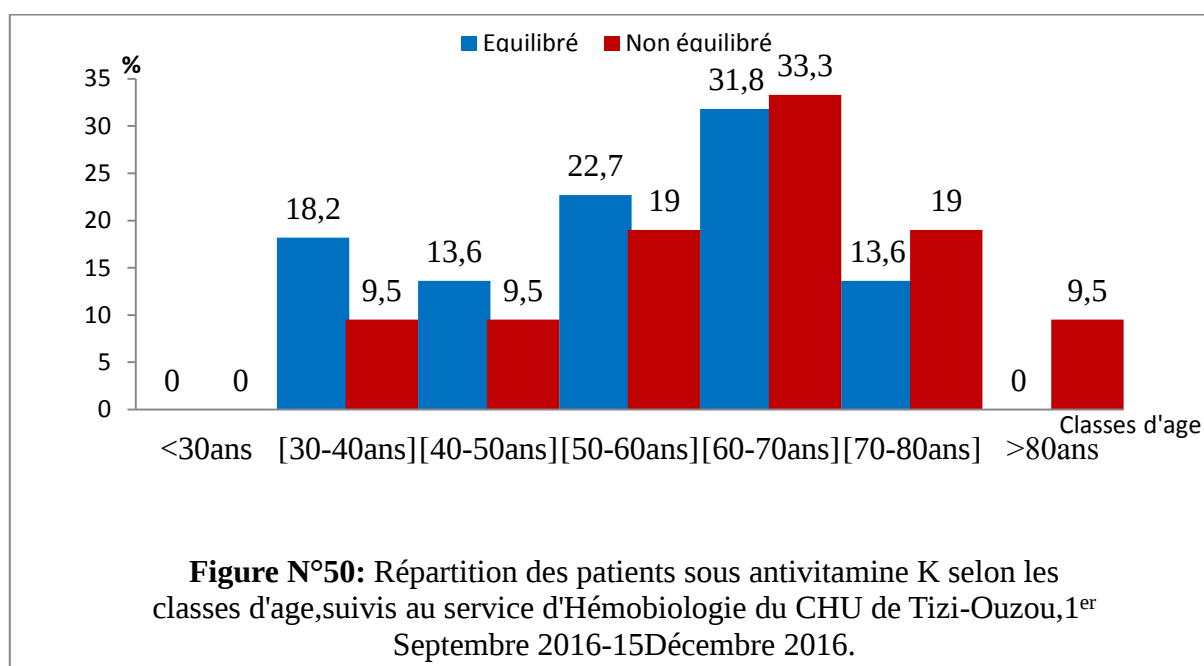
2.2. Description de la population d'étude durant la première période

2.2.1. Selon le sexe



Chez la population non équilibrée, 72,7% sont de sexe féminin. (Figure N° 49).

2.2.2. Selon les classes d'âge



Sur les sept classes d'âge, La classe [60-70ans] contient autant de patients équilibrés que de patients non équilibrés, mais au delà de 80 ans, aucun patient équilibré n'a été enregistré. (Figure N°50).

2.3. Etude des différents facteurs responsables des déséquilibres chez ces patients sous AVK

2.3.1. Caractéristiques des patients

Tableau XII. Répartition des patients sous anti vitamine K selon leurs caractéristiques ; suivis au service d'Hémodiologie, CHU de Tizi-Ouzou du 1er Septembre 2016- 15 Décembre 2016.

Caractéristiques des patients		Non équilibré (N%)	Equilibré (N%)	Test statistique
Sexe	Hommes	16 (72,7)	11 (52,4)	DNS
	Femmes	6 (27,3)	10 (47,6)	
Classes d'âge	≥60ans	10 (45,5)	13 (61,9)	DNS
	<60ans	12 (54,5)	8 (38,1)	
Statut civil	Célibataire	5 (22,7)	3 (14,3)	DNS
	Marié	15 (68,2)	13 (61,9)	
	Divorcé	1 (4,5)	3 (14,3)	
	Veuf	1 (4,5)	2 (9,5)	
Niveau intellectuel	Illettré	12 (54,5)	13 (61,9)	DNS
	Primaire	4 (18,2)	5 (23,8)	
	Moyen	4 (18,2)	2 (9,5)	
	Secondaire	2 (9,1)	1 (4,8)	
	Supérieur	0 (0)	0 (0)	
Durée du traitement	[1-5ans]	7 (31,8)	10 (47,6)	DNS
	[6ans-10ans]	6 (27,3)	5 (23,8)	
	>10ans	9 (40,9)	6 (28,6)	

Le test statistique ne révèle aucune différence significative entre les caractéristiques des patients et leurs déséquilibres (à savoir : le sexe, l'âge, statut civil, niveau intellectuel, et la durée du traitement). (Tableau N°12).

2.3.2. Manque d'éducation thérapeutique

Tableau XIII : Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au service d'Hémodiologie selon le manque d'éducation thérapeutique. CHU de Tizi-Ouzou, 1^{er} Septembre 2016- 15 Décembre 2016.

	Non équilibré N(%)	Equilibré N(%)	OR	IC
Absence d'éducation thérapeutique	5 (22,7)	4 (19)	1,25	[0,28-5,47]
Présence d'éducation thérapeutique	17 (77,3)	17 (81)		
Total	22 (100)	21 (100)		

Il n'y a pas de relation statistique significative entre le manque d'éducation thérapeutique et le déséquilibre des patients. (Tableau N°13)

2.3.3. Le non respect du régime alimentaire

Tableau XIV : Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au service d'Hémodiologie selon le non respect du régime alimentaire. CHU de Tizi-Ouzou, 1^{er} Septembre 2016 -15 Décembre 2016.

	Non équilibré N(%)	Equilibré N(%)	OR	IC
Non	19 (86,4)	13 (61,9)	3,89	[0,86-17,5]
Oui	3 (13,6)	8 (38,1)		
Total	22 (100)	21 (100)		

Il n'y a pas de relation statistique significative entre le non respect du régime alimentaire et le déséquilibre des patients. (Tableau N°14).

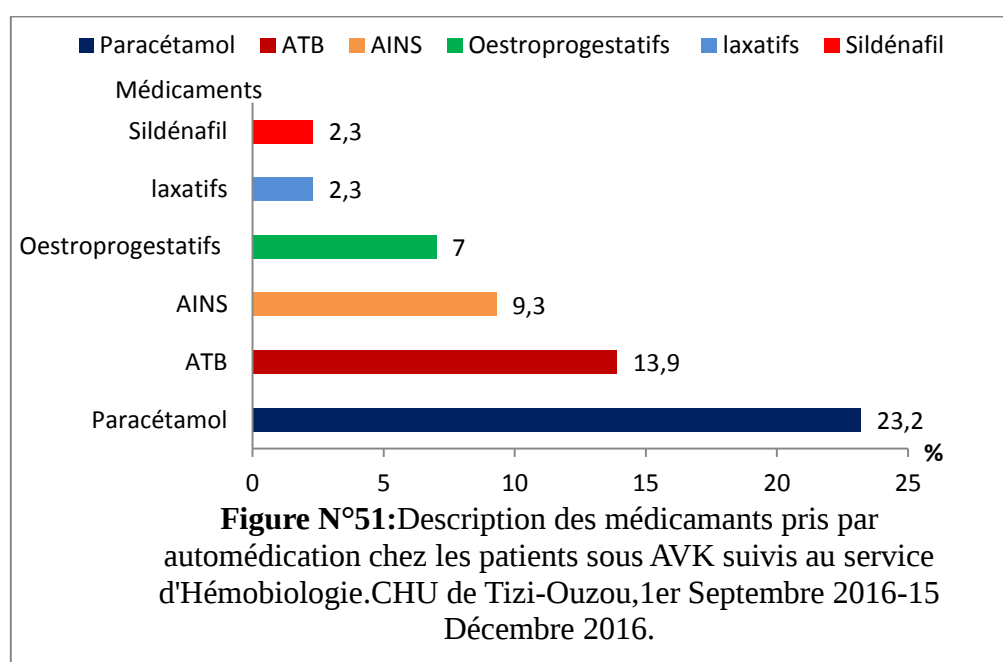
2.3.4. L'automédication

Tableau XV : Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au service d'Hémodiologie selon la prise de médicaments par automédication. d'Hémodiologie.CHU de Tizi-Ouzou ,1^{er} Septembre 2016-15 Décembre 2016.

	Non équilibré N(%)	Equilibré N(%)	OR	IC
Oui	12 (54,5)	6 (28,6)	0,33	[0,094-1,18]
Non	10 (45,5)	15 (71,4)		
Total	22 (100)	21 (100)		

Il n'y a pas de relation statistique significative entre l'automédication et le déséquilibre des patients. (Tableau N°15).

- Types de médicaments pris sans avis médical**



Le paracétamol est le médicament le plus pris sans avis médical avec 23,2% suivi des antibiotiques avec 13,9% et des AINS avec 9,3%. (Figure N°51).

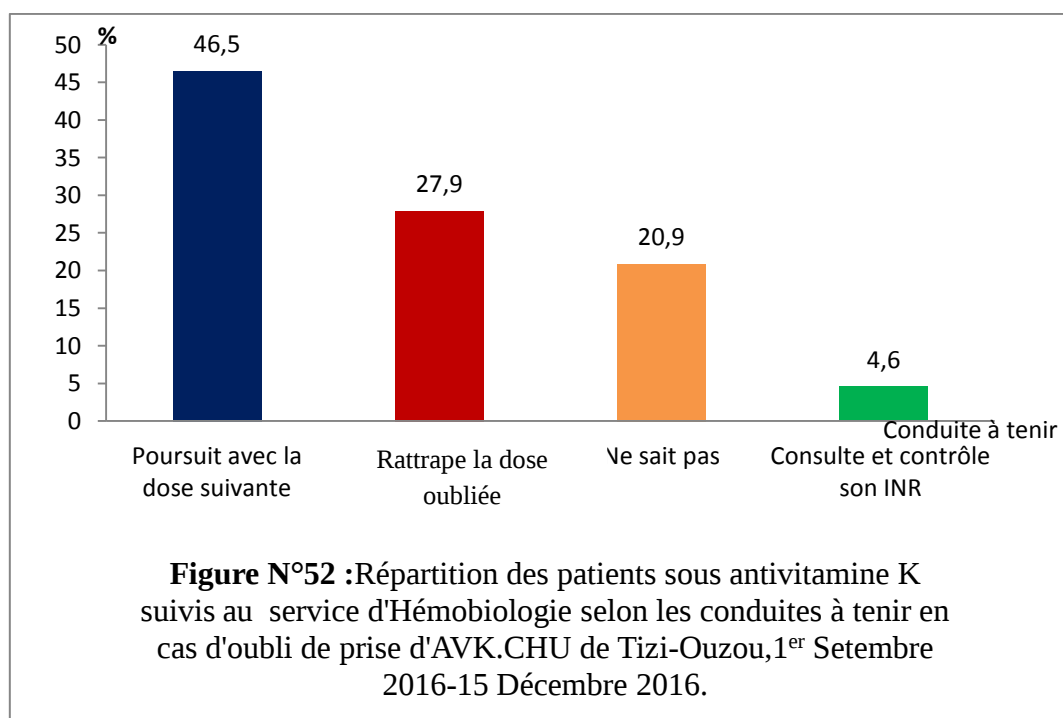
2.3.5. Oublis de prise d'AVK

Tableau XVI : Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au service d'Hémodiologie. selon leurs antécédents d'oublis de prise d'AVK. CHU de Tizi-Ouzou, 1^{er} Septembre 2016- 15 Décembre 2016).

