

## Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le **21 octobre 2024**

Par : Yeba, Omonlola, Rissicatou, Roxane CHABI

née le 18 septembre 1992 à Abomey (BENIN)

#### **AFFECTIONS THROMBOTIQUES IATROGÈNES : REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR QUELQUES CLASSES THÉRAPEUTIQUES MISES EN CAUSE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRÉVENTION**

Thèse dirigée par Mme le Pr Christelle POUGET

#### **Examineurs :**

Mme Claire DEMIOT, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier ...Présidente

Mme Catherine BOULIN, Docteur en Pharmacie.....Juge

Mme Christelle POUGET, Professeur des Universités..... Juge







**Faculté de Pharmacie**

Année 2024

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie**

Présentée et soutenue publiquement

le **21 octobre 2024**

Par

Yeba, Omonlola, Rissicatou, Roxane CHABI

**AFFÉCTIONS THROMBOTIQUES IATROGÈNES : REVUE DE LA  
LITTÉRATURE SUR QUELQUES CLASSES THÉRAPEUTIQUES  
MISES EN CAUSE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS  
LA PRÉVENTION**

Thèse dirigée par Mme le Pr Christelle POUGET

**Examineurs :**

Mme Claire DEMIOT, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier... Présidente

Mme Catherine BOULIN, Docteur en Pharmacie.....Juge

Mme Christelle POUGET, Professeur des Universités..... Juge



# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> octobre 2023

## **Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## **Vice-doyen de la Faculté**

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## **Assesseurs de la Faculté**

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

## **Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires**

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hémato- logie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hémato- logie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## **Professeurs des Universités – Universitaires**

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hémato- logie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie cli- nique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

### **Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Pharmacologie
M. JOST Jérémie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

### **Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

Mme AUDITEAU Émilie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie
Mme BONAUD Amélie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme DELEBASSÉE Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Pharmacologie

M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

#### **Professeur associé en service temporaire**

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
--------------------	---

#### **Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques**

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
-----------------------	---

#### **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

#### **Enseignants d'anglais**

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

*A ma grand-mère "Dada".....*

## Remerciements

---

**A mon jury :**

**À ma directrice de thèse, Mme. Christelle POUGET**, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse malgré votre emploi du temps chargé. Je vous remercie pour votre accompagnement tout au long du processus, pour les relectures et vos remarques pertinentes. Je garde de bons souvenirs de vos enseignements qui ont été d'une grande importance dans l'acquisition des notions de thérapeutique.

**À ma présidente de jury, Mme Claire-Élise DEMIOT**, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également pour les enseignements que vous nous avez dispensé tout au long du cursus. J'en garde de bons souvenirs et me fait le plaisir de m'en servir dans ma pratique quotidienne.

**À mon juge Mme. Catherine BOULIN**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir formé à la pratique officinale et d'avoir été mon mentor au cours des six mois de stage de fin d'étude. Vous m'avez permis de pratiquer aisément les enseignements de l'université et d'avoir une bonne maîtrise de l'exercice officinal.

Je vous en remercie.

**Je remercie également tous les pharmaciens, médecins, le corps enseignant et tous les professionnels de santé** qui ont contribué au développement de mes connaissances au cours de ces années d'étude.

### **À ma famille :**

**Maman, Papa, mes frères et sœurs et mes cousins cousines** avec qui j'ai mes meilleurs souvenirs d'enfance.

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir accompagné dès le début. Vous m'avez inculqué les valeurs qui m'ont permis d'avoir cette vision de la vie. Merci

### **À la famille Pierron et à ma chère Yvonne :**

Merci d'avoir été ma famille ici très loin des miens. Je vous en serai toujours reconnaissante.

### **À mon amoureux :**

Merci pour ton soutien permanent et ton amour. Je suis heureuse de pouvoir partager l'avenir et tout ce qu'il nous réserve de beaux avec toi.

**À maman murie** sans qui cette aventure n'aurait peut-être jamais pu être possible.

Merci pour tout.....

### **À mes amis**

**Ma merveilleuse team des tatas et du toton : Carole** (sans qui je n'aurais pas pu vous rencontrer), **Yoyo, Aude, Rebecca, Kafia, Lyz Audrey, Mathy, Imane, Nouria, Marving, Yédi**, je ne sais pas où et par quoi commencer. Comme une petite famille recomposée nous avons réussi à être là pour l'un et l'autre. A accompagner chacun vers l'accomplissement de son rêve. Je suis si fière de nous et vous remercie pour tous ces bons moments. A nos meilleures retrouvailles malgré les distances et à nos compagnons et mini-nous qui rejoignent la team.

Thank you guys.

**À mes amis d'enfance Murielle, Rachi**, toujours là depuis le primaire et ça continue....

**À Josiane** : Jeanne d'arc et ses souvenirs sont maintenant loin derrière mais nous sommes restés.

MERCI pour tout..... A toi et à toute ta famille.....

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**AIT** : Accident Ischémique Transitoire

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**AOD**: Anticoagulant Oral Direct

**ARN**: Acide Ribonucléique

**AT** : Anti-Thrombine

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**AVK** : Anti-Vitamine K

**CI** : Contre-Indication

**COX** : Cyclooxygénase

**CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance

**EE** : Éthinylestradiol

**EP** : Embolie Pulmonaire

**FT** : Facteur Tissulaire

**HBPM** : Héparine de Bas Poids Moléculaire

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IC** : Incidence

**IDM** : Infarctus du Myocarde

**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

**INR**: International Normalized Ratio

**MET**: Metabolic Equivalent of Task

**MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

**MTEV** : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

**MTX** : Méthotrexate

**NFS** : Numération de la formule sanguine

**OR** : Odds Ratio

**PE** : Précaution d'emploi

**PC** : Protéine C

**PCa** : Protéine C active

**PMA** : Procréation Médicalement Assistée

**PNB** : Polynucléaire Basophile

**PNE** : Polynucléaire Éosinophile

**PNN** : Polynucléaire Neutrophile

**PS** : Protéine S

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**TVP** : Thrombose Veineuse Profonde

# Table des matières

---

<b>Introduction .....</b>	<b>16</b>
<b>I. Le tissu sanguin et la circulation sanguine .....</b>	<b>17</b>
<b>I.1. Anatomie du tissu sanguin .....</b>	<b>17</b>
I.1.1. Le plasma .....	18
I.1.2. Les globules rouges .....	18
I.1.3. Les globules blancs .....	19
I.1.3.1. Les granulocytes .....	19
I.1.3.1.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) .....	19
I.1.3.1.2. Les polynucléaires éosinophiles (PNE) .....	20
I.1.3.1.3. Les polynucléaires basophiles (PNB) .....	20
I.1.3.2. Les lymphocytes .....	20
I.1.3.2.1. Les lymphocytes T .....	20
I.1.3.2.2. Les lymphocytes B .....	21
I.1.3.3. Les monocytes .....	21
I.1.4. Les plaquettes .....	21
<b>I.2. La circulation sanguine .....</b>	<b>22</b>
I.2.1. Histologie de la paroi des vaisseaux sanguins .....	22
I.2.2. La circulation pulmonaire ou petite circulation .....	23
I.2.3. La circulation systémique ou grande circulation .....	24
I.2.4. Physiologie de la circulation veineuse .....	25
<b>II. Les accidents thrombotiques .....</b>	<b>28</b>
<b>II.1. Définition .....</b>	<b>28</b>
<b>II.2. Épidémiologie des thromboses .....</b>	<b>28</b>
<b>II.3. Symptomatologies et complications des accidents thrombotiques .....</b>	<b>28</b>
<b>II.4. Physiopathologie des accidents thrombotiques .....</b>	<b>30</b>
II.4.1. La stase vasculaire ou anomalie du flux sanguin .....	30
II.4.2. L'altération de l'endothélium vasculaire .....	30
II.4.3. L'hypercoagulabilité sanguine .....	31
<b>II.5. L'hémostase .....</b>	<b>31</b>
II.5.1. L'hémostase primaire .....	31
II.5.1.1. Première phase : le temps vasculaire .....	32
II.5.1.2. Deuxième phase : le temps plaquettaire .....	32
II.5.2. La coagulation .....	33
II.5.2.1. Les facteurs de la coagulation .....	33
II.5.2.2. La cascade de la coagulation .....	33
II.5.3. La fibrinolyse .....	34
<b>II.6. Facteurs de risque associés à la survenue d'un accident thromboembolique .....</b>	<b>35</b>
II.6.1. Les facteurs génétiques .....	35
II.6.1.1. Le déficit en antithrombine .....	35
II.6.1.2. Les déficits en protéines C et S .....	36
II.6.1.3. Le Facteur V Leiden .....	36

II.6.1.4. Mutation G20210A du gène de la prothrombine.....	37
II.6.2. Les interactions médicamenteuses .....	37
II.6.3. Les antécédents médicaux et chirurgicaux.....	37
II.6.3.1. Les antécédents médicaux.....	37
II.6.3.2. Les antécédents chirurgicaux.....	39
II.6.4. Le tabagisme.....	39
II.6.5. L'obésité .....	40
II.6.6. La sédentarité et immobilisation prolongée .....	40
II.6.7. La grossesse et l'accouchement .....	40
<b>II.7. Prévention de la thrombose veineuse : la contention veineuse.....</b>	<b>40</b>
II.7.1. Classification des dispositifs de contention en fonction de leurs indications .....	41
II.7.2. Modalités de prescription et de remboursement des dispositifs de contention .....	42
II.7.3. La dispensation des dispositifs de contention par le pharmacien d'officine.....	42
II.7.4. Les contre-indications de la contention médicale.....	44
<b>III. L'iatrogénie médicamenteuse et rôle du pharmacien d'officine dans la prévention.....</b>	<b>47</b>
<b>III.1. Les classes pharmaceutiques susceptibles d'induire un accident thrombotique .....</b>	<b>47</b>
III.1.1. Les traitements hormonaux .....	47
III.1.1.1. Les contraceptifs à base d'oestroprogestatifs.....	47
III.1.1.2. Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause.....	49
III.1.1.3. Les traitements hormonaux dans la PMA .....	50
III.1.2. Les chimiothérapies.....	50
III.1.3. Les thérapies ciblées.....	52
III.1.4. Les anti-inflammatoires.....	53
III.1.4.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens.....	53
III.1.4.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	53
III.1.5. Les anticoagulants .....	54
III.1.5.1. Les anticoagulants injectables.....	54
III.1.5.2. Les anticoagulants oraux.....	55
III.1.6. Les antipsychotiques .....	62
<b>III.2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention.....</b>	<b>62</b>
III.2.1. Éducation thérapeutique du patient .....	62
III.2.2. Entretiens pharmaceutiques .....	65
III.2.3. Bilan partagé de médication.....	65
III.2.4. L'encadrement de l'automédication .....	66
III.2.5. La pharmacovigilance .....	67
<b>Conclusion.....</b>	<b>69</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>70</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>75</b>
<b>Serment De Galien .....</b>	<b>82</b>

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Schéma montrant les trois grands compartiments du tissu sanguin obtenus par centrifugation, Source : (2).....	17
Figure 2 : Frottis sanguin observé au microscope, source : (3).....	18
Figure 3 : schéma montrant un globule rouge au microscope électronique, source : (3) .....	19
Figure 4 : Schéma montrant les différents types de globules blancs, source : (3) .....	20
Figure 5 : Représentation schématique d'une plaquette, source : (5).....	22
Figure 6 : Anatomie comparée d'une artère (à gauche) et d'une veine (à droite) indiquant les différentes couches histologiques, source : (6).....	23
Figure 7 : Représentation schématique de la petite circulation ou circulation pulmonaire, source : (7) .....	24
Figure 8 : Organisation schématique de la circulation sanguine systémique, Source : (7) ...	25
Figure 9 : Fonctionnement de la pompe musculaire dans le retour veineux, source : (6) .....	26
Figure 10 : les composantes de la triade de Virchow, source : (4).....	30
Figure 11 : formation de thrombus suite à une brèche vasculaire, source (14).....	31
Figure 12 : hémostase primaire et cascade de la coagulation, source : (16) .....	34
Figure 13: prise de mesure de bas médicaux, source : (27).....	43
Figure 14: méthode d'enfilage des bas de contention, source : (25) .....	43
Figure 15 : Métabolisme de l'homocystéine, source : (40).....	52
Figure 16 : structure de la fluindione, source : (45).....	56
Figure 17: structure de l'acénocoumarol, source : (49).....	57
Figure 18: structure de la coumadine, source : (52).....	57
Figure 19: structure de l'apixaban, source : (55).....	59
Figure 20: structure de du rivaroxaban, source :(65) .....	59
Figure 21: structure du dabigatran, source : (66).....	61

Les affections thrombotiques iatrogènes sont des complications graves qui peuvent survenir à la suite de pathologies, de procédures invasives mais aussi de traitements médicaux. Elles se caractérisent par la formation d'un thrombus (caillot sanguin) dans les vaisseaux (veines ou artères), pouvant entraîner une obstruction partielle ou totale de la circulation sanguine.

Ces affections thrombotiques iatrogènes sont de plus en plus fréquentes en raison de l'évolution des pratiques médicales et de l'utilisation croissante de traitements invasifs. Elles peuvent survenir dans différents contextes tels que la chirurgie, l'obstétrique, les soins intensifs, la cardiologie, l'oncologie. De nombreuses études se penchent sur la question et expliquent que ces accidents peuvent être la conséquence aussi bien d'un traitement au long cours que d'un traitement de courte durée.

Les incidences des affections thrombotiques iatrogènes peuvent être graves, voire mortelles, si elles ne sont pas détectées et rapidement prises en charge. Elles peuvent entraîner des complications telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (AVC), la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire.

A cet égard, le pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé de proximité, facilement accessible, est un interlocuteur de premier recours face à une complication d'origine iatrogène. Reconnu comme spécialiste du médicament, son avis doit être sollicité pour une éventuelle orientation médicale. Il a à son actif plusieurs outils adaptés tels l'éducation thérapeutique du patient, la conciliation médicamenteuse aidée par les logiciels de gestion officinale (LGO), sans oublier l'indispensable conseil à la dispensation. Et, c'est par sa pratique de l'interdisciplinarité qu'il pourra mieux prendre en charge son patient, réaliser une déclaration de pharmacovigilance et orienter pour une prise en charge médicale.

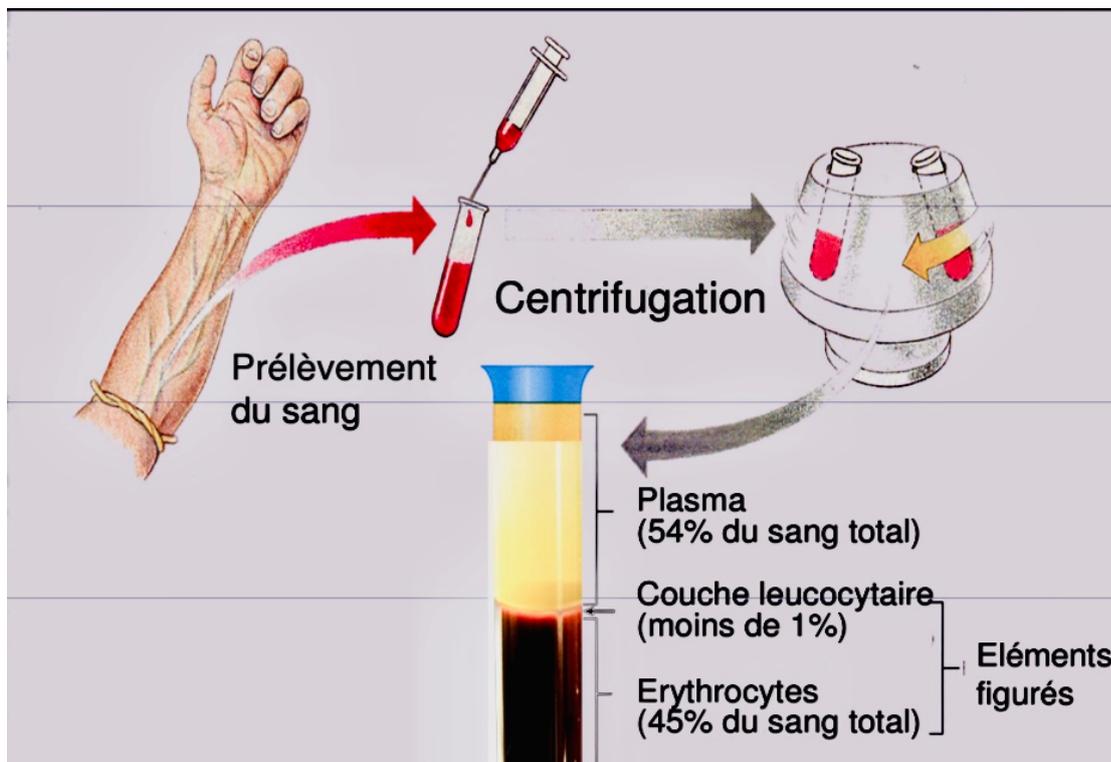
Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons d'abord aux éléments physiologiques de la circulation sanguine avant d'aborder l'étude des facteurs de risque, des mécanismes physiopathologiques puis les causes évidentes de ce dysfonctionnement, plus précisément l'aspect iatrogène. L'objectif principal est de contribuer à une meilleure compréhension du risque thrombotique iatrogène et de rappeler les recommandations nécessaires afin de minimiser la survenue de complications.

## I. Le tissu sanguin et la circulation sanguine

Le sang est un tissu conjonctif mésenchymateux fluide composé d'une partie liquide appelée plasma, dans laquelle baignent les éléments figurés dont des cellules et autres macromolécules. Le sang est de couleur rouge et épais, légèrement basique avec un pH qui varie entre 7,35 et 7,45. (1)

### I.1. Anatomie du tissu sanguin

Le sang est composé du plasma qui occupe environ 54% du volume sanguin total. Les 46% restants sont partagés entre les globules rouges à hauteur de 45% et les globules blancs et plaquettes pour le 1% restant.



**Figure 1** : Schéma montrant les trois grands compartiments du tissu sanguin obtenus par centrifugation, Source : (2)

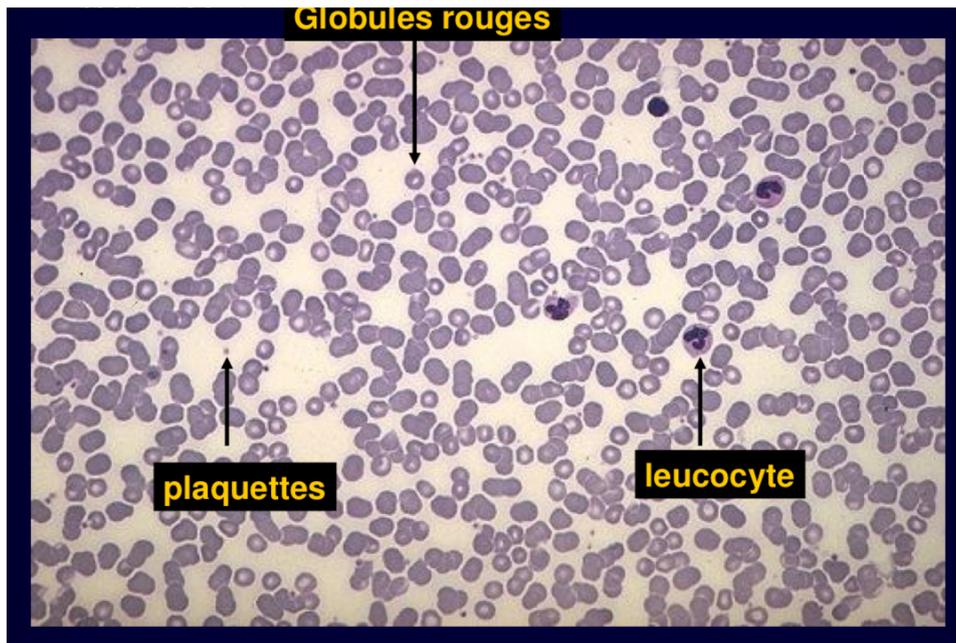


Figure 2 : Frottis sanguin observé au microscope, source : (3)

### I.1.1. Le plasma

C'est la partie liquide du sang dans laquelle baignent les éléments figurés. Il est de couleur jaune pâle, d'aspect visqueux avec une teneur en eau qui avoisine les 90%. Le plasma est riche en protéines comme l'albumine, les immunoglobulines, les facteurs de coagulation. Il a pour rôle de transporter les cellules sanguines, les nutriments, les hormones, les gaz dissous, les électrolytes, les déchets métaboliques mais il assure aussi la thermorégulation.

