

République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE CONSTANTINE 3
Faculté de médecine
Département de Pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE :

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

Traitement par les anticoagulants oraux : Rôle du pharmacien d'officine

Réalisé et présenté par :

- SOUFI IBTISSEM
- TEFFAHI AMANI
- GHENDJIOUI SOMIA
- DJEGHADER MARWA

Internes en pharmacie dans la faculté de médecine de Constantine

Présenté et soutenu publiquement le 19 Juin 2022

Composition de jury

Président de jury :

Pr. Foudad Houcine

Faculté de médecine de Constantine

Examineur de jury :

Dr. Zouitene Raouf

Faculté de médecine de Constantine

Encadrant de mémoire :

Pr. Merghit Rachid

Faculté de médecine de Constantine

Co-encadrant :

Dr. S.Bouchebtoul

Année universitaire : 2021 /2022

Table des matières

Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des abréviations.....	x
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : <i>PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE</i>	2
I. HEMOSTASE PRIMAIRE.....	3
I.1. Définition	3
I.2. Les différents acteurs intervenant dans l'hémostase primaire	3
I.2.1. Le vaisseau sanguin.....	3
I.2.2. Les plaquettes.....	3
I.2.3. Le facteur de Willebrand.....	4
I.2.4. Le fibrinogène.....	4
I.3. Déroulement de l'hémostase primaire.....	4
I.3.1. Le temps vasculaire.....	4
I.3.2. Le temps plaquettaire	4
I.3.2.1. Adhésion des plaquettes au sous endothélium	4
I.3.2.2. Activation plaquettaire.....	4
I.3.2.3. Agrégation plaquettaire	4
I.4. Exploration de l'hémostase primaire	5
I.4.1. Tests globaux d'exploration de l'hémostase primaire.....	5
I.4.1.1. L'héмограмme.....	5
I.4.1.1.1. La numération plaquettaire	5
I.4.1.1.2. Le frottis sanguin	5
I.4.1.2. Temps de saignement	5
I.4.1.3. Temps d'occlusion plaquettaire.....	5
I.4.2. Tests fonctionnels.....	5
I.5. Conclusion de l'hémostase primaire	5
II. COAGULATION PLASMATIQUE ET FIBRINOLYSE	5
II.1. Introduction	5
II.2. La coagulation	6
II.2.1. Définition.....	6
II.2.2. Les différents acteurs intervenant dans la coagulation	6
II.2.2.1. Facteurs de coagulation	6

II.2.2.1.1. Précurseurs enzymatiques.....	6
II.2.2.1.2. Cofacteurs : facteurs V et VIII.....	6
II.2.2.1.3. Le fibrinogène	7
II.2.2.1.4. Facteur tissulaire	7
II.2.2.2. Inhibiteurs de la coagulation	7
II.2.2.2.1. Les serpins.....	7
II.2.2.2.2. Protéine C et protéine S.....	7
II.2.2.2.3. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)	7
II.2.3. Déroulement de la coagulation	7
II.2.3.2. Phase d'initiation	8
II.2.3.2. Phase d'amplification : formation de thrombine.....	8
II.2.3.3. Phase de propagation.....	9
II.3. Réaction de la fibrinolyse.....	10
II.3.1. Définition.....	10
II.3.2. Les différents acteurs intervenant dans la fibrinolyse.....	10
II.3.2.1. Plasmine	10
II.3.2.2. Plasminogène.....	10
II.3.2.3. Les activateurs	10
II.3.2.4. Les inhibiteurs.....	10
II.4. Exploration biologique de la coagulation et de la fibrinolyse	10
II.4.1. Exploration de la coagulation	10
II.4.1.1. Temps de quick (TQ).....	10
II.4.1.2. Temps de céphaline avec activateur (TCA).....	10
II.4.1.3. Temps de thrombine et dosage du fibrinogène	11
II.4.1.4. Dosage spécifique des facteurs de coagulation.....	11
II.4.1.5. Exploration des systèmes de régulation de la coagulation	11
II.4.2. Exploration de la fibrinolyse.....	11
II.4.2.1. Tests globaux	11
II.4.2.1.1. Test direct	11
II.4.2.1.2. Tests indirects	11
II.4.2.2. Tests analytiques.....	11