	Non équilibré N(%)	Equilibré N(%)	OR	IC
Oui	12 (54,5)	9 (42,8)	0,62	[0 ,18-2,08]
Non	10 (45,5)	12 (57,2)		
Total	22 (100)	21 (100)		

Il n'y a pas de relation statistique significative entre les oublis de prise et le déséquilibre des patients. (Tableau XVI).

- **Conduite à tenir en cas d'oubli de prise d'AVK**



Concernant la conduite à tenir en cas d'oubli, 46,5% des patients déclarent ne pas rattraper la dose oubliée contre 27,9% par la rattraper. (Figure N° 52).

2.3.6. Confusions entre les posologies

Tableau XVII. Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au service d'Hémodiologie selon leurs antécédents de confusion entre les posologies. CHU de Tizi-Ouzou ,1er Septembre 2016- 15 Décembre 2016.

	Non équilibré N(%)	Equilibré N(%)	OR	IC
Oui	9 (41)	7 (33,3)	0,72	[0 ,20-2,50]
Non	13 (59)	14 (66,4)		
Total	22 (100)	21 (100)		

Il n'y a pas de différence significative entre les confusions des posologies de l'AVK et les déséquilibres des patients. (Tableau XVII).

2.3.7. Présence de pathologies associées

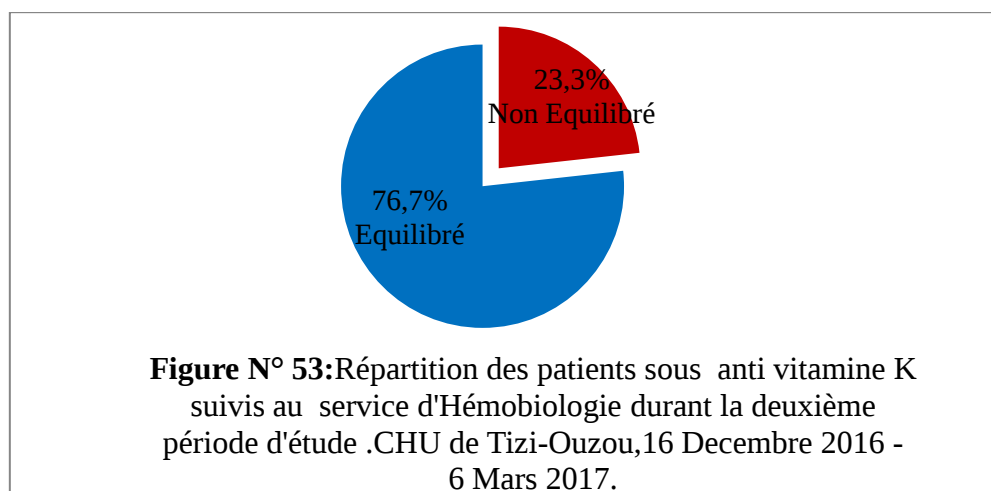
Tableau XVIII : Répartition des patients sous anti vitamine K suivis au service d'Hémodiologie selon la présence de pathologies associées. CHU de Tizi-Ouzou, 1^{er} Septembre 2016 -15 Décembre 2016.

	Non équilibré N(%)	Equilibré N(%)	P
Oui	18 (81,8)	19 (90,5)	DNS
Non	4 (18,2)	2 (9,5)	
Total	22 (100)	21 (100)	

Il n'y a pas de relation statistique significative entre la présence de pathologies associées et le déséquilibre des patients. (Tableau XVIII).

3. Répartition des patients sous AVK durant la deuxième période (du 16 Décembre 2016 jusqu'au 6 Mars inclus), après l'éducation thérapeutique

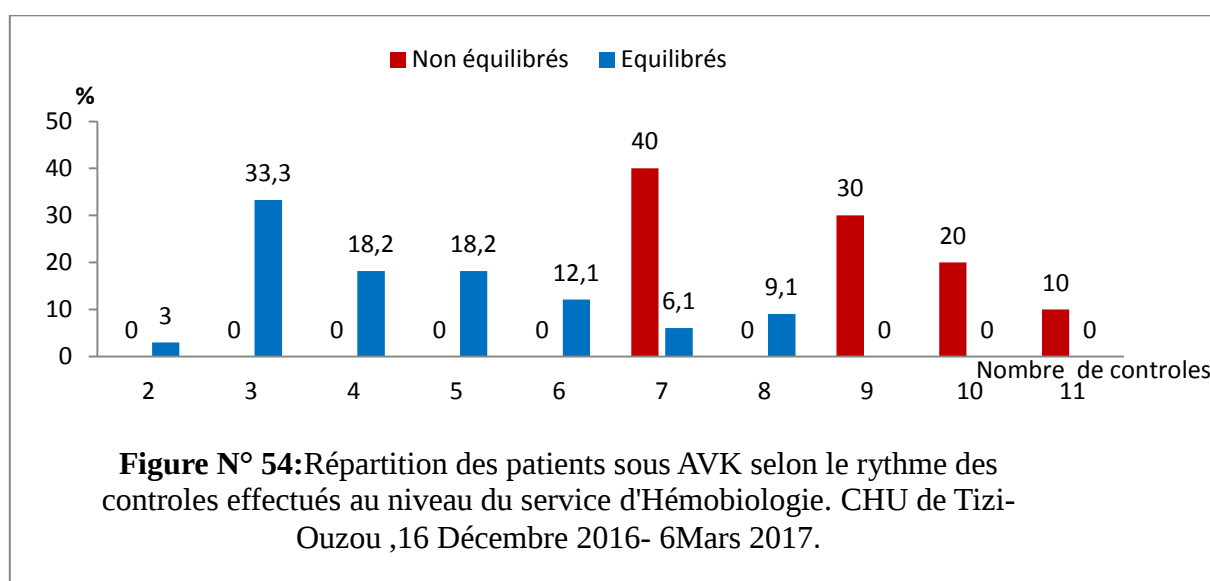
Les résultats obtenus durant cette deuxième période ont abouti à cette répartition :



Durant cette deuxième période, plus de trois quarts des patients sont équilibrés (76,7%). (Figure N°53).

3.1. Paramètres de répartition des patients en équilibrés et non équilibrés

3.1.1. La fréquence de contrôles d'INR

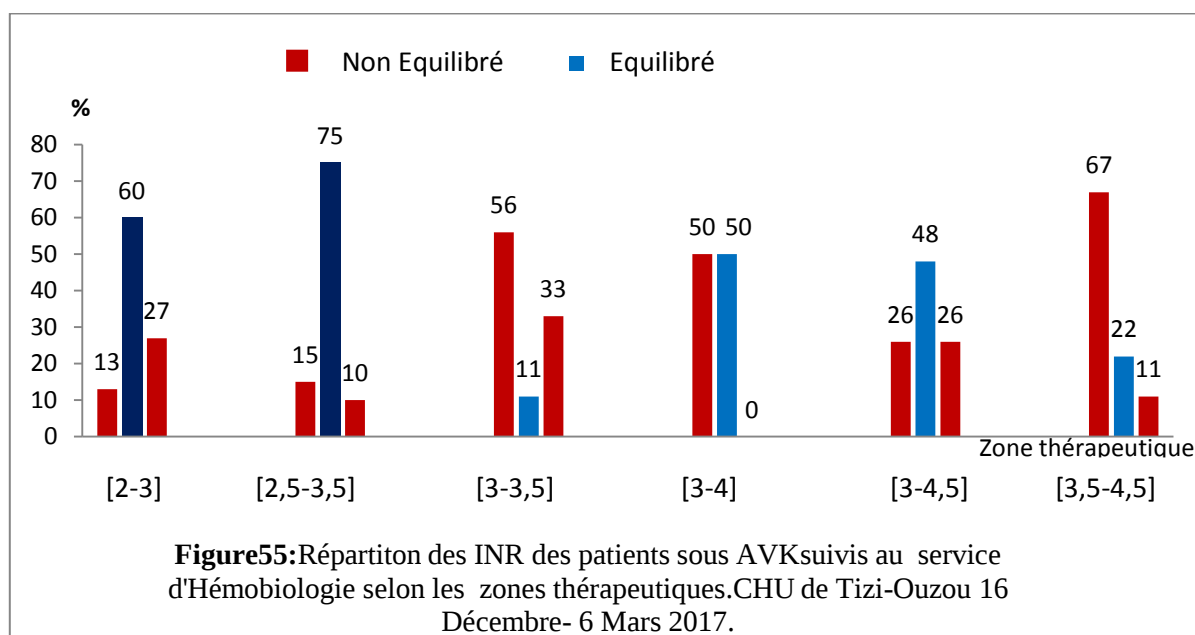


La moyenne des contrôles chez les patients équilibrés est de $4,6 \pm 1,7$ contrôles.

La moyenne des contrôles chez les patients non équilibrés est de $8,6 \pm 1,5$ contrôles.

Après dispensation d'une éducation thérapeutique, la moyenne des contrôles des patients non équilibrés est supérieure à celle des patients équilibrés avec une différence significative. ($p < 10^{-6}$). (Figure N°54).

3.1.2. Les valeurs d'INR selon les zones thérapeutiques



Les deux classes d'INR cible [2,5-3,5], [2-3] contiennent le plus de contrôle compris dans la zone thérapeutique avec des taux respectivement de 75% et de 60%.

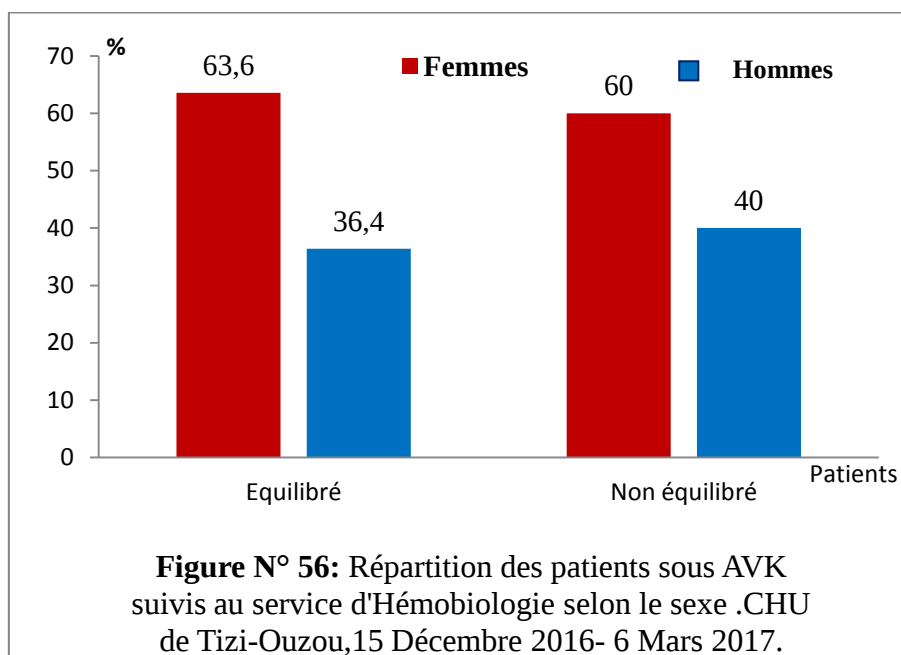
Un même taux de contrôles dans la zone thérapeutique et hors zone thérapeutique est constaté pour la classe [3-4].