L'eau contenue dans le plasma permet au sang d'avoir la viscosité optimale pour une bonne circulation à travers la paroi des vaisseaux et pour le maintien de la bonne pression osmotique. Cette régulation est assurée par l'albumine qui est la protéine la plus importante du plasma. Les immunoglobulines, quant à elles, sont des anticorps qui jouent, avec les globules blancs, un important rôle de défense au sein du système immunitaire. Enfin, les facteurs de coagulation et les fibrinogènes œuvrent à limiter les risques hémorragiques et thrombotiques selon que leur taux est élevé ou bas.

### I.1.2. Les globules rouges

Encore appelés érythrocytes ou hématies, les globules rouges sont le 2<sup>e</sup> composant majeur du tissu sanguin. Ce sont des cellules anucléées en forme de petits disques biconcaves avec un diamètre moyen de 7  $\mu\text{m}$  et de couleur rouge vif. Cette coloration caractéristique est due à la présence d'une protéine spécifique appelée hémoglobine qui a une forte teneur en fer.(1)

Ils sont produits dans la moelle osseuse au cours de l'érythropoïèse. Ils sont également dotés d'une capacité de flexibilité et d'une déformabilité qui leur permettent de parcourir aisément la paroi des vaisseaux et d'aller jusqu'à la circulation micro-capillaire. (4) Chez les femmes, la masse des globules rouges occupe de 37 à 43 % du volume sanguin tandis que chez l'homme ils représentent environ 43 à 49 %. Les globules rouges ont pour rôle principal de transporter les gaz respiratoires. Leur durée de vie est d'environ 120 jours, après quoi il se

produit une hémolyse physiologique et de nouveaux globules rouges sont produits en remplacement.

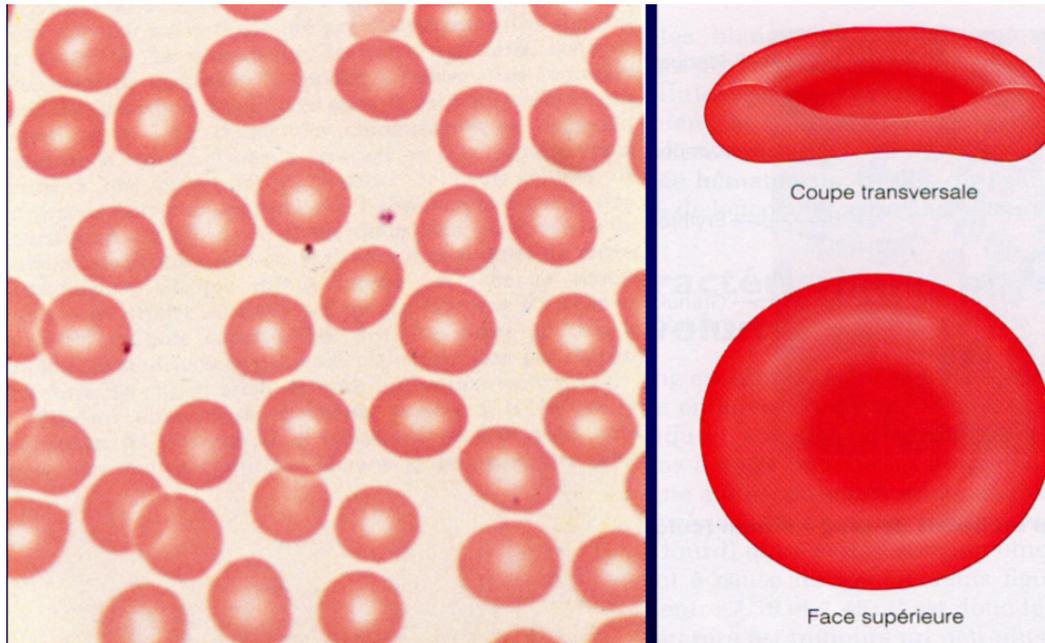


Figure 3 : schéma montrant un globule rouge au microscope électronique, source : (3)

### I.1.3. Les globules blancs

Encore appelés leucocytes, les globules blancs sont produits dans la moelle osseuse à partir de cellules souches multipotentes. Ils se distinguent en trois grandes catégories après la différenciation cellulaire : des cellules souches lymphoïdes qui vont donner naissance aux lymphocytes puis les cellules souches myéloïdes qui vont donner naissance aux granulocytes et aux monocytes. Ils participent efficacement aux réactions du système immunitaire mais aussi aux réactions inflammatoires de l'organisme pour se défendre des agents pathogènes.

#### I.1.3.1. Les granulocytes

Ils tiennent leur nom de leur aspect granuleux. Ce sont des cellules dérivées de cellules souches myéloïdes. Encore appelées polynucléaires, ces cellules regroupent trois catégories de cellules que sont les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles. Elles possèdent un seul noyau polylobé dont les lobes sont reliés entre eux par de la chromatine. Leur principale fonction est la défense de l'organisme contre les pathogènes que sont les bactéries, virus, parasites et champignons. Ce sont de grands acteurs de l'immunité innée.

##### I.1.3.1.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

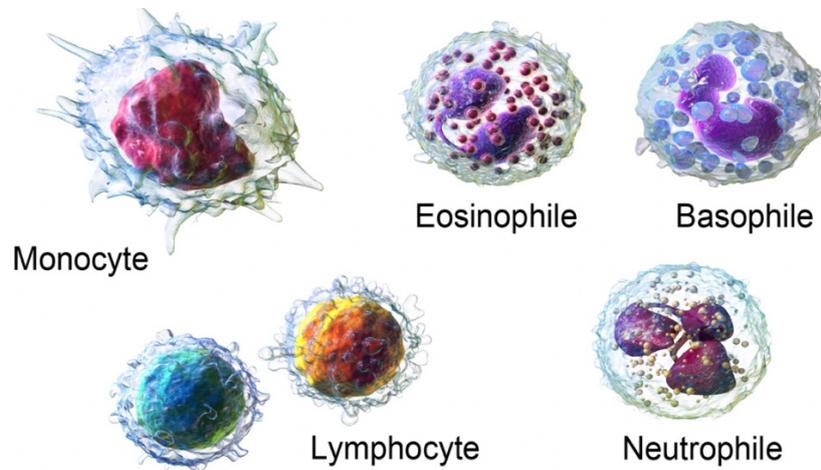
Ils sont aussi appelés granulocytes neutrophiles. Seulement 10% de ceux-ci sont disponibles dans la circulation sanguine. Ils agissent de préférence en cas d'agressions bactériennes et/ou virales mais aussi au cours de la phagocytose en internalisant les débris cellulaires et autres toxines. Ils ont la capacité de se déplacer grâce à leurs pseudopodes leur permettant de passer les capillaires sanguins afin d'atteindre les tissus où ils exerceront leur rôle avant d'y mourir. Les 90% restants des neutrophiles sont gardés en réserve dans la moelle hématopoïétique. Ces cellules ont une taille qui varie entre 12 et 14  $\mu\text{m}$  et une durée de vie courte (3 à 4 jours).

### I.1.3.1.2. Les polynucléaires éosinophiles (PNE)

Les PNE sont plus orientés vers l'élimination des organismes trop volumineux pour être phagocytés. Ils ne sont pas dotés de capacité de division mais peuvent se déplacer aussi grâce à des pseudopodes et ainsi effectuer la diapédèse. Ils mesurent entre 10 et 14  $\mu\text{m}$ . Les éosinophiles ont une durée de vie variable entre 8 et 10 jours.

### I.1.3.1.3. Les polynucléaires basophiles (PNB)

Les PNB sont des cellules très actives pour la défense de l'organisme contre les parasites mais aussi en cas de manifestations allergiques *via* leurs récepteurs IgE spécifiques et leurs granulations riches en médiateurs chimiques tels l'histamine, l'héparine et d'autres molécules inflammatoires. Ils ont aussi une capacité de diapédèse et sont relativement peu présents dans l'organisme. Les basophiles mesurent entre 10 et 14  $\mu\text{m}$ . Ils n'ont pas de capacité de division et ont une durée de vie variable entre 12 et 15 jours.



## GLOBULES BLANCS

Figure 4 : Schéma montrant les différents types de globules blancs, source : (3)

### I.1.3.2. Les lymphocytes

Les lymphocytes sont impliqués dans l'immunité dite acquise ou adaptative. Ils présentent toujours à leur surface des récepteurs spécifiques aux antigènes. On distingue les lymphocytes B et les lymphocytes T.

#### I.1.3.2.1. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T se développent à partir de cellules souches hématopoïétiques qui migrent dans le thymus. Là, ces cellules subissent une rigoureuse sélection qui permet de les différencier en trois grandes catégories à savoir les lymphocytes T helper, les lymphocytes T suppresseurs et les lymphocytes T cytotoxiques. Une fois la sélection terminée, ils quittent le thymus pour le sang et les tissus périphériques. La plupart des lymphocytes matures expriment des récepteurs CD4 et CD8 avec une aptitude à fixer l'antigène.

### **I.1.3.2.2. Les lymphocytes B**

Ils sont présents dans la rate, les ganglions lymphatiques et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. On les retrouve aussi dans le sang où ils représentent 5 à 15% de la population totale de lymphocytes.

### **I.1.3.3. Les monocytes**

Les monocytes sont une catégorie de globules blancs, également connus sous le nom de leucocytes, présents dans notre système immunitaire. Ils jouent un rôle essentiel dans la défense de notre corps contre les infections et les maladies. Les monocytes sont produits dans la moelle osseuse et se retrouvent ensuite dans la circulation sanguine, où ils peuvent migrer vers les tissus infectés ou endommagés.

L'une des principales fonctions des monocytes est de phagocyter, c'est-à-dire d'ingérer et de détruire les agents pathogènes tels que les bactéries, les virus et les champignons présents dans notre corps. Ils sont également impliqués dans la présentation de l'antigène, ce qui signifie qu'ils peuvent présenter des parties des agents pathogènes ingérés à d'autres cellules du système immunitaire afin d'activer une réponse immunitaire spécifique.

En plus de leur rôle dans la réponse immunitaire, les monocytes peuvent aussi contribuer à la guérison des tissus en favorisant la régénération cellulaire et la cicatrisation des blessures. Ils sont également impliqués dans la réponse inflammatoire, qui est une réaction normale du corps pour combattre les infections ou réparer les tissus endommagés.

En résumé, les monocytes sont des cellules importantes de notre système immunitaire, qui jouent un rôle crucial dans la défense de notre organisme contre les infections et les maladies. Leur capacité à phagocyter les agents pathogènes et à activer une réponse immunitaire en fait des acteurs clés de notre santé.

### **I.1.4. Les plaquettes**

Les plaquettes, également connues sous le nom de thrombocytes, sont de petits fragments cellulaires présents dans le sang. Elles jouent un rôle important dans la coagulation sanguine, qui est le processus qui arrête les saignements en cas de blessure. Ce sont des éléments circulants qui au microscope optique présentent un fragment de cytoplasme anucléé, arrondi voire ovalaire. Elles mesurent entre 2 et 3  $\mu\text{m}$  de diamètre. C'est au microscope électronique qu'on peut observer leur forme discoïde et distinguer les différents constituants à savoir le cytosquelette, un système membranaire très complexe, riche en protéine mais aussi en granules qui hébergent les processus métaboliques.

Lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, les plaquettes sont activées et se rassemblent à l'endroit de la blessure pour former un caillot sanguin. Elles adhèrent à la paroi du vaisseau sanguin lésé et libèrent des substances chimiques, comme des facteurs de coagulation, qui aident à renforcer et à stabiliser le caillot.

En plus de leur rôle dans la coagulation, les plaquettes participent également à la réparation des vaisseaux sanguins endommagés en libérant des facteurs de croissance qui favorisent la cicatrisation. Elles peuvent également être impliquées dans la réponse inflammatoire en libérant des molécules inflammatoires.

Il est important de maintenir un nombre adéquat de plaquettes dans la circulation sanguine. Un faible nombre de plaquettes peut entraîner une tendance accrue aux saignements, tandis qu'un nombre élevé de plaquettes peut augmenter le risque de formation de thrombose.

Elles ont une durée de vie variable entre 8 et 10 jours au bout desquels les plaquettes sénescents sont éliminées par les macrophages.

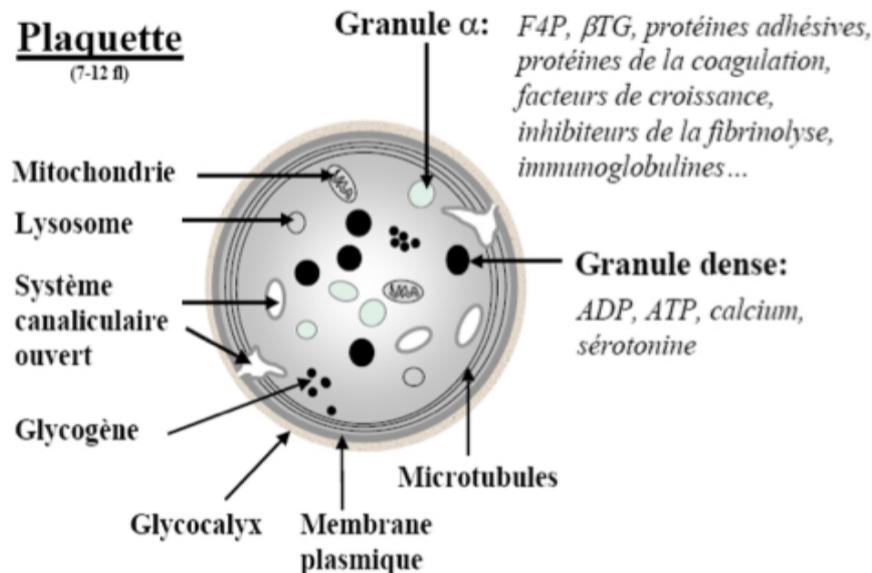


Figure 5 : Représentation schématique d'une plaquette, source : (5)

## I.2. La circulation sanguine

La circulation sanguine est un vaste réseau vasculaire fermé et complexe. Elle est constituée de deux circuits distincts. Le premier appelé circulation pulmonaire ou petite circulation et le deuxième appelé circulation systémique ou grande circulation(6)

### I.2.1. Histologie de la paroi des vaisseaux sanguins

On distingue trois types de vaisseaux sanguins :

- Les artères qui transportent le sang du cœur vers la périphérie ;
- Les veines qui ramènent le sang vers le cœur ;
- Les capillaires qui sont les sites d'échange entre le sang et les cellules

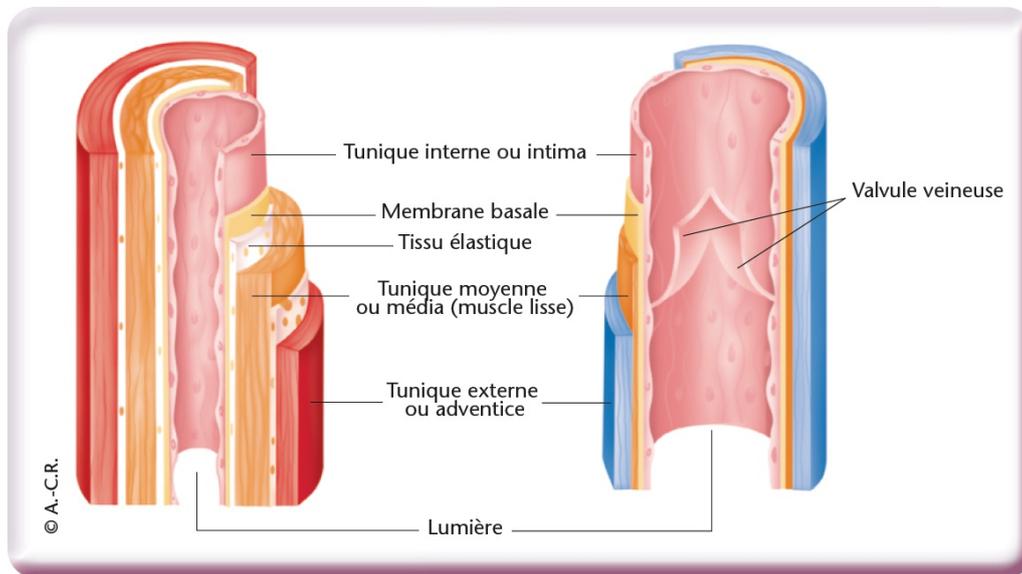
A l'exception des capillaires, les parois des vaisseaux sanguins sont formées de trois couches qui sont de l'intérieur vers l'extérieur : l'intima, la média et l'adventice.

La tunique interne, ou intima : son endothélium est formé d'une seule couche de cellules endothéliales et s'entoure d'une lame basale conjonctive. L'intima tapisse la lumière de tous les vaisseaux sanguins et constitue de ce fait la partie en contact direct avec le sang. La rupture de ces cellules endothéliales ou l'augmentation des forces de frottements du sang contre cette paroi activent le phénomène de coagulation.

La tunique moyenne, ou média : entoure l'intima et est constituée de fibres musculaires lisses et de tissu élastique en proportion variable selon les vaisseaux. La contraction/relaxation de

ces cellules musculaires lisses contribue au phénomène de vasomotricité permettant de moduler localement le débit sanguin.

La tunique externe, ou adventice : c'est la couche la plus externe qui soutient et protège les vaisseaux sanguins. Elle est constituée de tissu fibreux et de collagène. Sur les gros vaisseaux, de petits vaisseaux sanguins appelés *vasa vasorum* irriguent les cellules de la paroi du vaisseau.



**Figure 6** : Anatomie comparée d'une artère (à gauche) et d'une veine (à droite) indiquant les différentes couches histologiques, source : (6)

### **I.2.2. La circulation pulmonaire ou petite circulation**

Elle a pour principal rôle de renouveler les gaz du sang. La circulation pulmonaire ramène le sang pauvre en oxygène et riche en gaz carbonique au contact des alvéoles puis le recharge en oxygène tout en éliminant l'excès de gaz carbonique. Elle prend naissance à l'artère pulmonaire qui naît du ventricule droit et se subdivise en un grand nombre de branches, se ramifiant elles-mêmes en une multitude de capillaires. Après s'être réoxygéné, le sang regagne le cœur par des veinules, des veines puis de grosses veines pulmonaires (au nombre de quatre), qui débouchent dans l'oreillette gauche. La petite circulation fonctionne à basse pression. La pression maximale ne dépasse pas normalement 25 mmHg dans l'artère pulmonaire.