CHAPITRE II : LES DIFFERENTS TYPES D'ANTICOAGULANTS ORAUX 13

I. Les anciens anticoagulants oraux : Les antagonistes de la vitamine k (AVK)	14
I.1. La vitamine K (29)	14
I.1.1. Rôle dans la synthèse des facteurs de la coagulation	14
I.1.2. Structures chimiques.....	14

I.1.3.	Métabolisme.....	15
I.2.	Les antivitamines K.....	15
I.2.1.	Rappel sur les AVK.....	15
I.2.2.	Historique des AVK.....	16
I.2.3.	Structures chimiques	17
I.2.3.1.	Les dérivés de la coumarine (les 4 hydroxycoumariniques)	17
I.2.3.2.	Les dérivés de l'indane-1, 3-dione.....	18
I.2.4.	Mécanisme d'action	19
I.2.5.	Pharmacocinétique	19
I.2.5.1.	Absorption	19
I.2.5.2.	Distribution	19
I.2.5.3.	Métabolisme	20
I.2.5.4.	Élimination.....	20
I.2.6.	Indications	20
I.2.8.	Précautions d'emploi	22
I.2.9.	Effets indésirables des différents AVK	22
I.2.10.	Grossesse et allaitement	24
I.2.11.	AVK et chirurgie	24
I.2.12.	Interactions.....	24
I.2.12.1.	Interactions médicamenteuses.....	24
I.2.12.2.	Interactions alimentaires.....	28
I.2.13.	Posologie	28
I.2.14.	Surveillance biologique	28
I.2.14.1.	Principe.....	28
I.2.14.2.	Paramètres à surveiller.....	29
I.2.14.3.	Zones thérapeutiques optimales	30
I.2.14.4.	Rythme des contrôles.....	30
I.2.15.	Différents relais aux AVK	31
I.2.16.	Surdosage en AVK et conséquences	31
I.2.16.1.	Surdosage asymptotique	31
I.2.16.2.	Les accidents hémorragiques	31
I.2.16.3.	Les protocoles de prise en charge.....	32
I.2.16.3.1.	Conduite à tenir en cas de surdosage asymptotique	32
I.2.16.3.2.	Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave.....	33
I.2.16.3.3.	Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave.....	34
II.	Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) : Les anticoagulants oraux directs (AOD)	34

II.1.	Introduction.....	34
II.2.	Historique	34
II.3.	Mécanisme d'action et la pharmacodynamie	35
II.3.1.	Inhibiteur du facteur IIa (thrombine) : dabigatran (Pradaxa®).....	35
II.3.2.	Inhibiteurs du facteur Xa : rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et l'edoxaban (Lixiana®).....	36
II.4.	Les caractéristiques pharmacocinétiques	37
II.4.1.	Dabigatran	37
II.4.2.	Rivaroxaban (Xarelto®).....	38
II.4.3.	Apixaban (Eliquis®).....	38
II.4.4.	Edoxaban (Lixiana®)	39
II.5.	Indications et posologie des AOD	39
II.6.	Contre-indications	40
II.7.	Précautions d'emploi	42
II.8.	Effets indésirables.....	43
II.8.1.	Un risque hémorragique	43
II.8.2.	Les risques non hémorragiques	44
II.8.2.1.	Risques non hémorragiques relatifs au dabigatran	44
II.8.2.2.	Risques non hémorragiques relatifs à l'apixaban	44
II.8.2.3.	Risques non hémorragiques relatifs au rivaroxaban.....	44
II.9.	AOD chez des populations particulières	44
II.9.1.	Grossesse et allaitement	44
II.9.2.	Sujets âgés	45
II.9.3.	Enfants.....	45
II.10.	Interactions médicamenteuses	45
II.11.	Interactions avec les aliments et herbes médicinales	48
II.12.	Variabilité de réponses aux AOD	49
II.13.	Surveillance	49
II.13.1.	Surveillance clinique	49
II.13.2.	Surveillance biologique	49
II.14.	Surdosage	50
II.15.	Situations cliniques à risque.....	50
II.15.1.	Prise en charge des hémorragies dues aux AOD	50
II.15.2.	Prise en charge des patients sous AOD en cas de geste invasif.....	51
II.16.	Moyens de réversion des AOD	52
II.16.1.	Moyens non spécifiques « agents hémostatiques »	53