Les deux classes d'INR cible [3,5-4,5], [3-3,5] contiennent le plus de contrôles hors zone thérapeutique avec des taux respectivement de 67% et de 56%. (Figure N° 55).

Remarque : chez les patients non équilibrés les valeurs des INR sont réparties en deux : la première étant les valeurs sous thérapeutiques, et la deuxième étant les valeurs supra thérapeutiques.

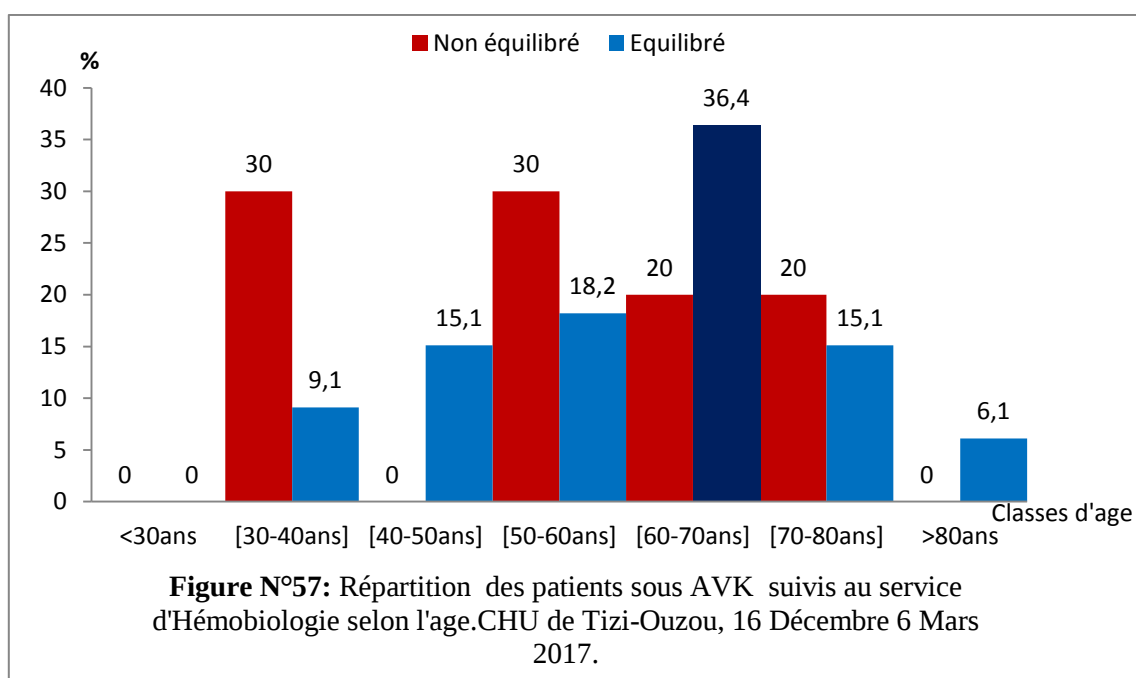
3.2. Description de la population d'étude durant la deuxième période

3.2.1. Selon le sexe



Les femmes prennent le dessus chez les patients équilibrés avec un taux de 63,6% et chez les patients non équilibrés avec un taux de 60%. (Figure N°56).

3.2.2. Selon l'âge



La classe [60-70ans] contient le pourcentage le plus élevé de patients équilibrés (36,4%).

Au delà de 80ans, aucun patient non équilibré n'a été enregistré. (Figure N°57).

4. Evaluation de l'action entreprise (éducation thérapeutique des patients sous AVK)

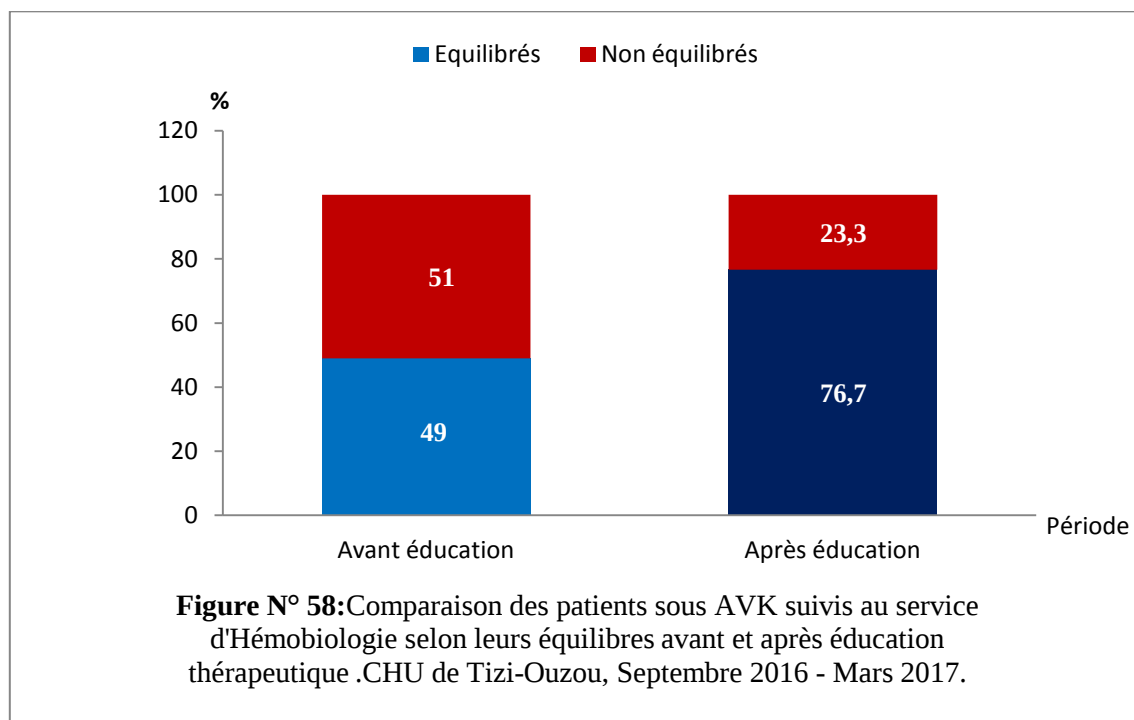
4.1 .Influence de l'éducation sur la stabilisation des patients

Tableau XIX. Comparaison des patients équilibrés et non équilibrés avant et après éducation thérapeutique, suivis au service d'Hémodiologie du CHU de Tizi-Ouzou Septembre 2016-Mars 2017.

	Non équilibré N(%)	Equilibré N(%)	P
Non Equilibré avant éducation	6 (11,62)	16 (6,97)	0,012
Equilibré avant éducation	4 (2,32)	17 (6,97)	
Total	10	33	43

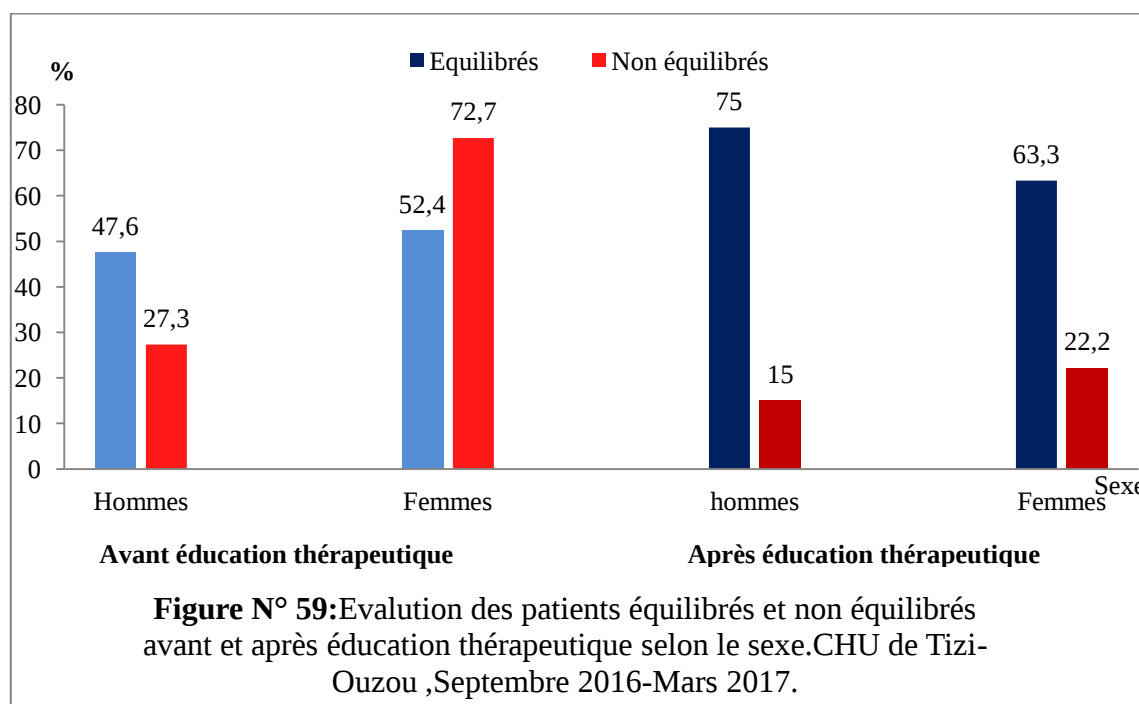
Présence de relation statistique entre l'éducation thérapeutique et l'équilibre des patients.
($p=0,012$). (Tableau XIX).

4.2. Evaluation des patients sous AVK selon leurs équilibres avant et après éducation thérapeutique



Les patients équilibrés représentent plus de trois quarts des patients (76,7%) après dispensation d'une éducation thérapeutique. (Figure N°58).