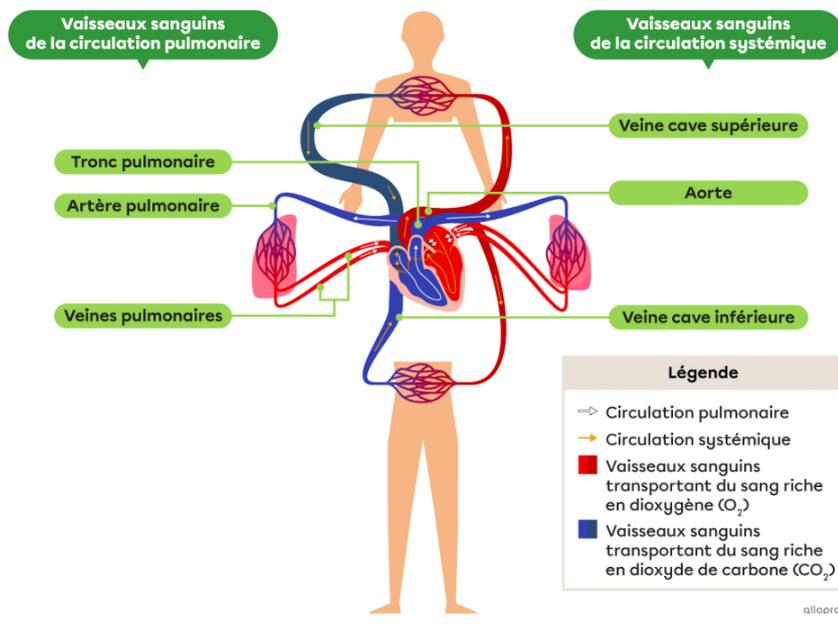


Figure 7 : Représentation schématique de la petite circulation ou circulation pulmonaire, source : (7)

### I.2.3. La circulation systémique ou grande circulation

La circulation générale systémique amène aux cellules le sang artériel, riche en oxygène et pauvre en gaz carbonique. Elle se fait par l'aorte, qui naît du ventricule gauche et donne elle-même naissance à un grand nombre de branches (artères, artérioles) qui irriguent l'ensemble de l'organisme. Une fois les échanges entre oxygène et gaz carbonique effectués dans les organes à travers les parois des capillaires, le sang regagne le cœur par l'intermédiaire de veinules, des veines de moyen calibre puis de veines de gros calibre qui débouchent sur la moitié inférieure du corps dans la veine cave inférieure, ou dans la veine cave supérieure pour la moitié supérieure. Les deux veines caves se jettent dans l'oreillette droite. La grande circulation est un système à haute pression. La pression maximale atteint chez le sujet normal entre 100 à 140 mmHg dans l'aorte et dans ses branches. Notons que l'approvisionnement en nutriments se fait spécifiquement par la circulation veineuse provenant de l'appareil digestif et du foie.

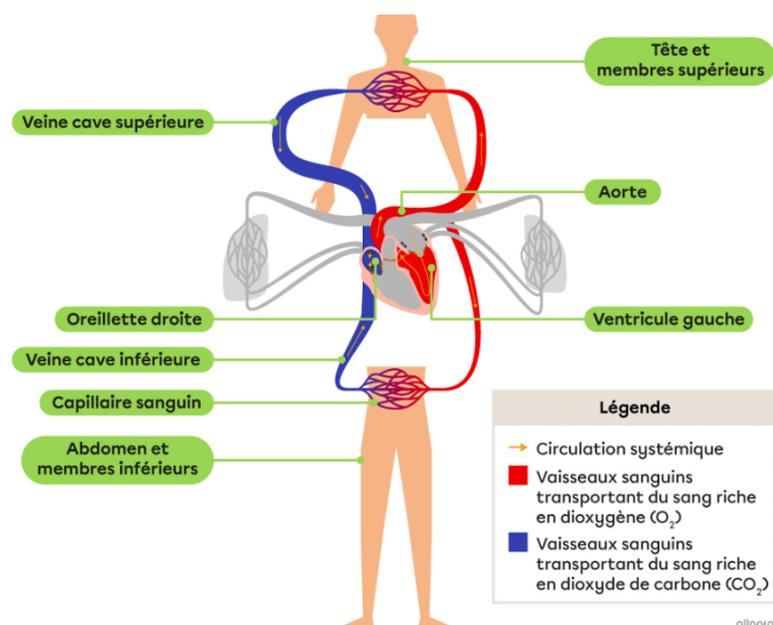


Figure 8 : Organisation schématique de la circulation sanguine systémique, Source : (7)

#### I.2.4. Physiologie de la circulation veineuse

Les veinules recueillent le sang des capillaires, puis le transmettent à des veines qui le retournent au cœur. Les veines ont des parois plus minces que les artères : étant situées plus loin de l'action de pompage du cœur, la pression à l'intérieur des veines est plus faible.

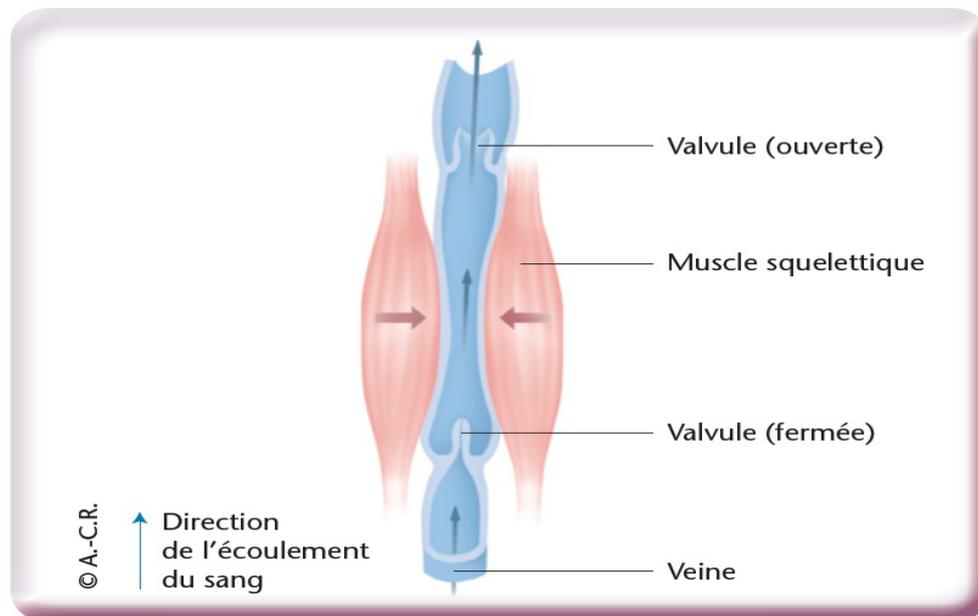
Les veines sont formées des trois tuniques, mais elles contiennent moins de fibres élastiques, une couche musculaire plus fine et une adventice plus épaisse que celle des artères. Elles se laissent facilement distendre et présentent peu de résistance à l'écoulement sanguin. Quand une veine est coupée, elle se collabe (sa paroi s'affaisse sur elle-même) et l'écoulement du sang est lent et continu tandis que lorsqu'une artère est coupée, elle reste ouverte et le sang jaillit à haute pression.

Les veines sont des vaisseaux capacitifs, c'est-à-dire capables de contenir un certain volume de sang (les veines contiennent environ 65 % du volume sanguin). Cette capacité est fonction de la taille des vaisseaux qui peut être modifiée par le tonus musculaire (qui résulte de la contraction ou du relâchement de la couche musculaire de la veine).

Les veines des membres inférieurs possèdent des valvules, empêchant le reflux du sang et assurant son retour vers le cœur. Ces valvules permettent de surmonter les effets de la gravité et empêchent le sang de stagner dans les veines des membres inférieurs. La contraction des muscles de la jambe fait progresser le sang d'une valvule à l'autre. Le flux est unidirectionnel à son passage, les valves se ferment, forçant le flux sanguin à progresser vers le cœur.

D'autres facteurs, en plus des valvules et de la contraction musculaire périphérique, favorisent le retour veineux vers le cœur. Il s'agit entre autres de la pompe respiratoire thoracique, de la pulsation artérielle et du muscle lisse des veines dont la contraction est assurée par un tonus veinomoteur sympathique. Après la contraction des muscles squelettiques, les veines sont comprimées, les valvules situées en aval du point de compression s'ouvrent et le

sang est propulsé vers le cœur. Le reflux de sang ferme les valvules situées en amont, empêchant un « retour en arrière » du sang. C'est le dysfonctionnement de ce mécanisme qui est à l'origine de l'état pathologique appelé stase veineuse.



**Figure 9** : Fonctionnement de la pompe musculaire dans le retour veineux, source : (6)

## 2<sup>ème</sup> Partie

## II. Les accidents thrombotiques

---

### II.1. Définition

Un accident thrombotique ou thrombose est une oblitération par un caillot sanguin d'un vaisseau sanguin qu'il soit artériel ou veineux. Ce caillot de sang (thrombus) de formation pathologique naît d'un déséquilibre au niveau des mécanismes normaux de réparation des vaisseaux (appelés hémostasie et coagulation) et évolue jusqu'à l'obstruction éventuelle du vaisseau.

La formation d'un thrombus est particulièrement favorisée par trois facteurs que sont la stase vasculaire, l'altération de la paroi vasculaire à l'origine de l'activation du système de coagulation et une augmentation de la tendance à coaguler.

### II.2. Épidémiologie des thromboses

La thrombose veineuse profonde (TVP) a une incidence annuelle qui s'évalue à 120 pour 100 000 en France et de 60 à 100 pour 100 000 au niveau international. Ces études se sont élargies à l'embolie pulmonaire (EP) qui est la première conséquence évidente des TVP. Elles ont permis de situer son incidence entre 60 et 111 pour 100 000 en France et entre 23 et 107 pour 100 000 sur le plan international. La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) serait responsable de 7,2 mortalités déclarées en France sur 100 000 mais, selon les estimations issues des séries autopsiques internationales, entre 0,8 et 1% des patients hospitalisés seraient concernés par une EP. Cela signifie qu'une bonne partie des patients touchés ne sont pas pris en charge par les statistiques.

Les thromboses artérielles, font aussi partie des accidents thrombotiques les plus redoutés surtout qu'elles peuvent avoir des conséquences graves voire mortelles. C'est le cas :

- \* des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) ischémiques qui représentent 80% du taux global des AVC. Ils ont une incidence annuelle de 3% avec une prévalence qui varie entre 5 et 8%. Le taux de mortalité est d'environ 80 sur 100 000 personnes.(8)
- \* des Accidents Ischémiques Transitoires (AIT) dont le taux de prévalence est estimé à environ 30000 par an en France.(9)
- \* des Infarctus du Myocarde (IDM) : environ 80 000 cas par an sont recensés en France pour un nombre de décès qui avoisine 12 000. (10)

Au final, les maladies thrombo-emboliques représentent la 3<sup>e</sup> cause de mortalité après les cancers et les affections cardiaques.(11)

### II.3. Symptomatologies et complications des accidents thrombotiques

La survenue d'un accident thrombotique peut se faire de manière asymptomatique ou, entraîner des symptômes peu spécifiques en fonction des patients et du contexte. En effet, le diagnostic repose principalement sur la clinique et peut être complété par des examens de biologie et/ou d'imagerie. Les signes cliniques peuvent varier selon qu'il s'agit d'une thrombose veineuse ou d'une thrombose artérielle.

- La thrombose veineuse

Le médecin, dans son examen clinique recueille des signes comme la rougeur, un œdème, une douleur au niveau de la jambe ou du mollet. Ces signes peuvent être accompagnés ou non d'une sensation de chaleur. Ceux-ci constituent une triade symptomatique qui doit alerter le patient et le mener à une consultation. La cheville, le pied ou la cuisse peuvent eux aussi gonfler, en fonction des veines concernées.

Dans une thrombose veineuse profonde, les signes peuvent être un peu plus spécifiques en fonction de la localisation avec la sensation de jambe lourde, une peau localement rouge et tendue, une douleur diffuse du mollet au pli du jarret au pied et avec un ressenti d'amélioration lorsqu'on surélève la jambe.

Pour confirmer son diagnostic, le médecin peut faire réaliser une échographie doppler. C'est une technique d'imagerie qui utilise les ultrasons et qui permet de visualiser le blocage du flux sanguin en passant une sonde sur le membre atteint. Certaines veines difficiles d'exploration par échographie peuvent être examinées par angioscanner. Dans certains cas, un examen de biologie recherchant les D-dimères sur prise de sange est nécessaire. Les D-dimères sont une petite protéine issue de la dégradation de la fibrine, un composant du caillot, permettant ainsi de confirmer sa présence.

- L'embolie pulmonaire

C'est l'une des conséquences d'une thrombose veineuse surtout quand celle-ci a touché les membres inférieurs. Un fragment de caillot appelé embole se détache et migre à travers la circulation sanguine jusqu'au cœur. Celui-ci sous l'effet des contractions cardiaques va progresser vers les artères pulmonaires qu'il va bloquer totalement ou partiellement. On observe une diminution partielle ou totale de l'oxygénation du tissu pulmonaire en aval du caillot. Les signes fonctionnels les plus courants sont : la dyspnée, la douleur thoracique basse, la toux d'irritation, l'hémoptysie.

- La thrombose artérielle

En cas de thrombose artérielle, on peut observer selon la localisation du caillot des signes très divers :

- Un caillot dans une artère cérébrale entraîne des symptômes d'accident vasculaire cérébral (AVC) très variables selon l'artère touchée ;
- En cas de thrombose d'une artère coronaire, des symptômes d'infarctus du myocarde peuvent être recensés ;
- En cas de caillot dans une artère des membres inférieurs ou ischémie aiguë du membre inférieur, on observe une douleur brutale, une disparition du pouls au niveau de la jambe, une pâleur, une froideur, etc. ;
- En cas de caillot dans les artères irriguant le tube digestif ou ischémie mésentérique, il apparaît une forte douleur persistante au niveau de l'abdomen. L'ischémie mésentérique peut aussi être due à une thrombose de veines irrigant le tractus digestif.

## II.4. Physiopathologie des accidents thrombotiques

La maladie thrombotique est une affection multifactorielle mais les trois composantes physiologiques citées ci-dessous (voir **Figure 10**) restent les principaux facteurs déclencheurs d'une thrombose. Ceux-ci forment la triade de Virchow décrite par l'anatomopathologiste allemand Rudolf VIRCHOW.

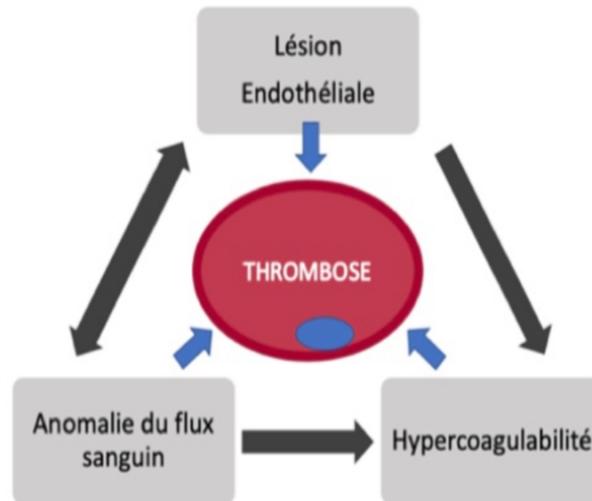


Figure 10 : les composantes de la triade de Virchow, source : (4)

### II.4.1. La stase vasculaire ou anomalie du flux sanguin

Encore qualifiée de variation hémodynamique, la stase vasculaire représente la première catégorie de facteur mise en cause dans la survenue d'un accident thrombotique. L'écoulement sanguin dans les conditions physiologiques normales se fait en flux laminaire. Mais une variation des éléments hémodynamiques normaux que peuvent être la rupture du flux laminaire, la stase vasculaire ou une augmentation de la viscosité sanguine vont favoriser dans un premier temps un ralentissement de la circulation sanguine puis la formation d'un thrombus. (6)

### II.4.2. L'altération de l'endothélium vasculaire

C'est le deuxième élément de la triade de Virchow. Elle se caractérise par la survenue de perforation et/ou de dommages au niveau de la couche endothéliale vasculaire. Ceci peut être causé par plusieurs éléments physiopathologiques tels que les contraintes de cisaillement des vaisseaux, la maladie hypertensive, la rupture des plaques d'athérome, l'acte chirurgical, certaines maladies et certains traitements médicamenteux. Ces facteurs divers et variés provoquent la formation d'un thrombus mural par enclenchement des mécanismes de l'hémostase au contact de la brèche et parfois celle d'une hémorragie (hématome) par pénétration du sang sous forte pression dans la brèche endothéliale. (13)

Nous avons vu que dans l'endothélium des vaisseaux sanguins (et donc des veines), les plaquettes et les facteurs de la coagulation jouent un rôle essentiel dans le maintien de la fluidité et de la circulation du sang. Cette fluidité, dans les conditions physiologiques, est ainsi garantie par un équilibre permanent entre coagulation et fibrinolyse. A l'inverse, lors d'un saignement (voie exogène de la coagulation), la formation d'un thrombus permet de limiter la sortie de sang hors du réseau vasculaire. Cependant, un thrombus peut se former en dehors

de tout saignement (voie endogène) lorsque l'endothélium se retrouve endommagé ou lorsque la circulation du sang est ralentie (stase veineuse).

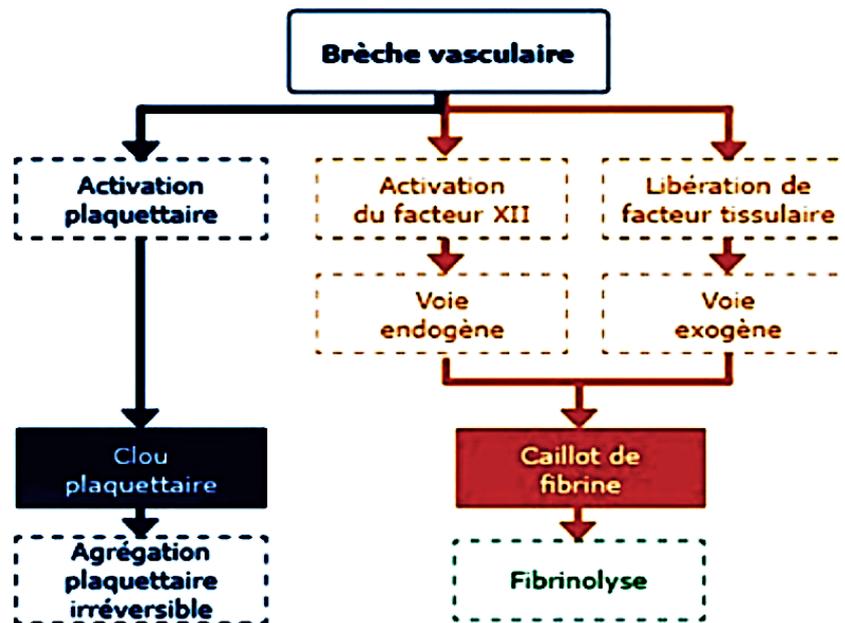


Figure 11 : formation de thrombus suite à une brèche vasculaire, source (14)

### II.4.3. L'hypercoagulabilité sanguine

C'est le dernier élément de la triade. Il se définit par une augmentation de la vitesse de coagulation du sang. Un état d'hypercoagulabilité peut être la conséquence de plusieurs facteurs très différents, comme l'immobilisation prolongée, les interventions chirurgicales, certaines maladies auto-immunes, certains traitements hormonaux, les cancers et certaines anomalies génétiques.

### II.5. L'hémostase

L'hémostase regroupe l'ensemble des phénomènes physiologiques spontanés qui permettent l'arrêt du saignement en cas de blessure, de choc ou d'intervention chirurgicale. Elle se déroule en trois grandes étapes consécutives :

- L'hémostase primaire,
- La coagulation,
- La fibrinolyse.

#### II.5.1. L'hémostase primaire

Elle est responsable de la formation du « clou plaquettaire » par agrégation des plaquettes au niveau de la paroi vasculaire lésée.

Différents facteurs sont mis en jeu pour aboutir à la formation de cet agrégat plaquettaire, à savoir, la paroi vasculaire constituée de l'endothélium et du sous-endothélium, les plaquettes, le facteur de Willebrand et le fibrinogène.

- L'endothélium

Il est constitué de petites cellules aplaties qui tapissent la face interne de tous les vaisseaux sanguins. Cet endothélium est, dans les conditions normales, doté de propriétés anti-agrégantes plaquettaires notamment par la synthèse du facteur de Willebrand, de prostacyclines PIG2 et de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales. Cependant, en cas de lésion vasculaire, il devient pro-thrombotique.

- Le sous-endothélium

Il s'agit d'une matrice amorphe de tissu conjonctif, formée de microfibrilles et de matériel ressemblant à une membrane basale sur laquelle repose une monocouche de cellules. Il est responsable de l'activation plaquettaire, il s'agit d'une surface thrombogène constituée de collagène, de microfibrilles, de fibronectine, d'élastine et d'une membrane basale.