II.16.2. Moyens spécifiques « antidotes »	53
II.16.2.1. Idarucizumab (Praxbind® 2,5 g/50 ml sol inj/p perf)	53
II.16.2.2. Adexanet alpha (PRT064445).....	53
II.16.2.3. Aripazine (PER977, ciraparantag®).....	54
II.16.3. Autres moyens de réversion.....	54
II.16.3.1. Dialyse	54
II.16.3.2. Charbon actif.....	54
CHAPITRE III : ROLE DU PHARMACIEN D’OFFICINE DANS LA GESTION DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT	55
I. Rôle du pharmacien d’officine dans la dispensation.....	56
II. Education thérapeutique du patient	56
II.1. Renseignement du patient sur son traitement	56
II.2. Conseils hygiéno-diététiques	59
II.3. Conseils sur l’automédication	60
III. Le but de l’éducation thérapeutique du patient (ETP)	61
PARTIE PRATIQUE :	63
I. Introduction	64
II. Matériels et méthodes	64
II.1. Type de l’étude :	64
II.2. Période et lieu d’étude :	64
II.3. Critères d’inclusion :	64
II.4. Instrument de collecte des données :	64
II.5. Méthode d’analyse :	65
II.6. Matériel utilisé :	65
II.7. Difficultés rencontrées	65
III. Les résultats	65
III.1. Taux de réponse	65
III.2. Présentation des résultats	65
IV. Discussion.....	84
Cas clinique	89
Conclusion	95
Bibliographie	96
Annexes	105
Résumé :	107
Abstract:.....	108

Résumé :

L'hémostase est un processus physiologique régulé, mais lorsqu'il présente des anomalies de régulations, il provoque des troubles de la coagulation qui conduisent à différentes pathologies. C'est pourquoi, sur le marché du traitement, est arrivé les anticoagulants.

Après plus de 40 ans d'utilisation, les antivitamines K (AVK) constituent actuellement le traitement anticoagulant de référence, pour des pathologies fréquentes telles que la fibrillation auriculaire, les valvulopathies et les thromboses veineuses.

Les AVK se présente comme des molécules très efficaces mais inquiétantes, vu une décroissance faible a été observée en 2013, en lien avec l'expansion d'une nouvelle classe d'anticoagulant : les anticoagulants oraux directs (AOD), disponibles depuis 2009.

Ces AOD représentent une avancée thérapeutique significative, notamment comme alternative au traitement AVK dans la prévention des embolies cérébrales et systémiques liées à la fibrillation atriale non valvulaire (FANV).

Malgré la croissance du nombre de prescription d'AOD, les AVK sont encore très largement utilisés : leur coût peu élevé et leur praticité donnent à ces molécules des perspectives d'utilisation encore importantes.

Le pharmacien d'officine exerce un rôle de conseil, d'éducation, de lutte contre l'iatrogénie en surveillant le respect des bonnes pratiques de prescription des anticoagulants et l'application des dernières recommandations en vigueur, l'absence d'interaction médicamenteuse et de contrôle de l'automédication. Ses connaissances font de lui le parfait interlocuteur de proximité auprès du patient anticoagulé pour toutes les questions pratiques de gestion du traitement au quotidien. Il aura aussi un rôle de réorientation en urgence et de signalement en cas de détection d'effets indésirables.

Son rôle d'éducateur a été officialisé avec l'apparition des entretiens pharmaceutiques AVK et AOD, structurés et rémunérés. Mais ce rôle s'étend bien au-delà de ce cadre et doit s'exercer à chaque délivrance au comptoir.