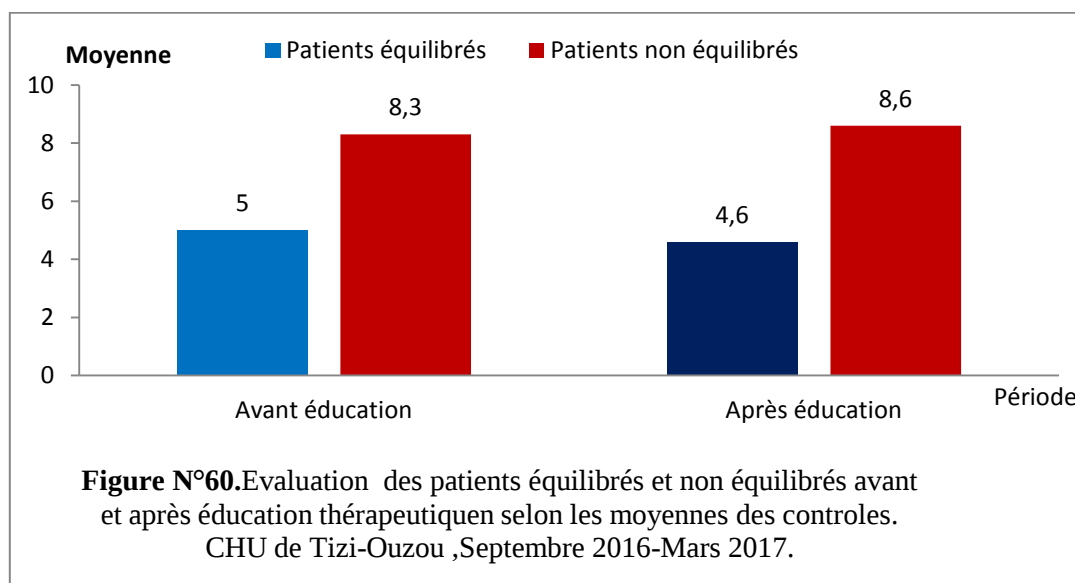
4.3. Evaluation des patients sous AVK selon leurs équilibres avant et après éducation thérapeutique selon le sexe



Quelque soit le sexe du patient, la proportion des sujets équilibrés a augmenté après dispensation d'une éducation thérapeutique (H : 75% vs 47,6%, F : 52,4% vs 63,3%).

La proportion des sujets non équilibrés a diminué quelque soit le sexe (H : 15% vs 27,3% - F : 72,7% vs 22,2%). (Figure N° 59).

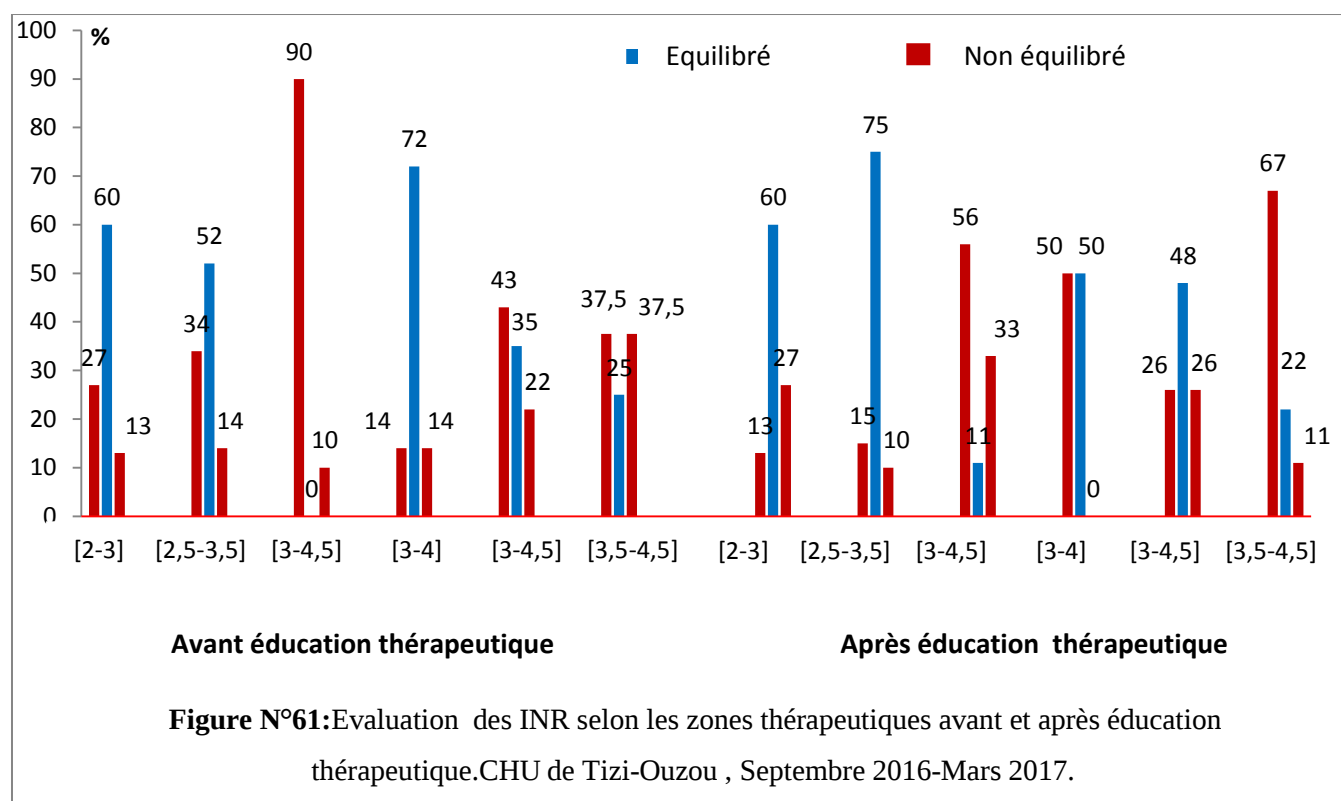
4.4. Comparaison selon les moyennes des contrôles



La moyenne des contrôles chez les patients équilibrés, après dispensation d'une éducation thérapeutique a diminué significativement. ($p = 0,04$).

La moyenne des contrôles chez les patients non équilibrés ne diffère pas, après dispensation d'une éducation thérapeutique. (DNS, $p = 0,38$). (Figure N°60).

4.5. Comparaison des INR selon les zones thérapeutiques



Après dispensation d'une éducation thérapeutique, il ya plus de contrôles d'INR compris dans la zone thérapeutique qu'hors zone thérapeutique. (Figure N°61).

Discussion des résultats

1. Les Biais de l'étude

Dans notre étude qui s'est étalée sur 6 mois, seulement 43 patients ont été inclus ce qui représente un faible échantillon d'où la non extrapolation de nos résultats à tous les patients sous AVK.

Des biais se sont introduits du fait :

- 1- Biais de sélection : l'étude s'est déroulée au niveau du CHU de Tizi-Ouzou tout en sachant que certain patients sous anti vitamine K sont pris en charge dans les cabinets et les laboratoires privés de la wilaya de Tizi-Ouzou.
- 2- Biais d'information et de mémoire du fait les réponses des patients sont subjectives et certains d'entre eux sont âgés ainsi que l'ancienneté de la durée du traitement anti vitamine K.
- 3- Biais de mesure du fait qu'on n'a pas pu quantifier l'apport alimentaire riche en vitamine K.
- 4- Biais de perdu de vue dut à la fermeture de la salle de prélèvement au mois Mars ce qui a écourté le suivi de nos patients.

2. Discussion des résultats

Notre étude s'est portée sur une population de 43 patients dont 63% de femme et 37% d'homme, avec un âge moyen de $59,9 \pm 14,1$ ans, dont la moitié dépasse la soixantaine. L'âge moyen des femmes est de $57,8 \pm 14,0$ ans ; s'étalant de 34ans jusqu'à 87ans. L'âge moyen des hommes est de $63,3 \pm 14,2$ ans avec un minimum de 32ans et un maximum de 85ans.

Deux tiers (67%) de nos patients sont mariés, 19% de patients sont célibataires, 7% de patients sont divorcés et 7% de patients sont veufs.

En ce qui concerne la fonction exercée : moins de deux tiers (60,5%) des patients sont sans emploi, plus d'un cinquième (23,3%) sont retraités, un même pourcentage (4,6%) est retrouvé pour des fonctionnaires, agriculteurs et agents d'entretien, et enfin 2,3% des patients sont en invalidité.

Plus de la moitié (58%) de nos patients sont illettrés, un cinquième (21%) ont un niveau primaire, 14% ont un niveau moyen et 7% ont un niveau secondaire, mais aucun d'entre eux n'a atteint le niveau supérieur.

Tous nos patients, bénéficient du même traitement AVK: l'Acénocoumarol (4mg) le seul AVK repertorié en Algérie et commercialisé sous deux ND : Sintrom® et Novarol®.

La durée de prise ce traitement chez nos patients varie de 1 à 34ans, avec une moyenne de $10,2 \pm 8,7$ ans.

En ce qui concerne l'indication de l'AVK, cinq indications ont été enregistré : les cardiopathies représentent l'indication la plus fréquente de cette classe médicamenteuse (AVK) , avec un taux de 62, 8% dont les cardiopathies emboligènes .Les valves cardiaques viennent en deuxième position avec 21% comprenant les valves mitrales et aortiques, suivi des TVP avec 11,6% et enfin un même taux (2,3%) a été enregistré pour les AVC et les EP.

Chez notre population d'étude, 86% des patients sont poly pathologiques et polymédiqués et consomment en moyenne $3,2 \pm 2,3$ médicaments /jour, sans oublier les traitements pris par automédication avec 37,2% de patients.

Plus de trois quart (77%) des patients ont déjà déclaré avoir présenté un accident iatrogénique ou l'acénocoumarol a été incriminé, ces accidents sont le plus souvent de nature hémorragique et de localisations différentes, touchant les deux sexes, et un patients peut en présenter plusieurs à la fois.

Le taux d'hospitalisation chez nos patients ayant présenté des accidents dépasse un tiers, soit 39,4%.

Durant toute la durée de notre étude, seulement deux accidents hémorragiques (4,6%) ont été observés chez deux cas : hémoptysie et une hémorragie digestive, cette dernière a engendrée une hospitalisation durant 4 jours au niveau du pavillon des urgences médicales nécessitant l'arrêt de l'AVK avec administration de vitamine K.

Ce faible chiffre d'accident enregistré (2cas) peut s'expliquer par la présence de variations interindividuelles ou par le fait que nos patients aient des INR sous thérapeutiques.

La répartition de notre population d'étude en patients équilibrés et patients non équilibrés durant la première période (1^{er} Septembre 2016 jusqu'au 15 Décembre 2016 inclus), prend en

considération deux paramètres essentiels : le rythme des contrôles et les valeurs des INR observés pendant cette période.

Les patients sont répartis d'une manière équitable entre patients équilibrés et non équilibrés. Les patients équilibrés représentent 48,8 % de la population étudiée, repartis en 52,4% femmes et 47,6% hommes ; avec une moyenne de $5,0 \pm 1,3$ contrôles effectués pour une durée de 3mois.