- Le facteur de Willebrand

Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire élevé, synthétisée dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il est stocké dans les granules alpha plaquettaires. C'est un facteur pro-thrombotique. Il sert de véhicule au facteur VIII et favorise l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire.

- Le fibrinogène

Encore appelé Facteur I, le fibrinogène est une glycoprotéine synthétisée par les hépatocytes. Il joue un rôle essentiel dans la coagulation puisqu'il se transforme en fibrine afin de former le caillot. C'est également un co-facteur de l'agrégation plaquettaire (13).

### **II.5.1.1. Première phase : le temps vasculaire**

Dans un premier temps, il faut qu'il y ait effraction vasculaire puis un saignement relativement faible dans les premières secondes avant de s'accroître légèrement. Ce phénomène s'exprime par un spasme vasculaire. En effet, juste après la lésion, les muscles lisses des vaisseaux sanguins se contractent, cette vasoconstriction a pour but de réduire le diamètre des vaisseaux et ainsi de limiter l'effusion de sang.

La vasoconstriction favorise l'accumulation de substances hémostatiques, sous l'action de la sérotonine et du thromboxane A2 (TXA2), de puissants agents vasoconstricteurs libérés par les plaquettes. Les plaquettes et les facteurs de la coagulation comme le facteur tissulaire III (extérieur aux vaisseaux) s'accumulent au niveau du site de la lésion.

### **II.5.1.2. Deuxième phase : le temps plaquettaire**

Dans un deuxième temps, il y a adhésion des plaquettes au sous-endothélium rendu accessible suite à la brèche vasculaire. Cette adhésion peut être directe par liaison des plaquettes aux fibres de collagène ou indirectement induite par le facteur de Willebrand. On parle alors d'activation plaquettaire. Les plaquettes perdent leur forme ovoïde pour s'étendre sur toute la surface de la paroi vasculaire lésée. Une fois activées, les plaquettes vont produire à partir de phospholipides, du thromboxane A2, un inducteur de l'agrégation plaquettaire. Le

TXA2 entraîne à son tour la libération de sérotonine vasoactive et d'adénosine diphosphate (ADP) permettant de recruter des plaquettes circulantes. Celles-ci vont s'agréger aussi au niveau de la lésion pour former le clou plaquettaire encore appelé thrombus blanc. Le recrutement continue permettant ainsi l'accroissement du clou plaquettaire par accolements successifs de nouvelles plaquettes circulantes. Le fibrinogène se fixe à la membrane plaquettaire et crée avec des ions  $\text{Ca}^{2+}$ , des ponts inter-plaquettaires permettant la formation de l'agrégation. Cependant, le clou plaquettaire formé reste fragile et nécessite une consolidation à travers l'étape de coagulation.

## **II.5.2. La coagulation**

### **II.5.2.1. Les facteurs de la coagulation**

Les facteurs de la coagulation sont désignés par des numéros allant de I à XIII. A l'exception du facteur XIII qui intervient dans la dernière étape de la coagulation, les autres facteurs interviennent dans l'ordre inverse de leur numérotation : le facteur XII initie la coagulation et le facteur I la termine. Chaque facteur existe sous forme de précurseur inactif et sous forme activée, indiquée par la présence en indice de la lettre a. La plupart des facteurs de la coagulation sont synthétisés par les hépatocytes. Cependant, certains facteurs sont synthétisés en présence de vitamine K. Elle intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs dits vitamine-K dépendants : les facteurs II, VII, IX et X.

**Facteur I** : Fibrinogène

**Facteur II** : Prothrombine

**Facteur III** : Thromboplastine tissulaire (facteur tissulaire)

**Facteur IV** : calcium

**Facteur V** : Pro-accélélerine

**Facteur V** : Accélélerine

**Facteur VII** : Proconvertine

**Facteur VIII** : Facteur anti-hémophilique A

**Facteur IX** : Facteur anti-hémophilique B

**Facteur X** : Facteur Stuart ou facteur de Stuart Power

**Facteur XI** : Facteur de Rosenthal

**Facteur XII** : Facteur de Hageman

**Facteur XIII** : Facteur de stabilisation de fibrine

### **II.5.2.2. La cascade de la coagulation**

Une chaîne de réactions appelée cascade de coagulation se met en place presque instantanément après une brèche vasculaire. La coagulation met en jeu une série de protéines circulantes inactives – les facteurs (F) de la coagulation II, VII, IX, X et FXI – qui développent une activité catalytique de type sérine-protéase en présence de deux cofacteurs (FV et FVIII). Le déclenchement se fait grâce au facteur tissulaire (FT), une protéine membranaire présente sur la plupart des cellules mais dont l'expression est réprimée dans les cellules du sang circulant et les cellules endothéliales vasculaires. Toute blessure vasculaire entraîne l'exposition du FT et la fixation du FVII activé (a) présent en petite quantité dans le sang circulant. Les complexes FT-FVIIa activent d'autres molécules de FVII puis les FX et IX. Les premières

traces de thrombine formée (FIIa) par l'action du FXa sur la prothrombine (FII) permettent la mise en place de plusieurs boucles d'amplification :

- 1- l'activation des plaquettes qui expose des phospholipides anioniques pro-coagulants ;
- 2- l'activation du FV qui se fixe sur les phospholipides anioniques en même temps que le FXa, engendrant un complexe enzymatique - la prothrombinase - capable d'activer beaucoup plus efficacement la prothrombine ;
- 3- l'activation du FVIII qui s'assemble avec le FIXa et le FX sur les phospholipides anioniques pour accélérer la production du FXa ;
- 4- l'activation du FXI pour renforcer l'activation du FIX. Ce système d'interactions complexes permet la production d'une concentration élevée de thrombine capable de transformer le fibrinogène soluble en un réseau de fibrine polymérisée. L'intervention d'une transglutaminase, le FXIII activé par la thrombine, crée des liaisons de covalence entre les monomères de fibrine et stabilise le thrombus formé de cellules sanguines prisonnières d'un réseau de fibrine insoluble (15).

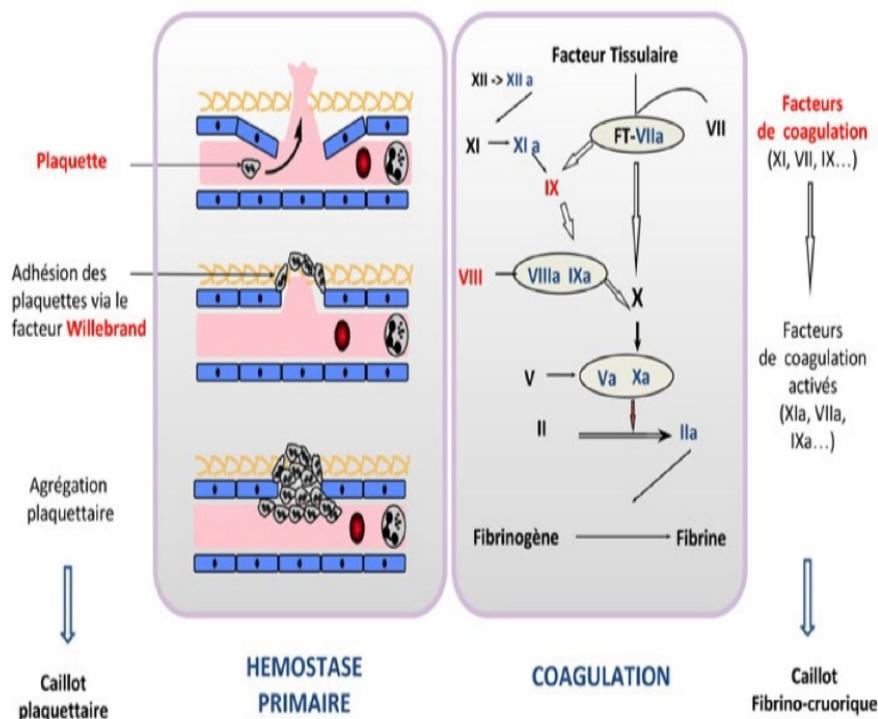


Figure 12 : hémostase primaire et cascade de la coagulation, source : (16)

### II.5.3. La fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus physiologique aboutissant à la destruction du caillot de fibrine formé au cours de l'étape de coagulation. Elle permet de restituer l'intégrité vasculaire après une lésion.

En effet, la coagulation reste une réaction de l'organisme ayant pour objectif d'obturer la brèche. Elle ne s'étend que si les systèmes inhibiteurs ne se mettent pas rapidement en place. A cette étape, le thrombus formé peut se développer jusqu'à provoquer une obstruction locale ou se détacher pour obstruer des vaisseaux en aval du site de formation.

## **II.6. Facteurs de risque associés à la survenue d'un accident thromboembolique**

Le système de la coagulation, normalement destiné à colmater les blessures vasculaires, est contrôlé par plusieurs mécanismes inhibiteurs. L'antithrombine (AT) est une glycoprotéine de la famille des septines (serine-protease inhibitor). Elle forme avec la thrombine, le FXa et le FIXa des complexes inactifs de stœchiométrie 1 :1. La vitesse de formation de ces complexes est fortement augmentée par l'héparine et les sulfates d'héparane des cellules endothéliales. La protéine C (PC) est activée par la thrombine, fixée par la thrombomoduline, une protéine exprimée à la membrane des cellules endothéliales. L'activation de la PC est favorisée par sa fixation à l'EPCR (endothelial cell protein C receptor). En présence d'un cofacteur, la protéine S (PS), la PC activée (PCa) clive plusieurs ponts peptidiques du FVa et du FVIIIa. Ainsi, le complexe PCa-PS ralentit la production de thrombine par inactivation de ces deux facteurs.

### **II.6.1. Les facteurs génétiques**

Encore appelées hypercoagulabilité d'origine génétique, les thromboses d'origine génétique sont spécifiquement liées aux mutations des protéines essentielles impliquées dans le rétro-contrôle négatif de la cascade de la coagulation.

Cinq facteurs sont souvent suspectés dans un état d'hypercoagulabilité d'origine génétique. Il s'agit de l'antithrombine, de la protéine C, de la protéine S, du facteur V de Leiden et la mutation G20210A du gène de la prothrombine. Ces facteurs génétiques n'expliquent toutefois qu'une faible part de l'hérédité de la maladie thrombotique. La démocratisation des outils de biologie moléculaire a permis d'identifier de nouveaux marqueurs génétiques qui peuvent être classés en fonction de leur fréquence. D'une part, on décrit des variants fréquents associés à un risque thrombotique faible, principalement identifiés à l'aide des approches pangénomiques. La place de ces nouveaux marqueurs dans la prise en charge des patients n'est pas définie et leur recherche n'est pas recommandée à ce jour. D'autre part, des variants rares ont été identifiés dans des familles sélectionnées (MTEV affectant plusieurs sujets jeunes). Cette dernière méthode est appelée à se développer avec la démocratisation du séquençage haut débit.(17)

#### **II.6.1.1. Le déficit en antithrombine**

L'antithrombine, encore appelée antithrombine III, est un anticoagulant naturel synthétisé dans le foie qui est par la suite libéré dans le plasma. Le gène codant pour sa synthèse est localisé sur le chromosome 1. L'analyse des fondements moléculaires de son déficit montre qu'il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles qui entraînent une perte de fonction. Un groupe de mutations faux-sens affectant les exons 2 et 3 codant pour le site de fixation de l'héparine est associé à un phénotype biologique particulier dit type II HBS (heparin binding site). La protéine a une aptitude normale à neutraliser la thrombine et les autres sérine-protéases de la coagulation, mais elle ne fixe pas l'héparine. Il s'agit d'une mutation génétique autosomique récessive. Ceci explique qu'un sujet hétérozygote pour ce type de mutation ne présente pas de prédisposition à la thrombose veineuse.(16)

### II.6.1.2. Les déficits en protéines C et S

Le déficit en protéine C est décrit comme étant plus fréquent que le déficit en protéine S dans la population générale. Dans la forme classique du déficit en PC, la transmission de l'anomalie est autosomique dominante. Le risque de thrombose veineuse associé est accru de 5 à 10 fois (Roosendaal, *et al* 1999). Les manifestations cliniques relatives au déficit en PC ont marqué différentes localisations du thrombus veineux notamment la thrombose de la veine mésentérique, de la veine porte, le syndrome de Budd Chiari (obstruction du flux veineux siégeant entre l'oreillette droite et les veinules terminales de la veine hépatique), la thrombose de la veine rénale et celle de la rétine (Marder *et al* 2001). Les cas hétérozygotes pour le déficit en PC ont été identifiés chez 1,5% à 11,5% (avec une moyenne de 4%) (Mateo *et al*, 1997 ; Suehisa *et al*, 2001) dont 3% présentant un premier événement de la maladie (Koster *et al*, 1995). Chez les sujets sains, l'hétérozygotie du déficit protéique est observée par exemple chez seulement 0,2% sur 10 000 donneurs de sang écossais (Tait *et al*, 1995) et 0,4% dans une population américaine d'approximativement 5000 personnes (Miletich *et al*, 1987). Les patients homozygotes sont très rares, l'incidence est de 1/500 000 à 1/750 000 nouveau-nés. Ils sont associés à un risque de thrombose sévère à la période néonatale. Ces cas développent le syndrome de *purpura* fulminant avec ecchymoses, des nécroses cutanées, une thrombose du système nerveux central et la cécité survenant de 1 heure à 5 jours après la naissance.(18)

Le déficit en protéine S se présente de la même façon que le déficit en PC. Il est difficile à reconnaître sur le plan biologique car 60 % de la PS circule sous forme d'un complexe avec la chaîne  $\beta$  de la C4b binding protein et seuls les 40 % libres sont actifs. Le mécanisme d'action de la PS reste assez mystérieux. C'est un cofacteur peu puissant de la PCa, tout au moins *in vitro*. Le déficit en PS libre entraîne néanmoins dans les familles concernées, un accident thrombotique chez l'adulte, avec une pénétrance de 50 % à l'âge de 45 ans. Il existe quelques cas publiés de transmission récessive avec le même tableau dramatique dans la période néonatale que celui observé dans les déficits homozygotes en PC.

L'analyse du gène de la PS, PROS1, qui s'étend sur 80 kb et comprend 15 exons, est compliquée par la présence d'un pseudogène. La fréquence des déficits congénitaux en PS est de 0,03% à 0,13 % dans la population normale et de 1 à 5 % chez les sujets ayant des antécédents de thrombose veineuse. Les déficits affectent 5% des patients thromboemboliques et 1 à 2% des patients avec un premier épisode. Il s'agit habituellement des déficits hétérozygotes avec des taux de PS le plus souvent compris entre 40 % et 60 %. Toutefois, l'expression clinique peut varier chez les sujets porteurs du déficit dans une même famille avec parfois des cas asymptomatiques ou, à l'opposé, des sujets avec des thromboses récurrentes. Ces observations suggèrent l'influence surajoutée de facteurs génétiques. De nombreuses mutations ont été identifiées, mais aucune relation claire entre le type de mutation et la pénétrance clinique n'a pu être démontrée. Les quelques cas (sept à ce jour dans la littérature) de présentation sévère néonatale avec des taux de PS indétectables sont homozygotes.(16)

### II.6.1.3. Le Facteur V Leiden

La mutation Leiden du Facteur V est une anomalie génétique de transmission autosomique récessive, Il s'agit d'une mutation faux-sens située dans l'exon 10 du gène codant pour le facteur V (Bertina *et al.*, 1994) ; la mutation est possible à l'état homozygote ou hétérozygote. Elle est retrouvée dans la population générale européenne chez environ 5 % des

individus avec un gradient décroissant nord-sud (9,8 % en Alsace, 2,8 % à Toulouse). Elle n'est pas retrouvée en Afrique, Asie, Amérique du nord ou Australie. Le facteur V Leiden n'est rien d'autre qu'un facteur V muté et qui à l'état pathologique, perd ses capacités à contrôler la coagulation sanguine. Il favorise donc l'entretien de l'état de coagulabilité et est identifié comme facteur d'accroissement de survenue de thrombose à hauteur de 3%. Les seuls moyens diagnostiques de cette anomalie sont la clinique mettant en évidence les antécédents de famille puis les diagnostics de biologie. (16)

#### **II.6.1.4. Mutation G20210A du gène de la prothrombine**

La prothrombine (facteur II) est un précurseur de la thrombine (facteur vitamine K dépendant), enzyme terminale de la cascade de la coagulation. Une mutation d'un seul nucléotide dans l'un (ou, moins fréquemment, les deux) des gènes de la prothrombine en position 20210 entraîne la présence de taux élevés de prothrombine plasmatique avec éventuellement une augmentation de la production de thrombine ce qui augmente le risque de thrombose veineuse. La prévalence de la mutation varie de moins de 1% à 6,5%, en fonction de la population étudiée. Elle affecte particulièrement les populations d'origine européenne. On l'observe chez environ 10% des patients ayant une MTEV, les porteurs ayant un risque augmenté d'un facteur 3 à 4 (Castoldi et al, 2000). Les homozygotes sont rares et ont vraisemblablement un risque plus élevé.

### **II.6.2. Les interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses peuvent représenter une importante cause de survenue des thromboses. En effet, certains médicaments peuvent directement favoriser la formation de caillot pendant que d'autres, en interagissant avec des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires peuvent compromettre leur efficacité et ainsi augmenter le risque de formation de thrombose.

Pour minimiser les risques et pour une meilleure prise en charge, il est important que les patients informent leur médecin et/ou pharmacien de toute prise concomitante de médicaments, ou de compléments alimentaires, afin d'éviter les interactions potentielles et de réduire le risque d'apparition de thrombose.

### **II.6.3. Les antécédents médicaux et chirurgicaux**

#### **II.6.3.1. Les antécédents médicaux**

Les maladies prédisposant à la survenue d'une affection thrombotique sont :

- \* Les cancers et syndromes myéloprolifératifs :

D'après une communication sur l'épidémiologie de la thrombose, publiée dans la revue de l'Académie Nationale de Médecine en janvier 2003, le lien entre thrombose veineuse et cancer est établi et reconnu depuis plus d'un siècle. Le risque de découvrir un cancer chez les patients ayant eu une affection thrombotique veineuse idiopathique 6 mois plus tôt est 4 à 5 fois plus élevé que dans la population normale. (19) De plus, les patients chez qui un cancer est diagnostiqué dans l'année suivant un épisode de thrombose veineuse, ont plus souvent un cancer

avancé, de plus mauvais pronostic par rapport aux cancers décelés lors d'autres circonstances. La prédisposition à la formation de thrombus au cours du cancer est liée au processus tumoral lui-même caractérisé par un état d'hypercoagulabilité et l'avènement de mécanismes pro-inflammatoires. Bien que complexes, les mécanismes physiopathologiques qui accompagnent l'état pro-thrombotique chez les patients atteints de cancer, sont de mieux en mieux compris.

Entre autres, on peut citer le facteur tissulaire (FT), cette glycoprotéine transmembranaire qui est exprimée de façon constitutive par de nombreuses cellules tumorales, par les monocytes et par des cellules endothéliales activées. Son expression peut être induite par les cytokines produites par la cellule tumorale, telles que l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et le VEGF. En se complexant au facteur VII, le FT active la cascade de la coagulation, conduisant à la génération de thrombine, à la formation de fibrine et à l'activation des plaquettes. Certains autres processus font intervenir les cellules du compartiment vasculaire. Il est évident que le cancer s'accompagne d'un déséquilibre de la balance fibrinolytique en faveur d'un profil pro-thrombotique.(20)

\* Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :

Les patients atteints de la rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn auraient un risque de thrombose multiplié par 3 comme l'a défini un bulletin publié dans une revue de l'Académie Nationale de Médecine en 2003.(19) Les phénomènes thromboemboliques sont des complications fréquentes des MICI du fait de l'accroissement des phénomènes inflammatoires. Les thromboses veineuses sont des complications de fréquence variable de la maladie de Crohn pouvant engager le pronostic vital. Leurs mécanismes physiopathologiques sont multifactoriels, intriqués et font intervenir des perturbations de l'hémostase primaire (hyperplaquettose, anomalies d'adhérence et d'agrégabilité plaquettaire), des anomalies des facteurs de thrombophilie (hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12 et folates, déficit en protéines S et C...).