Abstract:

Hemostasis is a regulated physiological process, but when it presents abnormalities of regulation, it causes coagulation disorders which lead to different pathologies. This is why, in the treatment market, came anticoagulants.

After more than 40 years of use, vitamin K antagonists (VKAs) are currently the reference anticoagulant treatment for frequent pathologies such as atrial fibrillation, valvular heart disease and venous thrombosis.

AVKs are very effective but worrying molecules, given a weak decrease was observed in 2013, in connection with the expansion of a new class of anticoagulant: direct oral anticoagulants (DOA), available since 2009.

These DOACs represent a significant therapeutic advance, in particular as an alternative to AVK treatment in the prevention of cerebral and systemic embolisms linked to non-valvular atrial fibrillation (VANF).

Despite the growth in the number of DOAC prescriptions, AVKs are still very widely used: their low cost and their practicality give these molecules still significant prospects for use.

The community pharmacist exercises a role of advice, education, and the fight against iatrogenics by monitoring compliance with good practices for prescribing anticoagulants and the application of the latest recommendations in force, the absence of drug interactions and self-medication control. His knowledge makes him the perfect local interlocutor with the anticoagulated patient for all the practical questions of managing the treatment on a daily basis. It will also have a role of emergency reorientation and reporting in the event of detection of adverse effects.

Its role as an educator was formalized with the appearance of structured and remunerated AVK and DOAC pharmaceutical interviews. But this role extends well beyond this framework and must be exercised with each delivery at the counter.

الملخص :

التخثر عملية فسيولوجية منظمة، ولكن عندما تحدث تشوهات تنظيمية، فإنها تسبب اضطرابات التخثر التي تؤدي إلى أمراض مختلفة. لهذا السبب، ظهرت مضادات التخثر.

بعد أكثر من 40 عامًا من الاستخدام، تعد مضادات الفيتامينات (k) حاليًا العلاج القياسي المضاد للتخثر للحالات الشائعة مثل الرجفان الأذيني والأمراض الصمامية والتخثر الوريدي.

تعتبر مضادات الفيتامينات k فعالة للغاية ولكنها مثيرة للقلق، حيث لوحظ انخفاض طفيف في عام 2013، فيما يتعلق بتوسيع فئة جديدة من مضادات التخثر: مضادات التخثر الفموية المباشرة (AOD)، المتاحة منذ عام 2009.

تمثل مضادات التخثر الفموية المباشرة تقدمًا علاجيًا كبيرًا، خاصة كبديل لعلاج مضادات الفيتامينات k في الوقاية من الانصمامات الدماغية والجهازية المتعلقة بالرجفان الأذيني غير الصمامي (FANV).

على الرغم من النمو في عدد وصفات مضادات التخثر الفموية المباشرة، لا تزال مضادات الفيتامينات k تستخدم على نطاق واسع: تكلفتها المنخفضة وعملياتها تعطي هذه الجزيئات احتمالات استخدام مهمة.

يمارس الصيدلي دورًا في المشورة والتعليم ومكافحة الوباء من خلال مراقبة احترام الممارسات الجيدة لوصفات مضادات التخثر وتطبيق أحدث التوصيات السارية، وعدم التفاعل مع الأدوية ومراقبة الأدوية الذاتية. معرفته تجعله على اتصال مثالي مع المريض الذي يستعمل المضادات للتخثر ولجميع الأسئلة العملية لإدارة العلاج اليومي. سيكون له أيضًا دور إعادة التوجيه والإبلاغ في حالات الطوارئ في حالة الكشف عن رد الفعل السلبي. تم إضفاء الطابع الرسمي على دورها كمعلمة من خلال ظهور مقابلات صيدلانية منظمة ومدفوعة الأجر بين مضادات و مضادات التخثر الفموية المباشرة. ولكن هذا الدور يمتد إلى ما هو أبعد من هذا الإطار ويجب ممارسته k الفيتامينات في كل مرحلة من مراحل التنفيذ.