Ce paramètre est insuffisant pour tirer une conclusion sur l'équilibre du patient, ce dernier est complété par les valeurs des l'INR retrouvées lors des contrôles, afin d'apprécier le temps passé dans la zone thérapeutique.

Un patient est considéré comme équilibré lorsqu'il effectue 3 à 5 contrôles pendant trois mois où les INR sont compris dans la zone thérapeutique. (27)

Cependant certains patients ont dépassé ces 5 contrôles/ trimestre où un même pourcentage (9,30%) a effectué 6 et 7 contrôles durant cette période. Ceci est expliqué par des prises d'antibiotiques et des extractions dentaires, qui ont nécessité de rapprocher les contrôles par le médecin. Ces patients sont considérés comme équilibrés car les INR retrouvés sont compris dans la zone thérapeutique.

Les patients non équilibrés représentent presque la même proportion que les patients équilibrés soit 51,2% repartis d'une manière non équitable entre les hommes et les femmes, avec une prédominance féminine de 72,7% contre 27,3% d'homme.

Plus de la moitié de ces patients non équilibrés (61 ,8%) sont au dessus de la soixantaine.

La moyenne des contrôles d'INR chez nos patients non équilibrés est de $8,3 \pm 3,0$ contrôles/trimestre, avec un minimum de 4 contrôles et un maximum de 15 contrôles, cette moyenne est nettement supérieure à celle des patients équilibrés avec une différence significative $p < 0,04$. Bien que certains patients présentent un nombre de contrôle faible (9,1% ont 4 contrôles et 9,1% ont 5 contrôles), ils sont considérés comme non équilibrés, ceci est expliqué par les INR qui ont tendance à sortir de la zone thérapeutique, les qualifiant ainsi de patients indisciplinés.

Cette mauvaise observance sort parfois de la volonté des patients, selon certains d'entre eux ; le statut socioéconomique en est à l'origine : bien que les contrôles soient gratuits, les frais de déplacement les empêchent de se rendre à chaque rendez-vous donné, sachant que 60,5% d'entre eux sont sans emploi.

Le sexe, l'âge avancé, le statut civil, ainsi que la durée du traitement sont des facteurs qui influencent l'équilibre d'un traitement par AVK.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu établir de relation statistique entre ces différents facteurs et les déséquilibres observés chez nos patients, avec une différence non significative(DNS).Ceci pourra être expliqué par la taille de l'échantillon de notre population étudiée, composée d'un faible effectif à prédominance féminine.

Cependant, une étude menée dans un service de médecine interne de Cagliari en Italie, évaluant l'influence du sexe sur l'équilibre des patients sous AVK, a montré que l'équilibre de ces patients est influencé par le sexe ($P<0,05$) et que le sexe féminin est le plus déséquilibré. (53)

En ce qui concerne l'absence de lien entre l'âge avancé et le déséquilibre de nos patients, ceci pourra s'expliquer par le fait que nos patients âgés soient assistés par une tierce personne.

Une enquête menée dans ce sens au centre Salud Pintores à Madrid en 2003 a démontré que le niveau de compréhension du patient sous AVK dépend de l'âge de celui-ci ($p<0,05$), ainsi les modifications pharmacologiques liées à l'avancée en âge, les handicaps physiques et/ou psychosociaux représentent les vrais facteurs de fragilité des patients âgés. (53)

Dans notre étude, le statut civil de nos patients n'influence pas sur l'équilibre de nos patients(DNS).

Bien qu'une étude menée en Italie en 2004 ait prouvé que l'équilibre des patients mariés est améliorée par l'attention et les soins de leurs conjoints (53).

Plus de la moitié (58%) de notre population d'étude est illettrée, le niveau intellectuel n'influence pas sur leur équilibre ou 61,9% des patients illettrés sont équilibrés, ceci peut être expliqué par le fait qu'ils soient accompagnés par une tierce personne.

En ce qui concerne la durée du traitement sous AVK, une forte proportion de patients équilibrés (47,6%) est plutôt retrouvée chez les patients ayant entre 1 à 5ans de traitement par AVK, contre une proportion de 40,9% de patients non équilibrés ayant plus de 10ans sous ce traitement.

Ceci nous permet de supposer que l'équilibre du patient n'est pas influencé par la durée de son traitement, et que malgré qu'ils soient sous AVK depuis une longue durée cela ne veut pas dire qu'ils soient forcément équilibrés, ceci pourra être expliqué par le fait qu'ils soient fragilisés ou fatigués de leurs traitements.

Dans notre étude, il existe une réelle méconnaissance des patients sur les modalités du traitement par AVK, la relation entre le manque d'éducation thérapeutique et les déséquilibres de nos patients n'a pas pu être prouvé, avec une différence non significative(DNS).

Cela nous amène à s'interroger sur la qualité de l'éducation reçue, et si cette dernière est faite régulièrement par les professionnels de la santé.

Les interactions médicamenteuses et alimentaires sont les facteurs les plus importants à l'origine des déséquilibres chez les patients sous AVK. **(54)**

Le lien entre les déséquilibres de nos patients et le non respect du régime alimentaire n'a pas pu être établi chez nos patients (DNS), car lors de l'interrogatoire, nous n'avons pas pu quantifier les apports en vitamine K pris par nos patients.

Une étude menée dans ce sens à Cagliari, a prouvé l'effet d'un régime stabilisé sur 20 patients sous AVK qui étaient mal équilibrés, où le test statistique a confirmé qu'un régime pauvre en Vit K1 prescrit pendant 2 mois induit une augmentation significative du pourcentage des INR dans l'intervalle thérapeutique par rapport au régime libre en Vit K1 pendant les 2 mois précédents (84 % versus 53% ; $p = 0,0002$). **(55) (56)**

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK et donc de modifier l'INR sont très nombreux ; l'automédication est souvent incriminée devant les effets indésirables rencontrés chez les patients sous AVK.

Dans notre étude, plus de la moitié des patients non équilibrés (54,5%) prennent des médicaments sans avis médical et près de trois quarts (71,4%) des patients équilibrés ne s'auto-médamentent pas. Le test statistique n'a pas prouvé de relation statistique entre l'automédication et les déséquilibres de nos patients. (DNS).

Ceci peut être dû à la non coopération des patients sur les traitements pris sans avis médical ou bien au contraire le traitement pris n'interagit pas d'une manière importante avec l'AVK, c'est le cas des laxatifs (2,3%) et du Sildénafil (2,3%).

Par ailleurs, une étude réalisée au CHU de Grenoble en 2009 a confirmé que l'automédication associée à la prise d'AVK de façon aléatoire avec une surveillance insuffisante de l'INR augmente le risque d'hémorragie ($p < 0,001$). **(57) (58)**

Il existe des interactions médicamenteuses pouvant être dangereuses, qui peuvent engendrer des déséquilibres chez les patients sous AVK : le Paracétamol, ATB, AINS, où nous avons enregistré des taux respectivement de : 23,3%, 14% et 9,3% de patients.

Pour le paracétamol, la relation a été confirmée par une étude randomisée, incluant 20 patients avec un traitement anticoagulant équilibré recevant pendant une semaine 1g de paracétamol 4 fois par jour ou un placebo. On note une augmentation de l'INR de 1,20 dans le groupe recevant du paracétamol et de 0,37 dans le groupe placebo. **(9) (27)**

Concernant les antibiotiques, une étude rétrospective conduite au CHRH (Centre hospitalier régional universitaire) de Besançon en France (1^{er} octobre 2011-29 Février 2012) incluant 1421 patients sous AVK où 43 patients ont été exposés à une antibiothérapie pendant 5 à 7 jours. Les INR pendant l'antibiothérapie étaient significativement plus élevées que ceux n'ayant pas reçu d'antibiotiques ($p < 0,0001$), et que la fréquence des contrôles d'INR est augmentée significativement pendant l'antibiothérapie ($p = 0,03$). **(31)**

Aucun lien statistique n'a pu être établi entre les antécédents d'oublis et les déséquilibres observés chez nos patients (DNS). Ceci pourra s'expliquer d'une part, par le fait qu'aucun oubli n'a été enregistré durant notre période d'étude ; et d'une autre part, un antécédent d'oubli n'a aucune répercussion sur les contrôles faits pendant ces six mois d'études.

Par contre ce lien a pu être prouvé dans une étude menée en 2003 à Madrid en Espagne, où ils ont démontré que les oublis sont le principal critère de déstabilisation du traitement AVK ($P < 0,001$). **(59)**

Moins d'un quart de nos patients (21%) ont déclaré ignorer l'attitude à adopter dans ce genre de situation, et que 28 % d'entre eux ont répondu par rattraper la dose oubliée. Ces deux proportions sont intéressantes, et ce doivent impérativement d'être corrigées et qu'une

éducation thérapeutique peut leurs apporter les informations qui pourront par la suite prévenir un effet indésirable.

Les ajustements fréquents des posologies ainsi que la polymédication ont conduit à de nombreuses déstabilisations de nos patients ; et cela à cause des confusions entre les doses prescrites.

Bien que ce paramètre soit souvent incriminé dans ces déséquilibres, cette relation statistique pas pu pas être prouvée au sein de notre population (DNS).

Ceci pourra être expliqué par le fait qu'une proportion des patients ayant la notion de contrôler leurs INR juste le lendemain de la confusion ont pu faire face à cette situation, et donc corriger leurs INR par une modification de leurs posologies.

A la fin de la première période, une éducation thérapeutique a été dispensée afin d'améliorer l'observance des patients et leurs fournir le maximum d'informations et éclaircissements sur leurs pathologies, leurs traitements et toutes les mesures hygiéno-diététiques à prendre pour une meilleure prise en charge.

La répartition de notre population d'étude en patients équilibrés et patients non équilibrés durant la deuxième période (16 Décembre 2016 jusqu'au 06 Mars 2017 inclus), prend en considération les mêmes paramètres: le rythme des contrôles et les valeurs des INR observés durant cette période.

La proportion des patients équilibrés après éducation thérapeutique représente 76,7% % de la population étudiée répartie en 63,6% de femme et 36,4% d'homme ; avec une moyenne de $4,6 \pm 1,7$ contrôles effectués pour une durée de 3mois, avec un minimum de 2 contrôles et un maximum de 8 contrôles.

Certains patients ont dépassé ces 5 contrôles : 12,1% d'entre eux ont effectué 6 contrôles, 6,1% ont 7 contrôles et 9,1% ont contrôlé 8 fois. Ces patients sont considérés comme équilibrés car les INR retrouvés sont compris dans la zone thérapeutique.

Ceci est du aux interventions chirurgicales (extractions dentaires, colectomie), obligeant nos patients à rapprocher leurs contrôles d'INR avant et après l'intervention.

Par ailleurs, 3% des patients équilibrés ont effectué que 2 contrôles, le 3ème contrôle n'a pas pu être enregistré à cause de la fermeture de la salle de prélèvement.

Plus de la moitié des patients équilibrés sont au dessus de la soixantaine, et au delà de 80ans, tous les patients sont équilibrés (6,1%).