\* La polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique des articulations, caractérisée par une synovite inflammatoire. Elle détruit la tolérance périphérique aux antigènes du soi en raison d'une auto-immunité excessive et prolongée mais aussi de la production de lymphocytes T et B autoréactifs. La présence d'auto-anticorps anti-peptides citrullinés et anti-immunoglobuline G (facteur rhumatoïde) conduit à la formation de complexes immuns et à une abondante activation du complément. La surproduction de TNF et d'interleukine-6 (IL-6) représente une cascade inflammatoire essentielle. Cette cascade inflammatoire génère un excès de fibrine intra-cavitaire. Les processus typiques de la maladie résultent de l'interaction des caillots de fibrine avec les cellules endothéliales. Bien que l'étiologie de la tendance thrombotique dans la PR reste mal élucidé en raison de la variabilité des mécanismes mis en cause, deux éléments de la triade de Virchow sont souvent retrouvés dans la PR. En effet, l'état inflammatoire caractéristique de la maladie provoque le dysfonctionnement de l'endothélium et l'hypercoagulation d'où le risque accru de survenue de thrombose. (20)

\* L'infection au SARS-COV2 (COVID-19)

La survenue d'évènements thromboemboliques chez les patients atteints de formes graves du COVID-19 a été l'une des premières complications connues de la maladie. Son incidence est corrélée à la gravité de la maladie et n'a donc pas été particulièrement étudiée chez les patients pris en charge en ville. Les données présentes dans la littérature évoquent un pourcentage de 50% de patients atteints parmi les cas les plus graves admis en réanimation.

D'une part la raison d'une proportion accrue d'accidents thrombotiques est expliquée par la présence conjointe des facteurs de risque composant la triade de Virchow à savoir :

- La stase veineuse en lien avec l'alitement parfois associé à l'obésité
- L'atteinte pariétale due à l'inflammation endothéliale et la mise en place des cathéters
- L'hypercoagulabilité du fait du sepsis créé par l'atteinte virale

D'autre part, l'état infectieux viral favorise une activation des facteurs de l'inflammation et des facteurs pro-thrombotiques au niveau de l'endothélium des vaisseaux et sites pulmonaires infectés. Ce sont entre autres les facteurs de von Willebrand et le facteur VIII qui sont de puissants thrombogènes. La COVID 19 est donc à l'origine de thromboses veineuses pulmonaires micro et macrovasculaires de proche en proche. Certains cas de thromboses veineuses profondes (TVP) des membres ont aussi été identifiés chez les patients alités atteints du COVID, admis en réanimation, avec des cathéters veineux (centraux, de dialyse) et souvent mobilisés en décubitus ventral pour favoriser leur oxygénation, ce qui altère le retour veineux et augmente ainsi la stase.(21)

### **II.6.3.2. Les antécédents chirurgicaux**

C'est l'un des facteurs de risque les plus fréquents et importants. L'acte chirurgical étant directement associé à la survenue de brèche vasculaire, des mécanismes pro-thrombotiques naturels se mettent en route afin de limiter la quantité de sang perdue. Cela passe par une activation de la cascade de la coagulation à travers la production des facteurs de la coagulation. Ensuite, le ralentissement du flux sanguin lié à l'immobilisation et/ou alitements caractéristiques de la période post-opératoire représente un risque additionnel de survenue de thrombose.

### **II.6.4. Le tabagisme**

Le tabagisme est l'un des facteurs de risque cardio-vasculaire les plus importants. Défini comme étant la première cause de mortalité évitable, le tabac qu'on y soit exposé de façon active ou passive, représente un toxique pour le système cardio-vasculaire. Pour mieux comprendre cette affirmation, nous allons nous attarder sur les principales substances présentes dans la fumée produite par la combustion du tabac. Il s'agit entre autres du mercure, de l'arsenic, du polonium et surtout du monoxyde de carbone qui est l'un des principaux responsables de la toxicité du tabac.

Le tabac à travers les éléments dégagés lors de sa combustion, a la possibilité de réduire la lumière des vaisseaux provoquant des spasmes potentiellement mortels. Il est aussi à l'origine d'une hypoxie car la nicotine contenue dans le tabac entre en compétition avec les molécules d'oxygène se fixant sur l'hémoglobine. Cet état hypoxique favorise l'augmentation du nombre de globules rouges mais également celui des globules blancs. Tout ceci contribue à augmenter la viscosité sanguine, favoriser l'agrégation des plaquettes et la production de fibrinogène ce qui a pour conséquence directe la formation de thrombus. On peut citer aussi

l'aggravation d'une athérosclérose préexistante par augmentation de la formation du LDL cholestérol.

### **II.6.5. L'obésité**

Le mécanisme physiopathologique de survenue de MTEV chez les patients obèses n'est pas clairement identifié mais est probablement plurifactoriel. Chaque élément de la triade de Virchow favorisant la thrombose (hypercoagulabilité, stase veineuse et altération de la paroi veineuse) est présent en cas d'obésité. Les principaux mécanismes évoqués sont l'inflammation chronique, une fibrinolyse altérée et des comorbidités telles l'apnée du sommeil et l'insuffisance cardiaque.

### **II.6.6. La sédentarité et immobilisation prolongée**

Selon le guide de la HAS pour la condition physique et la sédentarité paru en juillet 2022, la sédentarité ou comportement sédentaire se définit comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET (Metabolic Équivalent of Task) en position assise, inclinée ou allongée (Sedentary Behaviour Network, 2012). On peut donc être physiquement actif et sédentaire.

En effet, un lien entre la sédentarité et la survenue d'accident thrombotique se fait aisément lorsqu'un individu a une dépense énergétique journalière basse avec peu de mouvements des membres à son actif ; un ralentissement du flux sanguin est observé. C'est la stase veineuse qui peut être à l'origine de la formation d'un thrombus.

D'après les données disponibles dans la littérature, toutes les situations au cours desquelles la pompe musculaire striée est altérée sont associées à un risque augmenté de MTEV. Ceci s'observerait principalement en cas d'immobilisation plâtrée, de repos forcé au lit, de paralysie d'un membre inférieur. Les séries autopsiques de patients confinés au lit pour une longue période trouvent une prévalence d'affections thrombotiques allant de 15 à 80 %. Dans une étude randomisée récente réalisée chez des patients hospitalisés pour une raison médicale (non chirurgicale). La prévalence de TVP chez ces patients en l'absence de prophylaxie, était de 15 %.(19)

### **II.6.7. La grossesse et l'accouchement**

La grossesse est un état physiologique caractérisé par une variation conséquente du système hormonal, principalement des hormones stéroïdiennes. A ceci s'ajoute au 3<sup>e</sup> trimestre une augmentation de la pression de l'utérus sur les veines du bassin et une baisse du taux de protéine S. Ces éléments constituent de potentiels facteurs de survenue d'une thrombose veineuse. Cela nous amène à penser que c'est principalement vers la fin de la grossesse, plus précisément au cours des dernières semaines, que le risque de thrombose devient le plus important. Ce n'est naturellement pas équivalent chez toutes les femmes et varie selon que certaines présentent ou non d'autres facteurs de risques associés. De plus, un risque encore plus important de thrombose serait associé au post-partum mais de manière relative selon que la femme a eu une césarienne ou pas.(18)

## **II.7. Prévention de la thrombose veineuse : la contention veineuse**

D'après une brochure de la HAS sur le bon usage des technologies en santé, les recommandations internationales sont en faveur de l'utilisation d'une contention en prévention de la thrombose veineuse profonde chez les patients à risque thrombo-embolique accru. Ces

recommandations reposent sur des méta-analyses reprenant des études pour la plupart antérieures à l'année 2000, dont la pertinence clinique est discutable au regard des pratiques actuelles. Des données cliniques complémentaires sont nécessaires pour confirmer le rapport performances/risques de la contention en prévention de la thrombose veineuse, alors que les médicaments sont de plus en plus efficaces dans cette indication. Dans cette attente, la HAS considère que la prophylaxie mécanique ne doit pas être négligée ; elle a effectué une évaluation des dispositifs (bas et bandes) utilisés dans cette indication. (22)

L'utilisation d'un dispositif de contention est recommandée pour prévenir une thrombose veineuse dans les situations à risque, notamment en cas d'insuffisance veineuse, d'alitement, des infections avec fièvre prolongée, des cancers à risque de thrombose, d'insuffisance cardiaque, d'antécédents de thrombose veineuse.

Elle est aussi recommandée pour prévenir la thrombose veineuse post-chirurgicale. Dans ce cas, la compression est utile en association au traitement anticoagulant ou seule lorsque ce traitement est contre-indiqué. Son intérêt principal sur le plan médical est de soutenir le système veineux en appliquant une pression dégressive de la cheville vers le haut de la jambe. Elle est souvent confondue aux dispositifs de compression qui sont plus indiqués dans la prise en charge des lymphœdèmes. (23)

### II.7.1. Classification des dispositifs de contention en fonction de leurs indications

En France, selon la pression exercée au niveau de la cheville, les dispositifs de contention sont historiquement répartis en quatre classes :(24,25)

- **La classe I** : entre 10 et 15 mmHg

Indications : troubles fonctionnels (syndrome des jambes lourdes), insuffisance veineuse légère, varices débutantes. Cette classe se prescrit de moins en moins

- **La classe II** : entre 15,1 et 20 mmHg

Indications : prévention de l'insuffisance veineuse, œdème vespéral

Varices > 3 mm, prévention des thromboses post-chirurgicale, grossesse et post-partum (jusqu'à 6 semaines après l'accouchement), Voyages

Cette classe représente plus de 90% des prescriptions de dispositifs de compression

- **La classe III** : entre 20,1 et 36 mmHg

Indications : prévention des récurrences et du syndrome post-phlébitique chez les sujets ayant déjà eu un accident thrombotique, Insuffisance veineuse chronique stabilisée, œdèmes variqueux post-phlébitiques, troubles trophiques, ulcères cicatrisés

- **La classe IV** : supérieur à 36 mmHg

Indications : insuffisance veineuse chronique sévère, œdèmes post-phlébite ou varices sévères.

C'est une contention forte et profondément renforcée.

## II.7.2. Modalités de prescription et de remboursement des dispositifs de contention

Les prescripteurs autorisés par l'Assurance Maladie sont :(26)

- Médecin **généraliste**
- **Spécialiste** : gynécologue, phlébologue angiologue, chirurgien (vasculaire, orthopédique...), rhumatologue, dermatologue, cardiologue, radiologue, pneumologue, etc...
- **Sage-femme**
- **Kinésithérapeute**
- **Infirmière** (uniquement dans le cas d'un renouvellement à l'identique)

A noter que les **psychiatres** peuvent également prescrire, mais pas les psychologues. Les **médecins retraités** conservent également leur droit de prescription. Ils disposent d'un numéro d'identification spécifique rattaché à leur département (ce numéro doit impérativement figurer sur l'ordonnance).

La prescription doit normalement se faire sur une ordonnance indépendante ne comportant pas d'autres produits. La quantité est libre à l'appréciation du prescripteur pour un confort et une meilleure observance du patient. Un maximum de 6 à 8 paires est remboursé par la caisse d'Assurance Maladie sur une période de 12 mois (comptée de date à date). Une exception est possible en cas de changement morphologique ou de classe.

L'ordonnance doit comporter de façon précise le nom du dispositif (chaussette / bas-cuisse/ collant) +/- la marque, la classe, et la quantité +/- le nombre de renouvellement.

## II.7.3. La dispensation des dispositifs de contention par le pharmacien d'officine

### \* La prise de mesure

Idéalement, on prend les mesures le matin à l'officine pour éviter que les jambes soient enflées (œdèmes). On utilise un mètre ruban en centimètres, le patient se tenant de préférence en position debout, sans chaussures. On considère :

- La circonférence de la cheville au plus fin à 2 cm (deux travers de doigts) au-dessus de la malléole
- La circonférence du mollet au plus fort
- La circonférence de la cuisse au plus fort
- La hauteur du sol jusqu'à deux travers de doigts sous le pli poplité pour la chaussette ou sous le pli fessier pour les bas, et du sol jusqu'à l'entre-jambe pour les collants
- La pointure. (27)

Il est important d'effectuer les mesures sur les deux membres. On considère le périmètre le plus grand des deux.

On détermine ensuite la taille du patient en se référant au tableau de taillage fourni par le fabricant. Si aucun des fabricants ne référence une taille correspondant aux mensurations du patient, le sur-mesure est nécessaire.



Figure 13: prise de mesure de bas médicaux, source : (27)

\* Conseils d'enfilage des dispositifs de contention

La contention s'applique le matin au lever sur des jambes reposées. Pour enfiler son bas de contention, le patient doit s'asseoir et veiller à avoir les ongles des pieds et des mains bien coupés.

- Introduire la main à l'intérieur du bas et saisir le talon.
- Retourner le bas sur l'envers jusqu'au talon (seul le pied est à l'endroit, le reste du bas de contention est à l'envers)
- Introduire le pied et enfiler le bas de contention jusqu'au talon
- Au niveau des orteils, saisir avec les deux mains la partie double et amenez-la à la cheville.
- Saisir à nouveau la partie en double et remonter petit à petit votre bas jusqu'en haut de la cuisse.
- Tirer sur la pointe pour libérer les orteils.



Figure 14: méthode d'enfilage des bas de contention, source : (25)

\* Les conseils d'entretien des bas de contention

Un bon entretien des dispositifs est important pour préserver son efficacité. Des règles d'hygiène s'imposent pour les garder le plus longtemps possible. Les bas de contention peuvent se laver aussi bien à la main qu'en machine à laver.

⇒ Pour un lavage machine :

- sélectionner le programme délicat
- laver à basse température (entre 30°C et 40°C)
- bannir les assouplissants et les détachants qui pourraient abîmer la maille du produit
- opter pour un essorage faible et mettre les bas de dans un filet de lavage pour les préserver.

⇒ Pour un lavage à la main :

- penser à retourner le bas pour mieux nettoyer les parties au contact de la peau
- nettoyer délicatement à l'eau
- utiliser si possible un produit de lavage spécifique
- essorer par pressage rapide dans une serviette
- ne pas tordre le bas
- faire sécher à plat à température ambiante
- ne jamais exposer à une source de chaleur

#### **II.7.4. Les contre-indications de la contention médicale**

Concernant les contre-indications formelles on peut citer :(22)

- l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec indice de pression systolique (IPS) < 0,6 ;
- la microangiopathie diabétique évoluée (pour une compression > 30 mmHg) ;
- la *phlegmatia cærulea dolens* (phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle) ;
- la thrombose septique ;
- l'intolérance aux fibres utilisées.

Certaines pathologies imposent une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Il s'agit entre autres de :

- l'AOMI avec IPS entre 0,6 et 0,9 ;
- les neuropathies périphériques évoluées ;
- les dermatoses suintantes ou eczématisées ;

**AOMI (Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs)** : c'est le rétrécissement ou l'occlusion d'une artère au niveau de la cuisse ou de la jambe. L'ischémie peut être brutale ou chronique. La compression accentuerait l'insuffisance artérielle. Le niveau de sévérité est jugé sur l'IPS.

**L'IPS** est le rapport des pressions systoliques mesurées entre le bras et la cheville. La valeur normale se situe entre 0,90 et 1,30.

**Les micro-angiopathies diabétiques** : petites lésions vasculaires (artérioles et capillaires).

**La phlébite bleue** : survenue souvent brutale, douleur très intense, œdème de teinte cyanosée (bleuâtre) avec peau froide, état général altéré pouvant aller jusqu'à la gangrène ou la mort.

# Partie 3

### **III. L'iatrogénie médicamenteuse et rôle du pharmacien d'officine dans la prévention**

---

Les médicaments sont efficaces contre certaines maladies, mais leur usage n'est pas anodin. Qu'ils soient pris seuls ou en association, ils peuvent avoir des effets indésirables plus ou moins graves sur l'état de santé de la personne. C'est ce que l'on désigne par iatrogénie médicamenteuse. Elle peut s'exprimer diverses manières et de complexité variables en fonction de la molécule administrée et des prédispositions du patient. D'après le site d'information grand public du Ministère de la Santé et de la Prévention, le thème iatrogénie se définit comme un ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention médicale ou de recours aux soins ou d'utilisation d'un produit de santé. Comme exemple palpable, nous avons choisi de nous référer à une étude pilotée dans le cadre d'une thèse d'exercice de médecine en 2013(28). Celle-ci évoque clairement l'effraction vasculaire par cathéter comme une des principales causes iatrogènes de thrombose. ce genre d'étude peut être considéré comme un outil efficace pour la pratique des professionnels de santé en charge de lutter contre le risque iatrogène.

#### **III.1. Les classes pharmaceutiques susceptibles d'induire un accident thrombotique**

##### **III.1.1. Les traitements hormonaux**

###### **III.1.1.1. Les contraceptifs à base d'oestroprogestatifs**

Comme leur nom l'indique, ces contraceptifs sont constitués par une composante progestative (dérivé de la progestérone) et une composante oestrogénique (dérivée de l'œstrogène). La dose et le type de chacune de ces molécules sont les facteurs déterminants dans la constitution du contraceptif. Ces contraceptifs peuvent se présenter sous la forme d'un comprimé, d'un dispositif transdermique, ou d'un anneau vaginal.

Les oestroprogestatifs, comme tout médicament, présentent des effets indésirables dont la thrombose qui est l'effet le plus souvent rapporté. Ce risque thrombogène lié à la prise d'oestroprogestatif cible principalement les éléments veineux des membres inférieurs. On parle de phlébite.(29)

C'est précisément au niveau hépatique que les dérivés oestrogéniques mènent leur activité pro-thrombotique. Ceci se traduit dans un premier temps par leur accumulation dans les hépatocytes et les cellules endothéliales modifiant ainsi la synthèse des facteurs de coagulation. Ces modifications dépendent de la balance existante entre l'activité de l'œstrogène et celle du progestatif avec pour conséquence, une modification de :

- la capacité de synthèse des facteurs de coagulation
- une anomalie du métabolisme glucido-lipidique
- une augmentation des taux de certains facteurs pro-coagulants (fibrinogène, VII, X et particulièrement les facteurs II et VIII), une légère diminution du taux de facteur V.

Notons que la variation du taux de facteur II observée pour les pilules de 2ème génération est très proche de celle observée pour les pilules de 3ème génération. Une diminution des taux d'inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, et particulièrement la protéine S et le TFPI) est également notée. Une plus grande diminution est observée avec la 3ème génération qui implique les molécules comme la drospirénone et l'acétate de cyprotérone.

L'augmentation du taux de facteurs pro-coagulants et la diminution du taux d'inhibiteurs de la coagulation provoquent une résistance acquise à la protéine C, menant à une augmentation de la génération de facteur IIa. Il existe une corrélation négative entre taux de protéine S, taux de TFPI et résistance à la protéine C. Cependant, une légère augmentation de l'activité de la protéine C est observée. Celle-ci est contrebalancée par une augmentation de certains de ses inhibiteurs. L'activité fibrinolytique varie aussi. Une diminution du taux de PAI-1 ainsi qu'une augmentation de l'activité du t-PA et du plasminogène favorisant l'activité fibrinolytique. Sont observées. Cela est partiellement compensé par une augmentation du TAFI.(30)

Les progestatifs de 3ème et 4ème génération ont moins d'activité androgénique (le but étant de diminuer les effets indésirables) et moins d'activité anti-oestrogénique. Ils augmentent donc la biodisponibilité de l'éthinylestradiol (EE). Le « climat oestrogénique » est plus présent (augmentation du taux de SHBG). L'équilibre entre les activités oestrogénique et androgénique s'en trouve modifié entraînant un déséquilibre entre les processus de coagulation et de fibrinolyse ce qui favorise la thrombose. Ces effets sont dose-dépendants mais persistent dans les pilules récentes faiblement dosées. Le risque de thrombose est multifactoriel : il y a une synergie entre les facteurs génétiques et acquis. C'est ce qui explique qu'il y ait un taux de thrombose plus élevé la première année de prise de pilule oestro-progestative.