Les patients non équilibrés représentent 23,3% de la population étudiée repartis en 60% de femme et 40 % d'homme ; dont la moyenne des contrôles est de $8,6 \pm 1,5$ contrôles / trimestre; avec un minimum de 7 contrôles et un maximum de 11 contrôles.

Cette moyenne des contrôles est supérieure à la moyenne des contrôles des patients équilibrés avec une différence significative. ($p < 10^{-6}$).

Plus de la moitié des patients non équilibrés sont au dessous de la soixantaine.

L'évaluation de notre action qui consiste en une dispensation d'une éducation thérapeutique a donné ,d'une part une augmentation significative du nombre de patients équilibrés qui est passé de 48,8% à 76,7%, avec une différence de 27,9%.

Le nombre de femme équilibrée est passé de 52,4% à 63,3% avec une différence de 10,9% , et le nombre d'homme équilibré est passé de 47,6% à 75% avec une différence de 27,4%.

D'une autre part, nous avons enregistré une diminution significative du nombre de patient non équilibré, qui est passé de 51% à 23,3%.

Le nombre de femme non équilibré est passé de 72,7% à 22,2% avec une diminution de 50,5%.

Le nombre d'homme non équilibré est passé de 27,3% à 15% avec une diminution de 12,3%.

La moyenne des contrôles chez les patients équilibrés a diminué significativement ($p = 0,04$) et nous avons enregistré plus de contrôles d'INR dans la zone thérapeutique.

Ces résultats sont confirmés par le test statistique évaluant l'influence de notre éducation thérapeutique sur l'équilibre des patients avec une différence significative ($p = 0,012$).

Nous pouvons dire par là qu'il y a une amélioration remarquable en termes d'équilibre chez nos patients.

De même, une étude française faite dans ce sens, réalisée par Leger et al. en 2004 a mis en évidence que les patients ayant reçu une séance d'éducation thérapeutique à l'utilisation des antivitamines K (AVK) avant la sortie de l'hôpital a réduit le risque de faire des accidents sous AVK d'un facteur 4 par rapport aux patients n'ayant pas été éduqués (17% contre 33%).
(60) (61).

Recommandations et perspectives

1. Intégration du pharmacien dans le suivi et l'éducation des patients sous AVK

Le pharmacien peut jouer un rôle primordial dans l'information des patients sous AVK à travers des entretiens pharmaceutiques, en recueillant les informations générales relatives au patient : nom et prénom, âge, habitudes de vie, traitements médicamenteux en cours, etc.

- Informer le patient sur le rôle de l'AVK, la posologie et l'heure de prise à respecter, la notion de marge thérapeutique étroite avec les risques hémorragiques et thrombotiques.

- Expliquer au patient la notion de l'INR, son intérêt, sa cible thérapeutique ainsi que le rythme et les horaires de contrôle.

- S'assurer que le patient sache reconnaître les signes évocateurs d'un surdosage, et la conduite à tenir dans ce genre de situation.

- Rappeler au patient les risques de l'automédication, la règle étant de ne jamais prendre un médicament qui n'a pas été prescrit par le médecin ou conseillé par un pharmacien.

- Lister au patient les aliments les plus riches en vitamine K et recommander un régime alimentaire équilibré et régulier sans apport excessif d'aliments riches en vitamine K.

- Insister sur l'importance de signaler à tous les professionnels de la santé la prise d'un traitement AVK.

- Le pharmacien permet à partir d'un dossier pharmaceutique et ou un logiciel informatique officinal d'accéder à l'historique des traitements du patient, et donc contrôler les interactions médicamenteuses avec un traitement en cours et adapter son conseil afin d'éviter tout médicament contre-indiqué pour ce patient.

Nous recommandons aux pharmaciens de renforcer la surveillance des médicaments vendus sans avis médical, de dialoguer avec les patients, et de s'intéresser aux dispositifs d'auto-mesures qui peuvent faciliter la vie aux malades et leur éviter les déplacements à l'hôpital.

1. Recommandations au niveau des centres de santé

- Les infirmiers et le personnel de santé doivent veiller à l'application des bonnes pratiques de prélèvement à savoir éviter l'utilisation de garrot , respecter les conditions de remplissage des tubes : rapport « volume anticoagulant/ volume sang », faire respecter les conditions de jeûne pour les patients, et proscrire la prise de tabac et d'alcool dans les heures précédant le prélèvement.
- Nous recommandons aux médecins traitant de répéter d'une **manière régulière** les séances d'éducatons thérapeutiques afin de permettre aux patients une meilleure adhérence et observance adéquate de leurs traitements.
- Le patient, doit être informé de la pathologie pour laquelle l'AVK lui été prescrit, et les risques hémorragiques et thrombotiques liés à ce traitement.
- Le patient doit reconnaître les signes annonciateurs d'un surdosage ainsi que la conduite à tenir dans ce genre de situation.
- Il est important qu'un patient sous AVK connaisse les aliments riches en vit K et qu'il doit en consommer des quantités adéquates.
- Il est très important que le patient sache comment réagir en cas d'oubli de prise d'AVK pour gérer de manière plus autonome et responsable son traitement anticoagulant.
- Aussi ,tout patient sous AVK doit être informé des dangers lié a l'automédication, et les injections intramusculaires.
- Des enquêtes doivent être menées au niveau des officines afin de déterminer les classes médicamenteuses les plus sollicitées par les patients sous AVK.
- Enfin , nous recommandons aux patients sous AVK et à leurs entourages de suivre les mouvements des différentes associations et de s'intégrer avec d'autres patients ayant les mêmes pathologies, les échanges sont toujours bénéfiques.

Association des patients atteints de cardiopathies « ASSIREM »

Figure N°62 : Journée de sensibilisation et de formation sur les maladies cardiovasculaires
23 Mai 2015 au CHU de Tizi-Ouzou.

C'est une association humanitaire et sociale, créée et agréée par l'état le 27 septembre 1997, au niveau du CUH « Nedir Mohammed », actuellement elle a été délocalisée au niveau des galeries « ABBA » de la wilaya de Tizi-Ouzou.

Il s'agit de la seule association des cardiopathies au niveau de la wilaya de tizi.

Elle est présidée par M^r Cherk Mohamed Ouramdhane, épaulé par M^{me} Naima Boutouchente (Secrétaire général) et les autres membres du bureau.

Cette association comprend près de 500 adhérents, qui sont pour la plupart des patients atteints de cardiopathies ; dont les objectifs sont essentiellement :

- 1-Formation et information des patients cardiaques par une éducation sanitaire.
- 2-Sensibilisation et éducation thérapeutique des patients souffrant de pathologies cardiaques.
- 3-Apporter un soutien moral et psychologique et faciliter la rencontre entre les malades.
- 4-Fournir aux malades cardiaques l'aide nécessaire dans leurs difficultés éventuelles qu'elles soient d'ordre médical, social ou moral.
- 5-Assurer aux adhérents de l'association des formations de premiers secours.



Figure N°63 : Journée de sensibilisation sur les pathologies cardiaques,
Fevrier 2016-Maison de la culture de Tizi-Ouzou.

Coordonnés de l'association

Adresse de l'association : Centre commercial ABAR, Rue Douar Amar. Tizi-Ozou.

Adresse e-mail : associationdescardiopathies@yahoo.fr

Téléphone : 00213661722359.

Conclusion

Les antivitamines K (AVK) constituent encore à ce jour le traitement anticoagulant de référence dans la prise en charge des pathologies thrombotiques et la prévention de leurs récurrences.

Toutefois, un patient traité par cette classe thérapeutique est exposé en permanence à des facteurs de déséquilibres qu'ils soient médicamenteux, alimentaires ou même propres aux patients ; rendant le maintien de l'INR dans la cible thérapeutique difficile à obtenir.

L'éducation thérapeutique du patient est, d'après l'OMS : un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient.

Dans notre étude, une éducation thérapeutique régulière a permis une amélioration objective des connaissances des patients sous AVK. Cela a pu être démontré dans cet effet où on note une forte tendance à un meilleur équilibre du traitement lorsque cette éducation est répétée d'une manière périodique.

Cependant, pour être réellement efficace, cette démarche doit se prolonger à la sortie des établissements hospitaliers, dans ce contexte, le pharmacien d'officine représente l'un des maillons nécessaires à la cohérence du suivi du traitement.

En Algérie, on est encore à un stade peu évolué où le seul moyen de suivi d'un patient sous antivitamine K reste la surveillance hématologique, qui cependant peut être évitée par un NACO le « Rivaroxaban » disponible, mais qui reste limité à une certaine catégorie de patients, vu son coût exorbitant.

Références

Bibliographiques

Références bibliographiques

- (1). M.Talbert, G.Willoquet,Gervais.Guide de pharmacologie, 9^{ème} édition,Ed Masson: Paris.2011. p654-665.
- (2). M.Samma et collaborateurs. Hémorragie et thrombose : du diagnostic aux traitements. 2^{ème} Edition, Paris.2009.p269-304.
- (3) . S.Sandor ,Shapiro. Treating Thrombosis in the 21st Century. The new England Journal of medicine. Volume 349, Number 18 editorial, 30 october 2003, p1762-1764.
- (4). Presse.N.vitamine K et fonctions cognitives chez la personne âgée en santé : une approche épidémiologique nutritionnelle.[thèse].Montréal.université de Montréal ;juil2012.p1-64
- (5). Ait Haj S. A. Les anticoagulants Circulants Acquis. [Thèse].Université de Rabat ; 2005.
- (6). G.Litwack.Vitamin K.2^{ème} ed. California: Elsevier edition ;2008. p 2-39
- (7). V.Siguret .Vitamine K :métabolisme,éléments de physiopathologie,implication dans la variabilité inter-et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamine K .John libbey Euro text Hematologie .Dec 2006.V 12. p 6
- (8). Veronique Coxam Intra Theinx.vitamine K et physiologie osseuse.Cahier de nutrition et de diététique.jui2009.volume 44. p 163-172.
- (9). C. RACHLINE. Utilisation des dispositifs de mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pour la gestion des traitements antivitamine K par le médecin généraliste : une étude de faisabilité.[thèse] Paris,université paris V ;sep2012. p 9-40
- (10). V.Coxam,Marie Jeanne Davicco,Fabien Wauquier,Yohann Wittrant.
Vitamine K et physiologie osseuse.cahier de nutrition et de diététique vo 44 sep 2009. p 163-172.
- (11). V.Siguret . hematologie.vitamine K. John Libbey Eurotext .Nov-Dec 2006 vol 12 num 6.
- (12). M.GUILLAUMONT.Actualité sur la vitamine K Dossier : Les vitamines liposolubles Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 3, 276-9, Mai - Juin 2000.
- (13). A.Travert.Evaluation des connaissances sur leurs traitement des patients traités par AVK et interet de l'auto-mesure de l'INR[thèse] ? université de Caen ;2010 : p 8-20
- (14). H.Lévesque .l'histoire des traitements anticoagulants.la revue de médecine interne 2004 vol 25.

- (15). Dr.J.Bellien,Pr.J.L.Cracowski. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire.paris Ed Masson 2016 p95-99
- (16). Y.Cohen,C.Jacquot.Pharmacologie.6^{ème} edition ;Paris Ed Masson Paris 2008 P 290-292.
- (17). Y. Landry, J.P. Gies. Pharmacologie des cibles thérapeutiques. 3^{ème} éd Paris: Edition Dunod ; 2014 .p399-403.
- (18). P. Lévy, B. Varet, J.P. Clauvel, F. Lefrère, A. Bezeaud, M.C. Guillin. Hématologie et transfusion, Connaissances et pratique., Paris : Masson Edition ; 2008 .Chapitre 23 et 24.
- (19). J.P. Lév, B. Varet, J.P. Clauvel,F. Liffère,Annie Bezeoud,M.C.Guillin. Hématologie.2^{ème} éd Paris: Edition Masson;2006.p415-420.
- (20). R.Mertelsmann,M.Engelhardt,D.P.Berger .Précis d'hématologie et d'oncologie Paris :Ed Springer ;2011. P 383-387.
- (21). N. Ifrah .Pr J.Y Cahn. Hématologie.2^{ème} éd Paris: Edition Masson ; 2014 .p221-230.
- (22). MM.Samama, I.Elalamay ,J-Lonrd, A.Achkar,M-H-Horellou.Hémorragie et thromboses du diagnostic aux traitement 4^{ème} ed Paris : éd Masson.2011. P 1-13.
- (23). A.Somogyi,R.Misbahi,J.L.Renier. Hématologie. 4^{ème} Ed Paris: Edition Masson ;2006.p87.
- (24). L. Gschwind. Anticoagulation par AVK [thèse].Genève : Faculté des sciences de Genève ;10 jan2013.
- (25). Data quality assurance Gpe ICH business unit.CA-600 series system application guide 1.0; SYSMEX. Valid from software version 00-02.
- (26). L.Sabbah. Cardiologie ,3^{ème} edition Paris Ed Masson 2015 p182
- (27). Pouvillon M.Accompagnement et suivi des patients sous anticoagulant AVK :organisation d'un entretien pharmaceutique [thèse] Toulouse :Université Paul Sabatier ;1Déc 2014.p 16-53.
- (28). V.Simonet ,JP.Cambus,P.Leger.Antivitamine K :Utilisation pratique. Encyclopédie médico chirurgicale. Hématologie Toulouse Ed Elsevier 2003. p10.
- (29). Audhoui J-L, Becchio M, Catala O, et al. Analyses biologiques (Seconde partie). Le moniteur des pharmacies formation, 2009, n° 2800, cahier II, p.10-15.
- (30).Driss .N, Kessira .S. Les anticoagulants.[mémoire].Alger.Ecole de formation paramédicale Hussein Dey ;2002 :p27-28.

- (31). T. Naï , J.-D.Kaisera, M.Medjouba, C.Cornettea, J.Leroyb, S.Limata. Impact del'antibiothérapie sur l'anticoagulation par médicaments anti-vitamines K. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2014.Besançon, France : Ed Masson 2014 P 1-6.
- (32). C.B Sollier , L. Drouet. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. Cahiers de nutrition et de diététique.Paris Ed Masson 2009.V 44 ,P 273-277.
- (33).Blog de Jean Pierre Martel [En ligne] :Montréal ;11Fev 2016[consulté le 11jan2017].Disponible sur :http://WWW. <http://jpmartel.quebec/2010/03/21/teneur-en-vitamine-k-de-certains-aliments.Com>.
- (34). A. P.Decourcelle. Les anticoagulants :Mise au point en 2009.[Thèse]Nancy. Université Henri Poincaré ;2009. p.109-112.
- (35).Teach .F. Les accidents hémorragiques aux antivitamines K.[thèse] Fès .Université Sidi Mohammed Abdallah ;2016.p.81-84.
- (36). C .Gachet. Physiopathologie des thromboses .DCME. Strasbourg 2006; p2-6
http://www.efs_alsace.fr/
- (37). J-C-Wautrech. Actualités dans la prise en charge de la thrombose veineuse profonde(TPV).Phatologie vasculaire.05juil2015;T36 :p327-332
- (38). Dr. J.P. Cambus . Prescription et surveillance des antithrombotiques. Pr. B. BONEU . Physiopathologie des thromboses et traitements antithrombotiques. Edition 2009 p 1-33.
- (39). F-G-Imene,J-Calop,S-Limat,C-Fernande.Pharmacie clinique et thérapeutique.3éme edition,Paris ,Ed MASSON,2008.p529-542.
- (40).M.Azizi.Accidents hémorragiques aux AVK[thèse].Rabat :Université Mohammed V Suissi ; 2014.
- (41). Dr.Y. Morin,A.Gerard, Pr A.Bernard ,Amouroux Jackes,Dr Badelone Bernard,Barbanel Claude,et all. Larousse Medical.Paris:Ed Masson 2006,Thrombose . www.larousse.fr.
- (42). Dr. B. Ugo. Hématologie.4éme édition, Brest, Ed Tsunami, 2009 p 1140.
- (43). M.P. MELIANI. Rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du traitement par AVK [thèse] Angers :Université UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé ;6 Déc 2013.p 22-97.
- (44). Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) Actualisation – Juillet 2012.

- (45). R.Caquet. 250 Examens de laboratoire.12^{ème} Edition :Molineaux Ed Masson 2015. P 321-323, p 501-504.
- (46). M.C. Mboup, K. Dia , D.M. Ba , P.D. Fall. Résistance à l'acénocoumarol révélant une mutation faux sens Val66Met de la vitamine K époxyde réductase VKORC1 : à propos d'une observation. Annales de cardiologie et d'angéiologie.Paris : Ed Masson.2013.p3
- (47). Al Hajje A.H, Calop N, Bosson J.L.Quels facteurs associés à la survenue d'un événement iatrogène hémorragique chez les patients sous antivitamines K ?. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2010, vol 68, p.36-43.
- (48). Pr P.G. Steg. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. LesARCHIVES DES MALADIES DU COEUR ET DES VAISSEAUX, Société française de cardiologie, Paris. tome 90, n° 9, septembre 1997.
- (49).A.Zakine. Articulation entre médecine de ville et hospitalière dans le cadre de la prise en charge des surdosages en AVK [Thèse].Paris :Université Paris Diderot –Paris 7 ;2012.
- (50). Boccalon H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. in : Annales de cardiologie et d'angéiologie, volume 55, n° 1, janvier 2006, pp 22-26.
- (51) .L. Bourkhissi. Accidents hémorragiques aux AVK –Etude cas témoins à propos de 200 patients[thèse].Marrakech :Université Cadi Ayyad.Marrakech.2015.
- (52) .Notice d'utilisation : Analyseur automatique de coagulation sanguine CA-600 série. SYSMEX Corporation :KOBE, Japon ;Sep 2012.
- (53) . M.L.Feltz. Antivitamine K à l'officine : observance et évaluation des Connaissances des patients [Thèse].Nancy : université Henri Poincaré -Nancy 1, faculté de pharmacie 29 mars 2011. 82 p.
- (54).S.Berthélémy. Médicaments et alimentation.Actualité pharmaceutiques. Paris :Edition Masson ;n°551 ;2015
- (55). Schved JF, de Moerloose P, Jude B, Toulon P. Recommandations du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose, 3^{ème} édition : Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante. *Sang Thromb Vaiss* 2000;12:26-39.
- (56). Olson RE. Vitamin K. In Modern Nutrition in Health and Disease, Vol 1, Shils ME, Olson JA Shike M Editors. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, pp342-358.

(57). A.H.AL Hojje, N.Calop, J.L.Bosson, J.Calop, B.Allenet. Quels facteurs associés à la survenue d'un événement iatrogène hémorragique chez les patients sous AVK. Annales pharmaceutique Françaises. Grenoble : Edition Masson ;2009.P 36-43.

(58). Faure S. Le pharmacien, un relais de proximité auprès des patients placés sous AVK. in : Actualités pharmaceutiques, volume 51, n° 519, octobre 2012, pp 4-5.

(59). Aissiou.D,Malki.M, Mizi. A Sofiane. Surveillance biologique d'un traitement antivitamine K [Mémoire].Constantine :Université Constantine III ;2014.

(60). F.Lanson. Etude des facteurs responsables des déséquilibres des antivitamine K dans les Alpes-Maritimes : Etude prospective à partir de 64 cas[thèse].Nice :Université de Nice Sophia Antipolis ;2013.

(61). TS, U. Iatrogénie des AVK chez le sujet âgé. Revue de morbi-mortalité [Thèse].Nice ; Université de Nice Sophia Antipolis Nice, 2010: p. 83.

Annexes

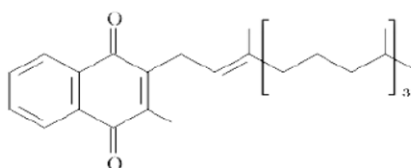
Les annexes

Annexe I

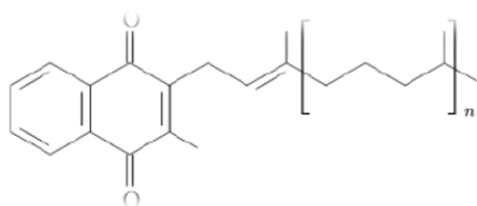
Grossistes	Année	Ventes	Année	Ventes.
Grossiste 1	2014/2015	3870	2015/2016	5770
Grossiste 2	2014/2015	4569	2015/2016	6700
Grossiste 3	2014/2015	5000	2015/2016	6500
Grossiste 4	2014/2015	5990	2015/2016	7000
Grossiste 5	2014/2015	5000	2015/2016	6700
Moyenne	2014/2015	4885,8	2015/2016	6534

Statistiques de vente de l'Acenocoumarol dans la Wilaya de Tizi-Ouzou faites chez Cinq grossistes

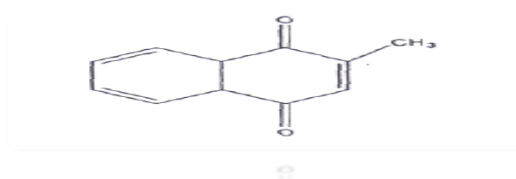
Annexe II :



Vitamine K1(phytoménadione ou phylloquinone ou phytonadione) (10)



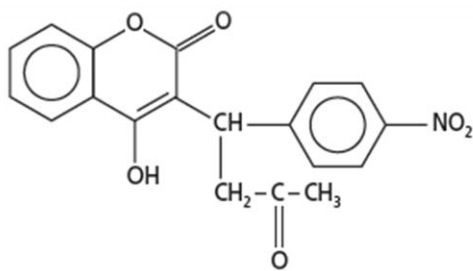
Vitamine K2(Ménaquinone ou Farnoquinone)