### **Cas de la pilule Diane 35®**

Diane 35® est un traitement hormonal anti-acnéique et contraceptif à base de cyprotérone à 2 mg et d'éthinylestradiol (EE) à 35 µg. La cyprotérone est un progestatif, ayant une action anti-gonadotrope, une action progestative et une action anti-androgénique particulièrement orientée contre la production de dihydrotestostérone. La cyprotérone est assimilée à un progestatif de 3ème génération et présente un risque de thrombose similaire à celui des pilules de 3e génération. (29) Diane 35® a obtenu l'AMM en France en juillet 1987 dans l'indication : « traitement de l'acné chez la femme » ; celle-ci précisait que « l'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement ». Actuellement, Diane 35® et ses génériques ont l'AMM dans le « traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, ce médicament doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques. Dans la mesure où il a également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres contraceptifs hormonaux ». L'AMM a été modifiée en France, suite à un retrait temporaire du marché, car ce traitement restait fréquemment utilisé chez les jeunes femmes ayant de l'acné et souhaitant une contraception. Cependant, dans d'autres pays d'Europe, Diane 35® reste indiqué en ce qui concerne la contraception. Le motif de ce retrait était un potentiel surrisque de thrombose veineuse chez les femmes traitées par Diane 35®. Ce risque était évalué à 4 fois plus élevé que chez une femme non traitée par cette association de molécules mais qui n'avait aucune autre contraception hormonale.(31) Les effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications sont les mêmes que ceux des autres contraceptifs oestroprogestatifs. La posologie de Diane 35® est de 1 comprimé par jour (délai de 12 heures en cas d'oubli) pendant 21 jours suivi d'une pause de 7 jours. En France, l'acétate du cyprotérone existe seul (Androcur®, pas d'AMM dans la contraception) ou associé à l'EE (Diane 35® et ses génériques). Les génériques de Diane 35® actuellement sur le marché sont : Minerva®, Evepar®. Ce médicament n'est pas remboursé.(31)

### III.1.1.2. Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

La ménopause est un état physiologique caractérisé par un déficit en œstrogènes qui peut être à l'origine de symptômes plus ou moins marqués, nécessitant une prise en charge. Il s'agit principalement de troubles dits climatériques et de l'ostéoporose, effets liés à l'arrêt de la production hormonale ovarienne. Le traitement hormonal substitutif est, en majorité constitué d'œstrogènes de synthèse plus ou moins un progestatif (le progestatif est utile si la femme n'a pas subi d'hystérectomie). Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ont une autorisation d'indication :

- Chez les femmes dont la ménopause entraîne des troubles climatériques qui altèrent la qualité de vie familiale, sociale, professionnelle ;
- Chez les femmes confrontées au problème de la ménopause précoce (avant 40 ans), si la cause le permet et ce, jusqu'à l'âge de la ménopause naturelle (50 ans environ) ;
- Pour prévenir la perte de densité osseuse qui conduit à l'ostéoporose et aux fractures associées.(32)

Selon une étude publiée par Vinogradova Y *et al*, 5795 soit 7.2% de femmes avec MTEV et 21670 soit 5.5% témoins avaient été exposés aux traitements hormonaux substitutifs de la ménopause dans les 90 jours précédents une date index. Il a été constaté une augmentation globale de 43% du risque de MTEV (OR 1.43, IC 1.38-1.48). De plus l'administration par voie orale conférerait un risque supplémentaire estimé à 70% du risque initial tandis que l'administration par voie transdermique n'était pas associée à aucune augmentation du risque.(33)

Concernant le THM oral, les œstrogènes seuls et les associations oestroprogestatives sont susceptibles d'augmenter le risque de thrombose. Pour les associations oestroprogestatives, le risque était moins élevé avec l'œstradiol qu'avec les ECE (Oestrogènes Conjugués Équins) soit une réduction de risque de 17%. Le risque le plus provient de l'association ECE-AMP (Acétate de Medroxyprogestérone) et le risque le moins élevé par l'association estradiol-dydrogestérone soit une réduction de risque de 44%. La voie transdermique (20% des THM) n'entraînait pas de risque supplémentaire de thrombose, que ce soit avec les oestrogènes seuls (80% des traitements) ou en association, à faible ou forte dose, en administration cyclique ou continue.(34) Dans la suite de l'étude, une analyse a été faite sur l'impact direct des différentes formes galéniques de THM sur les facteurs de la coagulation. Ceci a été possible grâce à une étude cas témoins. Elle a mis l'accent sur de nouveaux arguments en faveur d'une probable innocuité de la voie transdermique par mise en avant de la variation des facteurs biologiques de la coagulation. Ainsi, il a été observé que la voie transdermique entraîne une diminution, voire une absence d'activation des facteurs pro-coagulation (↓fibrinogène, ↓PAI-1, ↓FVII-rTF ; absence d'effet sur l'AT, la PS, PC, absence de RPCa acquise) tandis que la voie *per os* favorise l'augmentation et l'activation de ceux-ci (↑ F1+2 de la prothrombine, résistance acquise à la protéine C activée, ↓AT et TPFI). Cette étude comparative n'a pas tenu compte de la progestérone micronisée qui reste la plus utilisée en France. Ceci pourrait faire remettre en cause l'appropriation des résultats sus cités au contexte français. Certaines études disponibles dans la littérature confirment le verdict avec plus de précision. Celles-ci, à travers une méta -analyse, rapportent des éléments qui montrent que la progestérone micronisée n'a aucun impact sur la variation de synthèse des facteurs de coagulation (35).

### III.1.1.3. Les traitements hormonaux dans la PMA

L'apparition d'un accident thrombotique fait partie des effets indésirables connus de la procréation médicalement assistée (PMA). Les accidents thrombotiques au cours de la PMA ont une incidence de 0,1%. Même si leur physiopathologie reste encore inconnue, il semble évident que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), l'autre complication connue de la PMA, soit un des éléments les plus soupçonnés dans l'avènement de ces accidents. En effet, au cours d'un SHSO, se produisent plusieurs variations et désordres biologiques dont :

- la sécrétion du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) connue pour stimuler la coagulation et la perméabilité vasculaire,
- une hyperoestrogénie : l'administration de gonadotrophine au cours de la stimulation ovarienne engendre une augmentation marquée d'œstradiol pouvant être 20 à 50 fois plus élevé que le taux basal.
- une hyperviscosité sanguine par déshydratation intravasculaire qui s'explique par l'importante fuite de liquide du secteur intravasculaire liée à l'augmentation de la sécrétion ovarienne de substance vasoactive mais aussi de la perméabilité des capillaires.

Au moins deux des éléments suscités nous renvoient vers la triade de Virchow ce qui permet de supposer qu'une femme ayant eu un SHSO est probablement plus à risque d'un accident thrombotique. De plus, des cytokines pro-inflammatoires telle l'IL6 interviennent en réponse à l'hyperstimulation caractérisée par une leucocytose et surtout une augmentation de la production des protéines de l'inflammation par le foie. Les événements thrombotiques veineux provoqués par la PMA surviennent préférentiellement au niveau du cou et des membres supérieurs plus précisément dans les veines jugulaires et sous-clavières. Ils représentent ainsi 83,5% des cas étudiés. Par conséquent, la proportion des événements artériels serait d'environ 1 pour 3 événements thrombotiques (36).

### III.1.2. Les chimiothérapies

La chimiothérapie représente une stratégie thérapeutique destinée à détruire des cellules cancéreuses par des mécanismes non spécifiques. Elle est d'une toxicité avérée et non ciblée ce qui explique qu'elle soit source de nombreux effets indésirables, variables en fonction des voies d'administration. La plupart des effets secondaires connus sont aujourd'hui assez bien maîtrisés par des médicaments dits de support. La prévention et le traitement de ces effets indésirables passent par la bonne coopération entre oncologue et autres professionnels de santé (médecin généraliste, pharmacien, infirmier...) mais aussi par la connaissance par le patient des attitudes à avoir en cas de survenue de ces effets(37). Néanmoins certains de ces effets échappent à la vigilance du personnel soignant au vu de leur caractère imprévisible et des symptômes qui peuvent parfois être frustrés.

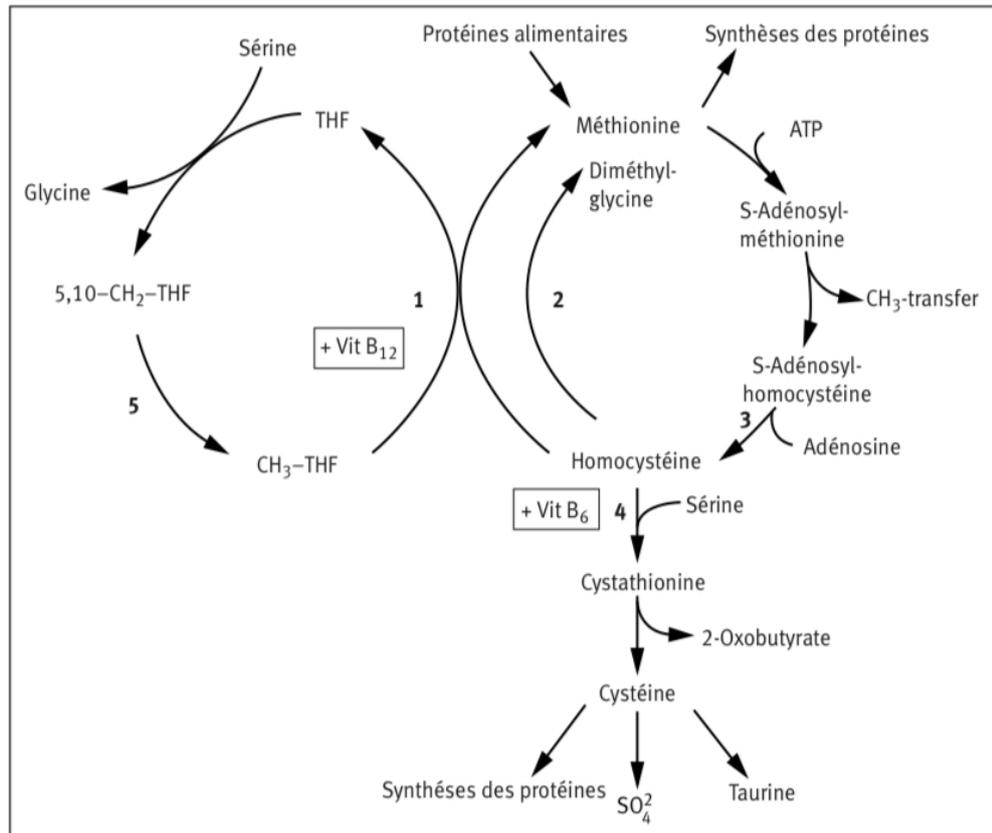
La chimiothérapie est liée à un risque grandement accru de développer une thromboembolie veineuse. Comparé au reste de la population, ce risque est 6,5 fois plus élevé chez les patients qui reçoivent des traitements de chimiothérapie et 4 fois plus élevé chez les autres patients atteints de cancer.

Le risque thrombotique des chimiothérapies est plus présent pour les traitements par voie injectable. En effet, celles-ci imposent une lésion vasculaire ce qui nous renvoie à la théorie de Virchow à partir des éléments de la triade portant son nom. Nous pouvons comprendre qu'en réponse à la mise à nu de l'endothélium vasculaire, les plaquettes vont s'activer pour

empêcher une éventuelle hémorragie. Elles vont adhérer à la surface du vaisseau lésé ; puis s'agréger pour libérer des phospholipides membranaires qui vont faciliter la génération de thrombine (facteur pro-thrombotique).(38)

Nous pouvons citer l'exemple du CISPLASTINE®, une Chimiothérapie de la réserve hospitalière administrée par voie injectable. C'est un agent alkylant utilisé pour ses propriétés immunosuppressives et anti-cancéreuses. Il se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion et qui est principalement indiqué seul ou en association dans la prise en charge des cancers ORL, broncho-pulmonaires, digestifs et uro-génitaux. Le Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP) indique le risque thrombo-embolique parmi les effets indésirables les plus fréquents. (39)

Nous aussi l'exemple du methotrexate, un cytotoxique de la famille des antimétabolites. Il agit par inhibition de la dihydrofolate réductase, qui est l'enzyme indispensable à la synthèse de l'acide folique. L'acide folique ou vitamine B9 est essentielle à la croissance et à la division cellulaire. Le methotrexate pénètre dans la cellule et agit plus précisément au cours de la phase S de la division cellulaire. Il inhibe la production de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. Son activité se maximise surtout au niveau des cellules en phase de prolifération active. Du fait de la polyglutamation du méthotrexate induite par l'enzyme folylpolyglutamylate synthétase (FPGS), la durée de l'effet cytotoxique de la substance active dans la cellule augmente. L'interférence du methotrexate avec le métabolisme des folates entraîne une hyperhomocystéinémie : l'homocystéine est un acide aminé soufré issu de la dégradation de la méthionine. Son métabolisme est inversement proportionnel à celui des vitamines du groupe B. Le risque thrombotique lié à la prise du methotrexate serait une hyperhomocystéinémie acquise par diminution du taux plasmatique de folate(40). De plus, l'augmentation plasmatique du taux d'homocystéine favoriserait une augmentation de sécrétion des facteurs procoagulants avec une baisse d'activité des facteurs anticoagulants d'où une augmentation du risque de formation de thrombus. (41)



- (1) 5-méthyltétrahydrofolate : homocystéine méthyltransférase  
 (2) bétaïne : homocystéine méthyltransférase  
 (3) S-Adénosylhomocystéine hydrolase  
 (4) cystathionine β-synthase  
 (5) 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase

In : Rasmussen K, Moller J. – Total homocysteine measurement in clinical practice. – Ann Clin Biochem 2000 ; 37/5 : p. 628.

Figure 15 : Métabolisme de l'homocystéine, source : (40)

### III.1.3. Les thérapies ciblées

Parmi les thérapies ciblées couramment utilisées en thérapeutique, les anti-angiogéniques sont les plus susceptibles d'être thrombogènes. Le risque de survenue d'événements thromboemboliques chez les patients recevant un traitement anti-angiogénique est devenu une réalité connue à la suite du rapport d'événements thromboemboliques veineux lié à l'utilisation de la thalidomide dans le myélome. (42)

Selon les éléments de l'étude C. Bal *et al*, des événements thromboemboliques retrouvés chez des patients atteints du cancer ont été identifiés chez des patients traités pour d'autres indications du thalidomide et avec les analogues du thalidomide comme le lenalidomide (Revlimid®). Ces accidents thrombotiques sont principalement veineux mais, une augmentation des événements thrombo-emboliques artériels a aussi été associée à la prescription de ces molécules. Comme il s'agit de molécules dont un des effets est d'inhiber l'angiogenèse, la question se pose s'il en est de même avec les autres thérapeutiques anti-angiogéniques. On peut citer le bevacizumab (AVASTIN®), un anticorps ciblant un facteur de croissance vasculaire (le VEGF, protéine impliquée dans la formation de nouveaux vaisseaux au sein de la tumeur et la croissance des cellules du mésothéliome). Ce traitement s'associe à une

chimiothérapie standard de première ligne car il a été démontré que cette association améliore l'espérance de vie des malades.

### **III.1.4. Les anti-inflammatoires**

#### **III.1.4.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens**

Les corticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens sont associés à un risque iatrogène incontestable surtout quand ils sont pris par voie systémique et utilisés sur le long terme. Parmi ces effets indésirables figurent les accidents thrombotiques. Bien que la physiopathologie de ces thromboses cortico-induites ne soit pas bien connue, il n'y a aucune ambiguïté autour de leur existence. Une étude de Higgins *et al*, présente une analyse rétrospective de 15100 adultes atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin, identifiés à partir des bases de données Truven Health MarketScan. Des données de patients qui ont reçu 6 mois de traitement et qui n'avaient pas de thrombose pendant les 6 mois précédant la première corticothérapie ont été analysées suivant un modèle de régression logistique multivarié. Le résultat est le suivant : 325 accidents thrombotiques sont survenus au cours de la période d'étude chez 2,25 % des patients recevant uniquement des corticostéroïdes, chez 0,44 % des patients recevant des biothérapies et chez 2,49 % des patients recevant un traitement combiné (association de corticoïde et de biothérapie). Ceci leur a permis de conclure que, par rapport au traitement avec seulement une biothérapie, la corticothérapie est associée à une augmentation de près de 5 fois du risque d'accident thrombotique.

La thérapie combinée corticostéroïdes/biothérapies était associée au même risque de MTEV que celui des corticostéroïdes seuls. Les corticostéroïdes semblent donc être à l'origine de ces affections thrombotiques et ce risque serait dose-dépendant.

#### **III.1.4.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont définis par opposition aux corticoïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens). Ce sont des médicaments destinés à prévenir ou à contenir les manifestations inflammatoires. Ils ont une action uniquement symptomatique en agissant sur la physiopathologie de l'inflammation, sans agir sur son étiologie qui devra être traitée à part.

Les AINS constituent une classe pharmacothérapeutique hétérogène très utilisée aussi bien en prescription qu'en automédication, dans des syndromes aigus ou des affections chroniques notamment rhumatismales d'où l'importance de tenir compte des risques d'effets indésirables. Les propriétés anti-inflammatoires des AINS résultent de l'inhibition de la biosynthèse des médiateurs de l'inflammation que sont les prostaglandines et des protéinoïdes dérivés de l'acide arachidonique. Ceci est possible grâce à l'inhibition du cycle de production des cyclooxygénases (enzymes impliqués dans la production des marqueurs sus cités). Il existe deux isoformes majeures de la COX : la COX-1 est présente dans de nombreux tissus et la COX-2, elle, est induite par l'inflammation.

Ces deux isoformes jouent un rôle important dans l'homéostasie cardiovasculaire. Le thromboxane A2, synthétisé principalement dans les plaquettes par la COX-1, entraîne l'agrégation plaquettaire, la vasoconstriction et la prolifération des cellules musculaires lisses. La COX-2 permet, dans les cellules endothéliales vasculaires, la synthèse de la prostacycline aux effets vasodilatateurs, anti-thrombotiques, diurétiques, natriurétiques et hypotenseurs. Dans le système vasculaire, un équilibre existe entre thromboxane A2 et prostacycline : toute

modification de cet équilibre par les AINS augmente ainsi le risque vasculaire et cardiaque. L'inhibition de la COX-2 réduit la production endothéliale de prostacycline sans modifier la production plaquettaire de thromboxane A2. Une action sur la COX-2 augmente ainsi le risque vasculaire. La COX-2 exerce des propriétés cardioprotectrices sur le myocarde ischémié (43). Selon les éléments d'une étude menée par Bounhoure *et al*, la prescription d'AINS inhibiteurs de la COX-2 (coxibs) mais aussi des AINS inhibiteurs de la COX-1 (AINS dits « classiques ») s'accompagnait d'une majoration du risque cardiovasculaire en particulier coronarien. Dans 9 essais de durée prolongée d'un coxib *versus placebo*, l'exposition au coxib a été associée à une augmentation de 42 % du risque d'événement cardiovasculaire. Le risque d'IDM a été lui aussi multiplié par 2 en particulier, celui de l'IDM dit sans élévation du segment ST. Les facteurs responsables du risque cardio-vasculaire associé à la prise d'AINS, sélectifs ou non, ne sont pas clairement identifiés. Il est juste clairement défini que les accidents thrombotiques iatrogènes liés à la prise d'AINS sont plutôt de type artériel s'exprimant la plupart du temps sous forme d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. C'est ce qui a conduit au retrait du marché du rofécoxib et la mise sur liste noire de plusieurs AINS non sélectifs dont principalement le diclofénac qui a connu une restriction de prescription notamment pour son administration *per os* et par voie injectable.