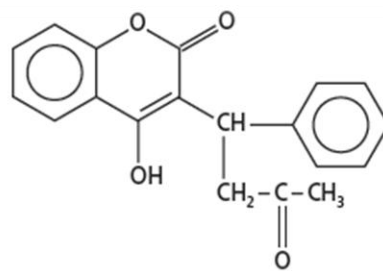
Vitamine K3(ménadione) (10)

Structures des vitamines K

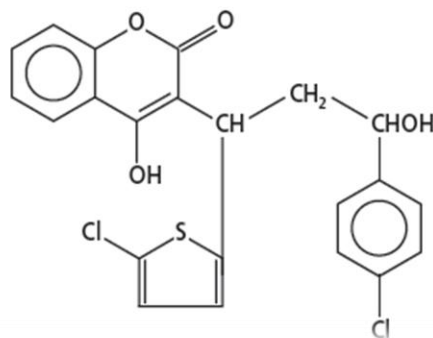
Annexe III



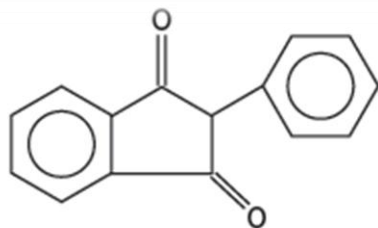
Acénocoumarol = SINTROM



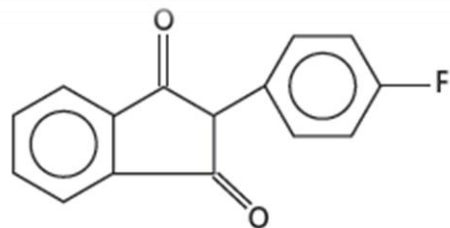
Warfarine = COUMADINE



Tiodomarol = APEGMONE



Phénindione = PINDIONE



Fluindione = PRÉVISCAN

Structure chimiques des AVK

Annexe IV:

Indication	Durée du traitement
Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes	
Troubles du rythme supraventriculaires (FA et flutters auriculaires) selon les conditions suivante : • <75ans avec facteurs de risque (ATCD d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, IC, Diabète) • En absence de facteurs de risque avant 75ans, la prescription d'aspirine est recommandée • >75ans après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/ Risque.	A long terme
Valvulopathies mitrales : (Particulièrement rétrécissement mitral) si facteur(s) : FA ou flutter ,ATCD thromboembolique ,dilatation de l'oreillete gauche et /ou image de contaste spontanée décelée en échographie transoesophagienne et /ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme	A long terme
Prothèses valvulaires : -Prothèse mécanique -Prothèse biologique	A long terme 3mois

Prévention des complications thromboembolique des IDM compliqués	
Thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, etc.	Au moins 3 mois (la poursuite du traitement est discutée au cas par cas)
Traitement des TVP et EP ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine	
Contexte clinique de la MTEV	Minimum 3mois A moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulations*
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)	3mois
MTEV avec facteur de risque persistant majeur (Cancer en cours de traitement, syndrome des anticorps anti phospholipides)	≥ 6 mois, tant que le facteur persiste
MTEV idiopathique	≥ 6 mois

*La durée de traitement peut être allongée ou réduite en présence de facteurs de modulation tels que thrombophilie majeure connue, récurrence de MTEV, risque hémorragique élevé, instabilité de l'INR, etc.

Indication et durée du traitement recommandé par l'ANSM dans une mise au point du bon usage des médicaments AVK actualisée en juillet 2012

Annexe V :

Centre Hospitalo Universitaire Nedir Mohamed Tizi-Ouzou

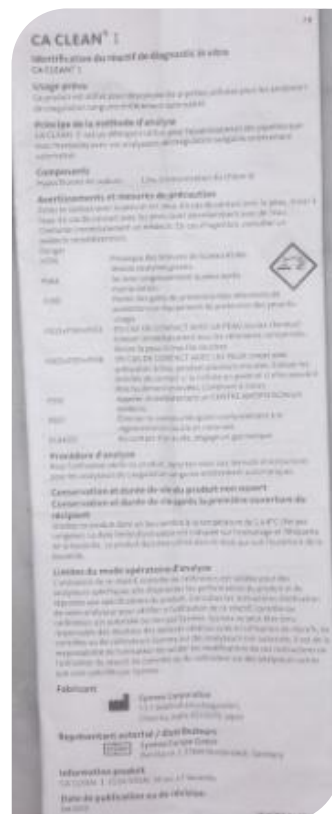
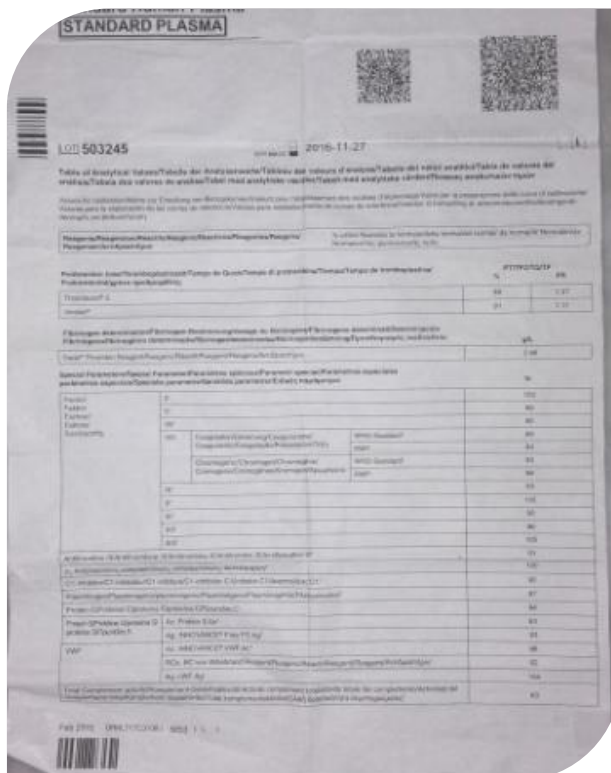
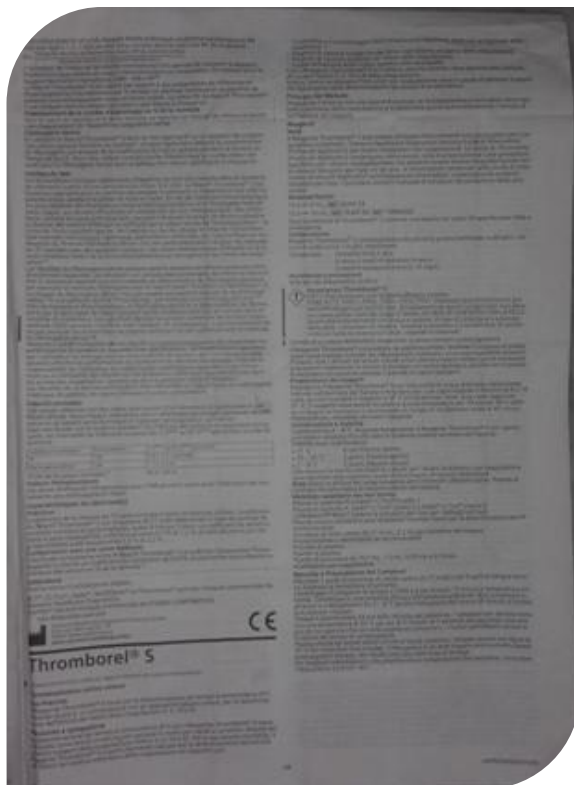
Faculté de Médecine- Département de Pharmacie

Fiche de suivi des patients sous AVK

- Service - Sexe
- Nom et prénom - Date de naissance
- Statut civil - Fonction
- Niveau intellectuel ☐ Illettré ☐ Primaire ☐ Collège ☐ Lycée ☐ Supérieur
- Etat psychologique -Capacités cognitives
- Pathologie sous jacente
- Type d AVK -DCI -Posologie
- Date de début du traitement -Horaire de prise
- INR cible ☐ [2-3] ☐ [2.5-3.5] ☐ [3-3.5] ☐ [3-4] ☐ [3-4.5] ☐ [3.5-4.5]
- Pathologies associées
- Médicaments associées
- Automédication ☐ Oui ☐ Non
- Les médicaments pris par automédication
- Respect du Régime alimentaire ☐ Oui ☐ Moyennement ☐ Non
- Notion d'oubli de prise d'AVK ☐ Oui ☐ Non
- Conduite à tenir en cas d'oubli
- Confusion entre les posologies ☐ Oui ☐ Non
- Accidents liés aux AVK ☐ Non
- ☐ Oui -Nature :
- Notion d'hospitalisation ☐ Non
- ☐Oui -Service -Durée

Date du contrôle	TP%	INR

Annexe VI :





Notices des réactifs utilisés dans l'analyse biologique (L'INR)

Résumé

Les patients traités par les AVK sont exposés en permanence à des déséquilibres et le maintien de leurs INR dans la zone thérapeutique est difficile à obtenir.

Le but de cette étude est de mettre en évidence les facteurs spécifiques des déséquilibres chez les patients sous AVK, et faire le point sur le rôle de l'éducation thérapeutique sur l'amélioration de l'équilibre de ces patients. Nous avons réalisé une étude rétrospective et prospective portant sur 43 patients, au niveau du service d'Hémobiologie ; unité d'Hémostase du CHU de TIZI-OUZOU. L'âge moyen de nos patients est de $59,86 \pm 14,14$ ans avec un sexe ratio de 0,59. Après dispensation d'une éducation thérapeutique, le nombre de patients équilibrés a augmenté significativement de 27,9% (48,8% versus 76,7%), et le nombre de patients non équilibrés a diminué significativement de 27,7% (51% versus 23,3%). La moyenne des contrôles chez les patients équilibrés a diminué significativement. La prévention de la survenue des déséquilibres est le pilier d'une bonne prise en charge des patients sous AVK d'où l'importance de l'information et de l'éducation de ces patients pour palier aux complications iatrogéniques potentiellement mortelles encourues par ces patients.

Mots clés : Antivitamine K, Déséquilibre, éducation thérapeutique, prévention.

Abstract

Patients treated with AVK are permanently exposed to imbalances and maintenance of their INR in the therapeutic area is difficult to achieve.

The purpose of this study is to highlight the specific factors of imbalances in AVK patients and to assess the role of therapeutic education in improving patient balance.

We conducted a retrospective and prospective study of 43 patients, conducted at the Hemobiology department; Hemostasis Unit, Medical University Hospital TIZI-OUZOU. The average age of our patients is 59.86 ± 14.14 years with a sex ratio of 0.59. After dispensing a therapeutic education, the number of patients balanced increased significantly by 27.9% (48.8% versus 76.7%), and the number of unbalanced patients decreased significantly by 27.7% (51% versus 23.3%). The mean of controls in balanced patients decreased significantly. Preventing the occurrence of imbalances is pillar of AVK patients, hence the importance and information and education of these patients to overcome the potentially life-threatening iatrogenic complications of these patients.

Keys Words: Antivitamin K, Imbalances, therapeutic education, Preventing.