### III.1.5. Les anticoagulants

Un traitement anticoagulant est un médicament visant à empêcher la formation d'un caillot sanguin ou thrombus ou à favoriser la dissolution d'un caillot déjà formé. En agissant sur les facteurs de coagulation, ils bloquent la cascade de la coagulation responsable de la formation du thrombus. On distingue deux grandes familles d'anticoagulants : les anticoagulants injectables et les anticoagulants oraux.

#### III.1.5.1. Les anticoagulants injectables

Ils comprennent principalement : (44,45) (46)

- les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

LOVENOX® (enoxaparine),

FRAGMINE® (daltéparine),

INNOHEP® (tinzaparine),

FRAXIPARINE® (nadroparine),

- l'héparine standard ou non fractionnée (HNF) :

CALCIPARINE® (héparine calcique)

HEPARINE CHOAY® (héparine sodique) injectable uniquement en IV

Ces deux premières classes agissent en activant l'anticoagulant physiologique qu'est l'antithrombine. Ces molécules s'administrent par voie sous-cutanée à l'exception de l'héparine sodique. En cas de surdosage, elles ont pour antidote le sulfate de protamine

- des antithrombotiques de synthèse « apparentés » aux héparines.

La seule spécialité disponible en ville est le ARIXTRA® (fondaparinux). C'est un anti-Xa. Le fondaparinux se lie de façon sélective à l'antithrombine. Il potentialise (jusqu'à 300 fois) l'inhibition naturelle du facteur Xa et interrompt ainsi la cascade de la coagulation pour empêcher la formation du caillot.

Les anticoagulants injectables sont utilisés à faible dose pour prévenir un risque de thrombose et à forte dose pour traiter une thrombose avérée (phlébite ou embolie pulmonaire). Ils permettent une action rapide (par exemple lorsqu'une embolie est diagnostiquée) et s'administrent pour une durée déterminée en fonction des molécules.

### III.1.5.2. Les anticoagulants oraux

Ils peuvent être utilisés en prévention (fibrillation auriculaire) ou après la phase aigüe d'un accident thrombotique (phlébite). On distingue deux grandes catégories :

- **Les antivitamines K (AVK) : (45,47)**

Comme leur nom l'indique, les AVK agissent par inhibition de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants. En effet, ils inhibent compétitivement la vitamine K-époxyde réductase et la vitamine K-NADH réductase, responsables de la régénération de la vitamine K à partir de la vitamine K oxydée. Cette particularité les rend très sensibles à l'apport alimentaire en vitamine K, aux variations de l'absorption digestive de cette vitamine qui peut être causée par des troubles du transit ou une prise d'antibiotique, aux interactions médicamenteuses (anti-inflammatoire), à la prise de compléments alimentaires et certaines phytothérapies (millepertuis). Les AVK nécessitent une surveillance très étroite. Celle-ci est assurée par la mesure du « taux de prothrombine » pondéré par un facteur de normalisation dépendant du réactif utilisé pour sa mesure. Il s'exprime sous forme d'un « ratio normalisé international » (INR) qui, en quelque sorte, apprécie le degré de « fluidité » du sang. L'INR d'un sujet normal, non traité, est de 1. Dans la majorité des pathologies, l'objectif est de l'élever entre 2 et 3 en sachant que plus il est élevé, plus le risque de saignement est important. Les contrôles doivent être fréquents après la mise en route du traitement. Dès que l'INR est dans la fourchette thérapeutique, et que le patient est stable, un contrôle mensuel peut suffire sauf en cas de saignement, de changement du traitement associé (introduction d'un antibiotique par exemple) ou de l'apparition d'une pathologie intercurrente. L'INR se calcule suivant la formule suivante :

$$INR = \left( \frac{TP \text{ du Patient}}{\text{valeur moyenne du TP}} \right)^{ISI}$$

\*ISI : Indice de sensibilité international spécifique de la prothrombine utilisé

\*TP : Taux de prothrombine

Les AVK ont deux antidotes :

- le PPSB (initiale des 4 facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, déprimés par les AVK) qui agit très rapidement ;

- la vitamine K qui antagonise leurs effets en quelques heures.

La classe des AVK regroupe 3 médicaments :

**a) fluindione (47,48)**

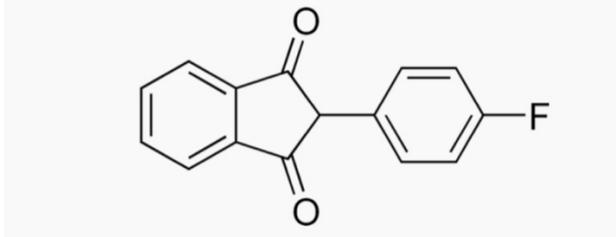


Figure 16 : structure de la fluindione, source : (45)

**Previscan®** 20 mg, comprimés quadri-sécables en boîte de 30

**Indication** : renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione dans : les cardiopathies emboligènes ; prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués ; traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives.

**Posologie** : la dose initiale habituelle est de 20 mg, l'ajustement de la posologie se fait par paliers de 5 mg. Sa longue demi-vie (31 heures) requiert une adaptation posologique relativement fine sur deux ou trois jours, par l'alternance d'un demi-comprimé un jour et d'un quart de comprimé le jour suivant.

Médicament de liste I remboursé à 65%

**Effets indésirables** :

- les accidents hémorragiques et thrombotiques
- Les manifestations immuno-allergiques (œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire)
- les cytopénies par atteinte périphérique ou médullaire (leuconéutropénie voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie),
- une insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique,
- l'augmentation des transaminases (ALAT, ASAT) et des phosphatases alcalines, pouvant s'aggraver d'une hépatite avérée,
- fièvre, hyperéosinophilie, pouvant être isolées et représenter chacune le point de départ d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome).

### b) acénocoumarol (50–52)

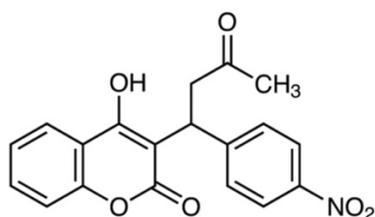


Figure 17: structure de l'acénocoumarol, source : (49)

**Sintrom<sup>®</sup> 4mg** comprimés quadri-sécables en boîte de 30

**Mini-sintrom<sup>®</sup> 1 mg** comprimés non-sécables en boîte de 20

**Indications** : Prévention des complications thrombo-emboliques de cardiopathies emboligènes, des infarctus du myocarde compliqués ; traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.

**Posologie** : la dose initiale de Sintrom<sup>®</sup> ou Mini-Sintrom<sup>®</sup> est comprise entre 2 et 4 mg/jour.

Médicament de liste I remboursé à 65%

#### **Effets indésirables**

- Les accidents hémorragique et thrombotiques
- La calciphylaxie : hypersensibilité se traduisant par une urticaire, des éruptions cutanées, ou encore un prurit ; ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

### c) Warfarine (47,54,55)

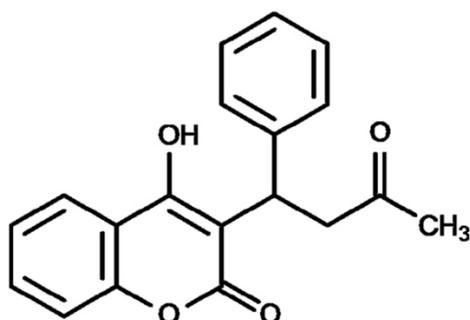


Figure 18: structure de la coumadine, source : (52)

**Coumadine<sup>®</sup> 2mg** comprimés ; Boîte de 20

**Coumadine<sup>®</sup> 5mg** comprimés ; Boîte de 30

Médicament de liste I remboursé à 65%

**Indication** : cardiopathies emboligènes ; prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués ; traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences en relais de l'héparine.

**Posologie** : la dose initiale est généralement de 5 mg ; comme pour les autres AVK, l'adaptation posologique est fonction des résultats biologiques ; la forme à 2 mg permet un ajustement posologique plus facile.

**Effets indésirables** : manifestations immuno-allergiques des acénocoumarol avec éruption cutanées allergiques réversibles après arrêt du traitement ; vascularite ; atteinte hépatiques.

Les AVK médicaments sont très efficaces (réduction de la mortalité de 80% dans l'embolie pulmonaire dont le risque de récurrence est réduit de 50%, réduction de 60 % du risque d'AVC et de 15 % de la mortalité dans la fibrillation auriculaire). En cas de complication hémorragique, leur action peut être neutralisée par l'administration de vitamine K. (34)

Ces médicaments dits à marge thérapeutique étroite ont des effets thérapeutiques très sensibles aux variations de concentration plasmatique. Plusieurs médicaments, compléments alimentaires et aliments, ont cette propriété de diminuer l'effet de certains médicaments en accélérant leur métabolisme. Ce sont des inducteurs enzymatiques. Ils agissent par suractivation des cytochromes P450. Selon les études de Bourguignon *et al.*, les anticoagulants de type AVK sont responsables d'un grand nombre d'hospitalisations pour accident iatrogène. Voici l'exemple de l'interaction entre la rifampicine (un puissant inducteur enzymatique) et l'acénocoumarol chez une patiente de 69 ans. L'interaction pharmacocinétique semble majeure : la rifampicine induit plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 (CYP2C9, 2C19, 1A2 et 3A4). L'isoenzyme CYP2C9 est impliquée de manière importante dans la métabolisation de la warfarine et de l'acénocoumarol. L'induction de ces enzymes conduirait donc à une dégradation accrue des anticoagulants administrés et à une diminution importante de leur activité. Un autre mécanisme pourrait être impliqué : l'induction de la glycoprotéine P par la rifampicine conduisant à une diminution des concentrations de l'anticoagulant. (57)

Un terrain alcoolique chronique peut aussi être à risque thrombotique lorsque le patient est sous AVK. C'est un accident thrombotique par majoration du métabolisme hépatique de l'AVK.

- **Les anticoagulants oraux directs (AOD)**

Initialement appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO), les AOD constituent une classe médicamenteuse assez récente mais surtout très intéressante. L'effet anticoagulant est stable et ne nécessite pas de contrôle régulier contrairement aux AVK. Ce sont des inhibiteurs directs de facteurs de la coagulation. Ils sont généralement prescrits en relais d'un anticoagulant injectable. Ils ont pour rôle de bloquer l'activité enzymatique des facteurs sans influencer sur leur synthèse à la différence des AVK. Les molécules qui composent cette classe sont :

**a) Apixaban (51,58,59)**

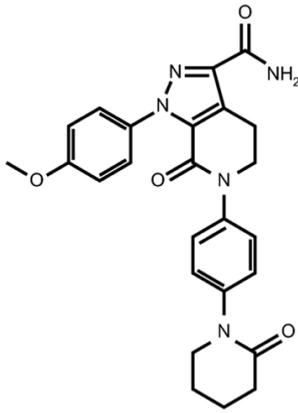


Figure 19: structure de l'apixaban, source : (55)

Il s'agit aussi d'un Inhibiteur direct du facteur Xa.

- **Eliquis® 2,5 mg** comprimés en boîte de 60
- **Eliquis® 5mg** comprimés en boîte de 60

**Indications** : traitement et prévention de la récurrence des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ; prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq 75$  ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique ; prévention des accidents thrombo-emboliques veineux en cas de chirurgie, prothèse de la hanche ou du genou.

**Posologie** : 1 comprimé 2 fois par jour

**Effets indésirables** : ce sont principalement les accidents hémorragiques (contusion, épistaxis et hématome). On peut aussi citer l'anémie et les nausées.

Médicaments de liste I remboursé à 65%

#### b) Rivaroxaban (47,61–64)

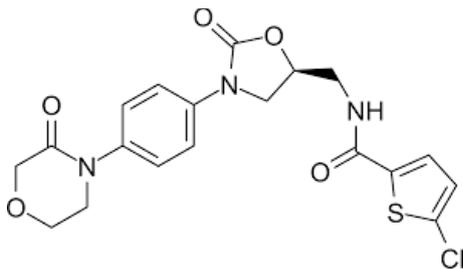


Figure 20: structure de du rivaroxaban, source : (65)

Il s'agit aussi d'un inhibiteur direct du facteur Xa.

**XARELTO® 10 mg**, comprimés en boîte de 30

**Indication** : prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.

**Posologie** : 1 comprimé par jour

**XARELTO® 15 mg**, comprimés en boîte de 28

**Indication** : prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genoux.

**Posologie** : 1 comprimé par jour (traitement préventif)

1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 1 comprimé par jour à partir du 22<sup>e</sup> jour (traitement curatif)

**XARELTO® 20 mg**, comprimés en boîte de 28

**Indications** : Traitement et des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

**Posologie** : 1 comprimé par jour

**XARELTO® 15 mg +20 mg** : c'est un kit d'initiation associant 42 comprimés de 15 mg et 7 comprimés de 7 mg

**Indication** : initiation la prise en charge d'une thrombose veineuse profonde et d'une embolie pulmonaire. Il est uniquement destiné aux patients pour lesquels un changement de dose de 15 mg deux fois par jour à 20 mg une fois par jour est prévu à partir du jour 22.

**Posologie** : J-1 à J-21 : 1 comprimé de 15 mg 2 fois par jour

J-22 à J-28 : 1 seule prise par jour d'un comprimé de 20 mg.

Ce conditionnement correspond aux 4 premières semaines de traitement.

Médicament de liste I remboursé à 65%

**XARELTO® 2,5 mg**, comprimés en boîte de 56

**Indication** : prévention des événements athérombotiques, en association avec l'acide acétylsalicylique, uniquement chez les patients adultes présentant une artériopathie oblitérante sévère des membres inférieurs et ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire.

**Posologie** : 1 comprimé 2 fois par jour en association avec une dose d'anti-agrégant plaquettaire qui peut de l'aspirine (75 ou 100 mg) ou du clopidogrel (75 ou 100 mg).

### c) Dabigatran (47,66–68)

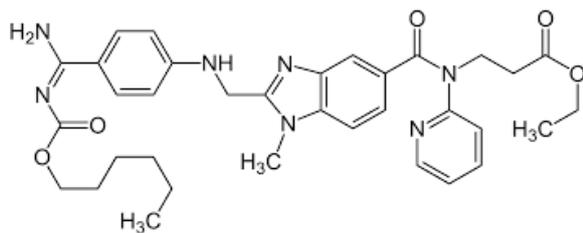


Figure 21: structure du dabigatran, source : (66)

Là, il s'agit d'un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa).

### **PRADAXA® 75 mg**

**Indications** : Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ; traitement des ETEVE et prévention des récurrences d'ETEVE chez les patients pédiatriques à partir du moment où l'enfant est capable d'avaler des aliments mous et jusqu'à moins de 18 ans.

**Posologie** : 2 gélules par jour en une prise (indiqué uniquement dans la prévention des affections TEV post-chirurgie de la hanche ou du genou).

### **PRADAXA® 110 mg gélules en boîte de 10, 30 et 60**

**Indications** : Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et prévention des récurrences d'ETEVE chez les patients pédiatriques à partir du moment où l'enfant est capable d'avaler des aliments mous et jusqu'à moins de 18 ans.

**Posologies** : 2 gélules par jour en une prise (prévention des affections TEV post-chirurgicales)  
1 gélule 2 fois par jour (traitement des thromboses veineuses profondes et de embolies pulmonaires et prévention de leurs récurrences).

### **PRADAXA® 150 mg gélules en boîte de 60 (réserve hospitalière)**

**Indications** : traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et prévention des récurrences d'ETEVE chez les patients pédiatriques à partir du moment où l'enfant est capable d'avaler des aliments mous et jusqu'à moins de 18 ans.

**Posologie** : 1 gélule 2 fois par jour (traitement des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et la prévention de leurs récurrences).

Médicament de liste I remboursé à 65%.

Au cours de l'étude de la pharmacocinétique des AOD, le rôle de la glycoprotéine-P (P-gp) a été identifié comme étant le transporteur membranaire essentiellement impliqué dans leur élimination rénale. En effet, en cas d'induction de la P-gp par certaines molécules médicamenteuses (paclitaxel, enzalutamide, dexaméthasone...), il y a une accélération du délai d'élimination de l'AOD puis une diminution de l'action anticoagulante qui peut favoriser la formation de thrombus.(70)

De plus, certains AOD sont métabolisés par le cytochrome P450 (CYP450) et ses isoenzymes .(71) En cas d'induction de cette enzyme ou de ses isoenzymes 3A4 (CYP3A4)

et 2J9 (CYP2J9), par des composés tels que le rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis, l'anticoagulant perd son effet thérapeutique avec un risque d'accident thrombotique pour le patient.(70)

### **III.1.6. Les antipsychotiques**

Cette classe pharmacologique regroupe des molécules antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. A cette définition, fait exception l'aripiprazole qui est un agoniste partiel D2. Les antipsychotiques sont indiqués dans la prise en charge étiologique d'affections psychotiques. On distingue les antipsychotiques typiques ou conventionnels et les antipsychotiques atypiques ou de 2<sup>e</sup> génération. Ces médicaments sont susceptibles de générer plusieurs effets indésirables dont font partie les effets cardiovasculaire à type de thrombose. Ce risque iatrogène varierait selon le type d'antipsychotique, sa force d'action et la dose administrée.

Selon les éléments de l'étude Parker *et al*, il existe un lien clair entre l'utilisation de traitements antipsychotiques et la survenue d'accidents thrombotiques.(72) Des mécanismes biologiques plausibles ont été énoncés à savoir, une agrégation accrue de plaquettes, des concentrations élevées d'anticorps anticardioline et l'exacerbation de la stase veineuse. Ces mécanismes seraient directement à l'origine des effets indésirables connus des antipsychotiques à savoir :la prise de poids, l'hyperprolactinémie, le syndrome métabolique. De plus la question d'un état d'hypercoagulabilité lié à la prise de ces traitements se pose. Il pourrait être lié à une sécrétion réactionnelle d'anticorps anti-cardioline qui sont des anticorps anti-phospholipides (facteurs pro-thrombotiques) selon Pignon *et al*.(73)

Plusieurs études ont mis l'accent sur des facteurs directement liés aux troubles psychotiques eux même à savoir, la sédentarité, l'obésité, la consommation de tabac, la stase veineuse qui peuvent être des conséquences directes de l'isolement et de l'absence d'activité professionnelle ainsi que des états inflammatoires et lésions vasculaires liés à d'éventuelles automutilations liées aux crises. Tous ces éléments réunis nous renvoient vers la triade de Virchow et permettent de justifier le risque thrombotique lié à la prise d'antipsychotiques.

## **III.2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention**

### **III.2.1. Éducation thérapeutique du patient**

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est une mission du pharmacien qui, aujourd'hui fait partie intégrante des outils de prise en charge du patient. Elle s'adresse principalement aux patients atteints de maladie chronique nécessitant une prise médicamenteuse continue avec ou sans usage de dispositif médical. Cette définition nous permet d'inclure les patients à risque thrombotique comme étant éligible à ce programme afin que le risque iatrogène lié à leur traitement anti-thrombose soit limité au maximum. L'ETP a pour but de les aider à acquérir les compétences nécessaires pour mieux comprendre et gérer leur traitement chronique au quotidien. L'un des principaux objectifs de l'éducation thérapeutique est de rendre le patient autonome et de l'aider à avoir une qualité de vie peu ou pas impactée par la maladie. Elle se destine aussi aux personnes aidantes impliquées dans l'accompagnement des patients.

La dispensation d'une éducation thérapeutique doit répondre à un cahier des charges national et impose au professionnel de santé d'acquérir des compétences *via* une formation d'une durée minimale de 40 heures d'enseignements théoriques et pratiques.

Si nous prenons le cas d'un patient sous antivitamine K et que nous nous référons au protocole d'éducation thérapeutique rédigé par le centre hospitalier de Bagnères de Bigorre, nous pourrions définir les lignes directrices comme suit : (74)

\* Objectif principal

Aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences d'auto-soins et les compétences d'adaptation ainsi que les compétences de sécurité dont ils ont besoin pour gérer leur vie avec le traitement anticoagulant.

\* Objectifs opérationnels

- Trouver les meilleures façons de gérer son traitement au quotidien
- Renforcer son autonomie
- Verbaliser ses émotions par rapport à la maladie
- Expliquer sa maladie et les répercussions sur sa vie
- Faire des liens entre la maladie et le traitement
- Savoir faire face aux situations de crise (saignements, oubli du traitement...)
- Optimiser ses traitements
- Améliorer son observance du traitement
- Adapter ses comportements quotidiens pour prévenir les risques liés au traitement anti coagulant

\* Conditions de participation

Patient adulte et/ou aidant, sous anticoagulants oraux (anti-vitamine K ou AVK ou anti-coagulants oraux directs)

\* Déroulé d'une séance type d'éducation thérapeutique

L'entretien de diagnostic éducatif :

Durée : 45 minutes

Séance individuelle

Effectuée par un membre de l'équipe d'éducation thérapeutique

Objectifs :

- Faire connaître ses besoins
- Déterminer des buts
- Élaboration d'un programme personnalisé d'éducation
- Les ateliers d'éducation thérapeutique :

**Atelier 1 : MON TRAITEMENT AUJOURD'HUI**

Durée : 1 heure

Séance individuelle ou collective

Effectuée par deux membres de l'équipe d'éducation thérapeutique

Objectifs :

- S'exprimer sur sa maladie, sa santé et traitements anticoagulants oraux
- Exprimer ses besoins, ses sentiments relatifs à sa maladie

**Atelier 2** : MA MALADIE ET MON ANTI-COAGULANT

Durée : 2 heures

Séance individuelle ou collective

Effectuée par deux membres de l'équipe d'éducation thérapeutique

Objectifs :

- Établir des liens entre mon traitement, ma maladie, mon mode de vie
- Analyser les informations reçues sur ma maladie, mon traitement

**Atelier 3** : MAITRISER MON TRAITEMENT AVK

Durée : 1 heure

Séance individuelle ou collective

Effectuée par deux membres de l'équipe d'éducation thérapeutique

Objectifs :

- Nommer le médicament,
- Reconnaître sa présentation
- Manipuler le comprimé
- Citer l'indication du traitement
- Savoir gérer un oubli
- Remplir son carnet de suivi (carnet AVK)

**Atelier 4** : INTERPRETER MON INR

Durée : 1 heure

Séance individuelle ou collective

Effectuée par deux membres de l'équipe d'éducation thérapeutique :

Objectifs :

- Citer le moyen de surveillance du traitement
- Repérer la zone cible de l'INR,
- Citer les risques d'un surdosage
- Connaître les manifestations cliniques d'un surdosage

**Atelier 5** : GERER AU QUOTIDIEN MON TRAITEMENT

Durée : 1 heure 30 minutes

Séance individuelle ou collective

Effectuée par deux membres de l'équipe d'éducation thérapeutique

Objectifs :

- Connaître la conduite à tenir en cas de blessure et/ou de traumatisme
- Connaître les interactions médicamenteuses et autres interactions
- Signaler aux professionnels de santé la prise de l'anticoagulant
- Choisir un loisir / une activité adaptée
- Être capable de partir en vacances en tenant compte des exigences du traitement

Atelier de renforcement (optionnel) :

Objectifs à déterminer selon les besoins du patient

Évaluation finale :

Durée : 30 minutes

Séance individuelle

Effectuée par deux membres de l'équipe d'éducation thérapeutique :

Objectif :

- Maîtriser son traitement
- Gérer son traitement au quotidien
- Interpréter son INR pour les AVK

Synthèse éducative :

Durée : 30 minutes

Séance individuelle

Effectuée par un membre de l'équipe d'éducation thérapeutique

Objectif :

- Exprimer ses besoins, se projeter
- Résumer les compétences acquises durant le séjour
- Déterminer les objectifs de changement de comportements et/ou d'apprentissages
- La synthèse réalisée avec le patient est envoyée au médecin traitant et/ou à d'autres professionnels de santé.
- Un document est remis au patient.
- Un questionnaire de satisfaction sur toute l'éducation est remis à la fin du programme.

Public

Adultes 18-55 ans, Personnes de plus de 55 ans, Patients, Aidants (74)

### **III.2.2. Entretiens pharmaceutiques**

Il s'agit d'une action de suivi et d'accompagnement des patients atteints de certaines affections chroniques. La convention pharmaceutique la prévoit pour 3 catégories de patients chroniques à savoir : les patients sous anticoagulants oraux et ceux sous anticancéreux oraux tous à risque thrombotique. Une formation est requise pour réaliser ces entretiens. Selon le type, ils nécessitent une coordination interprofessionnelle entre pharmaciens officinaux et hospitaliers et/ou avec le médecin traitant du patient.

Ces entretiens sont pris en charge par l'Assurance Maladie. Ils sont réservés aux patients sous traitement anticoagulant oral pour une durée supérieure ou égale à 6 mois. Cet accompagnement comprend un entretien d'évaluation et deux entretiens thématiques au cours de l'année d'inclusion. Par la suite, deux entretiens thématiques (notamment sur les effets indésirables) au minimum sont effectués au cours de chacune des années.

### **III.2.3. Bilan partagé de médication**

C'est un entretien de recueil des informations au cours duquel le pharmacien, d'une part, explique au patient l'objectif du bilan partagé de médication et son intérêt dans le cadre de l'amélioration de sa prise en charge en lien avec son médecin traitant et, d'autre part, procède au recensement de l'ensemble des traitements prescrits ou non.

La première année, il consiste à faire :

- L'analyse des traitements prescrits ou non du patient, effectuée à partir de l'ensemble des traitements recensés lors de l'entretien de recueil. Le pharmacien la réalise en dehors de la présence du patient. Il formalise ses conclusions et recommandations qui devront être intégrées dans le Dossier Médical Partagé du patient, dès lors que ce dernier est ouvert et accessible, et transmises au(x) prescripteur(s) en privilégiant la messagerie sécurisée de santé aux fins d'obtenir de ces derniers l'avis sur les recommandations susceptibles d'impacter leurs prescriptions ;
- Un entretien conseil au cours duquel le pharmacien fait part au patient des conclusions de son analyse et de l'échange intervenu avec son ou ses prescripteurs. Le pharmacien délivre au patient les conseils adaptés en termes de prise des traitements et de bon usage des médicaments ; notamment, et l'invite à consulter ses prescripteurs lorsque l'adaptation des traitements est validée par ces derniers.

Les années suivantes, en cas de prescription d'un ou plusieurs nouveaux traitements, le pharmacien procède :

- à l'actualisation de l'analyse initiale
- à l'organisation d'un entretien conseil sur le même mode que celui mis en œuvre la première année
- au suivi de l'observance

En cas de continuité de traitement, le pharmacien procède à au moins deux suivis d'observance.

#### **III.2.4. L'encadrement de l'automédication**

L'automédication se définit comme une prise d'un ou plusieurs médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance et consommés ensemble ou séparément sur initiative propre. Elle présente l'avantage de soigner des symptômes ponctuels liés à une affection bénigne. Mais, cela peut présenter des risques surtout chez des patients polymédiqués et ou souffrants de pathologies complexes impliquant la prise de médicaments parfois à marge thérapeutique étroite élevant ainsi le risque iatrogène. Pour cela, l'automédication du patient chronique et ou polymédiqué, lorsqu'elle n'est pas contre-indiquée doit être accompagnée par l'avis du pharmacien au cours de la délivrance. Celui-ci dans son rôle de professionnel de santé spécialiste du médicament prodiguera les conseils associés en faisant le lien entre sa pathologie et son traitement chronique puis le risque potentiellement couru en cas de mésusage ou d'une simple utilisation du médicament d'automédication. Ce risque varie selon les antécédents du patient, son traitement habituel et les paramètres liés au traitement d'automédication à savoir la posologie, le moment des prises et la durée du traitement.

Si nous prenons le cas d'un patient sous anti-coagulant oral qui s'automédique sous conseil de l'entourage avec un complément alimentaire à base de millepertuis, deux principaux problèmes se posent.

Dans un premier temps il prend un médicament de phytothérapie sans avis médical ou pharmaceutique.

Dans un deuxième temps, le millepertuis probablement suggéré pour son efficacité dans la prise en charge des épisodes dépressifs mineurs, est un puissant inducteur enzymatique.

Ceci veut dire qu'il accélère le métabolisme hépatique des médicaments et donc diminue leur efficacité. Il est pour autant une contre-indication pour tout patient prenant des traitements sensibles tel les anticoagulants et autres médicaments à marge thérapeutique étroite. Il est donc essentiel d'insister au cours des délivrances de traitement chronique sur l'importance de faire encadrer toute automédication par son médecin ou son pharmacien. En fonction de ses antécédents, le patient s'expose à un risque d'accident iatrogène pouvant varier entre thrombose et hémorragie.

### **III.2.5. La pharmacovigilance**

D'après le site grand public du Ministère de la Santé, la pharmacovigilance consiste à recueillir des informations utiles à la surveillance des médicaments, y compris des informations sur les effets indésirables présumés. Ce recueil se fait conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou concernant toute autre forme d'utilisation à savoir le surdosage, le mésusage, l'abus ou les erreurs de prise.

La pharmacovigilance repose sur le signalement de tout effet indésirable avéré ou potentiel par les professionnels de santé et les industriels auprès des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Cela implique la responsabilité de tout professionnel de santé informé et surtout du pharmacien en tant que professionnel du médicament et professionnel de santé de premier recours accessible sans rendez-vous.

En France, nous décomptons 31 centres de pharmacovigilance qui reçoivent et traitent au quotidien les données qui leur sont adressées à l'échelle régionale. Leur mission est particulièrement centrée autour du recueil, de l'exploitation et de l'évaluation de toute information concernant le risque d'effets indésirables. Ils réalisent aussi des études ou des travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments tout en mettant en place des actions nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance, avec des prises de mesures correctives ou préventives. Il existe aujourd'hui un portail dématérialisé de déclaration d'évènement indésirable, directement accessible à partir du site du Ministère de la Santé mais il reste toujours possible pour tout professionnel de santé de faire une déclaration à partir du formulaire papier disponible en téléchargement sur les sites des CRPV en France.

Ainsi, en se référant à la base de données nationales de pharmacovigilance, les données recueillies entre 1985 et 2013 recensent 13 cas de décès par événement thromboembolique veineux rapportés chez des femmes recevant une contraception orale combinée. Dans 12 cas, ces femmes présentaient néanmoins d'autres facteurs de risque. Ces données montrent un nombre de décès par événement thromboembolique veineux inférieur aux données estimées par la pharmaco-épidémiologie. (27) Pour autant, il semble évident que de nombreux accidents thrombotiques chez les femmes en âge de procréer sont liés à la prise d'oestrogostatifs.



## Conclusion

---

La coagulation sanguine est l'un des éléments physiopathologiques les plus complexes et les plus importants pour le maintien de l'homéostasie du corps humain.

La prévention des accidents thrombotiques nécessite une attention particulière surtout lorsqu'ils sont d'origine iatrogène donc évitable. Notre revue de littérature à travers cette thèse nous a permis d'identifier les différentes classes thérapeutiques susceptibles d'être responsables de ces accidents mais surtout des physiopathologies qui en sont à l'origine.

Celles-ci s'expriment sous forme de signes cliniques susceptibles d'alerter les patients, les personnes aidantes et les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge.

L'établissement de plans de suivi et d'adhésion thérapeutique est un outil majeur de prise en charge et d'amélioration de l'observance des patients ce qui permet de réduire la survenue de ces événements iatrogènes.

C'est en cela que le pharmacien se retrouve à une place stratégique dans le système de santé. Il dispose de plusieurs outils d'accompagnement thérapeutique communément appelés nouvelles missions qui sont sans aucun doute des moyens efficaces de prévention en santé pour une minimisation des risques iatrogènes chez les patients.

## Références bibliographiques

---

1. Themes UFO. 6. Le tissu sanguin Le système immunitaire | Medicine Key [Internet]. 2017 [cité 4 août 2023]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/6-le-tissu-sanguin-le-syste-me-immunitaire/>
2. EspaceSoignant.com [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Le tissu sanguin : le sang - Cours soignants. Disponible sur: <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/tissu-sanguin>
3. ESPACE DES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE [Internet]. [cité 4 févr 2024]. ESPACE DES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE. Disponible sur: <https://fmed13.weebly.com/>
4. Facteurs de l'érythropoïèse fer, hème, vitamine .pdf [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: [https://l2bichat2019-2020.weebly.com/uploads/1/1/2/5/112587633/p2\\_ron%C3%A9o\\_2\\_ue6\\_cours\\_2\\_fac-teur\\_de\\_lerythro%C3%AFese.pdf](https://l2bichat2019-2020.weebly.com/uploads/1/1/2/5/112587633/p2_ron%C3%A9o_2_ue6_cours_2_fac-teur_de_lerythro%C3%AFese.pdf)
5. Dj - THROMBOPOIESE & PLAQUETTES.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2022/02/Thrombopoi%C3%A8se-Plaquettes-2021-2022.pdf>
6. Larousse É. circulation sanguine - LAROUSSE [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/circulation\\_sanguine/34108](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/circulation_sanguine/34108)
7. Gal ML, Favro C, Lescure S. Chapitre 3 - Pathologies liées à la thrombose. Hors collection. 2022;5:227-39.
8. Leonhardt G, Diener HC. [Epidemiology and risk factors in stroke]. Ther Umsch. juill 1996;53(7):512-8.
9. Accident ischémique transitoire (AIT) | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/accident-ischemique-transitoire-ait#>
10. Inserm [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Infarctus du myocarde · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infarctus-myocarde/>
11. Bénard É, Lafuma A, Ravaud P. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. La Presse Médicale. 1 mars 2008;34(6):415-9.
12. Coint - Analyse des pratiques de prescription du bilan éti.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03685583/document>
13. ArticleSchved.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/ArticleSchved.pdf>
14. Full Text PDF [Internet]. [cité 16 déc 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00905561/document>
15. Full Text PDF [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.medicinesciences.org/articles/medsci/pdf/2006/10/medsci20062211p985.pdf>
16. Aiach M, Alhenc-Gelas M, Borgel D, Emmerich J, Gandrille S, Picard V. Mutations des protéines de la coagulation et thromboses. Med Sci (Paris). 1 nov 2006;22(11):985-9.
17. Masson E. EM-Consulte. [cité 18 juin 2023]. Accidents thrombotiques favorisés par le thalidomide : deux observations. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/10389/accidents-thrombotiques-favorises-par-le-thalidomi>
18. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 28 août 2024]. Déficit en protéine S - Hématologie et oncologie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professionnel/hematologie-et-oncologie/maladie-thrombotique/deficit-en-protéine-s>
19. Épidémiologie de la thrombose veineuse – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/epidemiologie-de-la-thrombose-veineuse/>

20. Frère C, Farge D. Physiopathologie de la thrombose au cours du cancer : du laboratoire à la clinique. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 1 oct 2021;46(5, Supplement):S7-8.
21. Zuily S, Dufrost V, Wahl D. Thrombose artérielle et veineuse au cours du COVID-19. *Arch Mal Coeur Vaiss Pratique*. oct 2020;2020(291):16-9.
22. 2013 - La compression médicale dans les affections veineu.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche\\_de\\_bon\\_usage\\_-\\_compression\\_medicale\\_dans\\_les\\_affections\\_veineuses\\_chroniques.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_les_affections_veineuses_chroniques.pdf)
23. Qualias [Internet]. [cité 17 août 2024]. Différences entre bas de contention et de compression à Bruxelles. Disponible sur: <https://www.qualias.be/magasin-sante-actualite-blog-paramedical-questions-reponses-belgique/353-bas-contention-compression-differences-pour-quoi-quand-porter-bruxelles.html>
24. Quelles classes de contention pour vos bas ? [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.mes-jambes.com/blog/classes-compression>
25. Les bons gestes santé : utiliser les bas ou collants de compression | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/hauts-de-seine/assure/sante/bons-gestes/quotidien/utiliser-bas-collants-compression>
26. Prescription de Bas de Contention [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.mes-jambes.com/blog/prescription-bas-contention>
27. Mesures pour bas de contention, chaussettes et collants [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.mes-jambes.com/blog/prise-mesures-bas-contention>
28. Armengol G. Thromboses artérielles des membres supérieurs : analyse d'une cohorte de 181 patients. 17 sept 2013;76.
29. synthese\_methodes\_contraceptives\_format2clics.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese\\_methodes\\_contraceptives\\_format2clics.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf)
30. Bouchard et al. - 2013 - Contraception orale et risque vasculaire.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: <http://www.automesure.com/library/pdf/coc-risque-Acad-1.pdf>
31. Résumé des caractéristiques du produit - DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichage-Doc.php?specid=64066269&typedoc=R#>
32. Traitements lors de la ménopause [Internet]. [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/hauts-de-seine/assure/sante/themes/menopause/traitements>
33. Traitement hormonal de la ménopause et risque thromboembolique veineux : une nouvelle étude cas-témoins en faveur de l'innocuité de la voie transdermique. | Portail Vasculaire de la SFMV [Internet]. [cité 28 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.portailvasculaire.fr/traitement-hormonal-de-la-menopause-et-risque-thromboembolique-veineux-une-nouvelle-etude-cas>
34. Traitement hormonal de la ménopause et risque thromboembolique veineux : une nouvelle étude cas-témoins en faveur de l'innocuité de la voie transdermique. | Portail Vasculaire de la SFMV [Internet]. [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.portailvasculaire.fr/traitement-hormonal-de-la-menopause-et-risque-thromboembolique-veineux-une-nouvelle-etude-cas#>
35. Postmenopausal hormone therapy and risk of venous thromboembolism: what about progesterone? 14 nov 2023 [cité 22 nov 2023]; Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.k4810/rr-1>
36. Tribout B, Gencer B. Risque thrombotique sous procréation médicalement assistée.

Rev Med Suisse. 9 févr 2011;281(5):357-60.

37. Gustave Roussy [Internet]. [cité 27 déc 2023]. La chimiothérapie. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/chimiotherapie>
38. Plaquettes et thrombose artérielle – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/plaquettes-et-thrombose-arterielle/>
39. 10 ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62432376&typedoc=R#RcpSecuritePreclinique>
40. 0290F.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.labcerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0290F.pdf>
41. Coutelour - 2000 - Hyperhomocystéinémie et thromboses veineuses profo.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731700/document>
42. Risque thromboembolique des anti-angiogéniques - ScienceDirect [Internet]. [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0398049914003254>
43. Bounhoure JP, Bouvenot G, Montastruc JL. Risques cardiovasculaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez la personne âgée et pour des traitements longs. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1 juin 2015;199(6):949-57.
44. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. FRAXIPARINE (nadroparine calcique): mise à disposition en ville du dosage à 3 800 UI AXa/0,4 mL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21404-fraxiparine-nadroparine-calcique-mise-a-disposition-en-ville-du-dosage-a-3-800-ui-axa-0-4-ml.html>
45. 2015-2e\_Ref\_Cardio\_ch27\_antithrombotique.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.sfcadio.fr/sites/default/files/2019-11/2015-2e\\_Ref\\_Cardio\\_ch27\\_antithrombotique.pdf](https://www.sfcadio.fr/sites/default/files/2019-11/2015-2e_Ref_Cardio_ch27_antithrombotique.pdf)
46. ficheside. Héparines standards non fractionnées - Médicaments [Internet]. Fiches IDE. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.fiches-ide.fr/medicaments/heparines-non-fractionnees-hnf/>
47. Ropars et Mazeas - Association pour le Développement de la CArdiologi.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://ch-douarnenez.bzh/sites/default/files/inline-files/Kalon-52.pdf>
48. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. PREVISCAN 20 mg cp quadriséc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/previscan-20-mg-cp-quadrisecc-13706.html>
49. Fluindione. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fluindione&oldid=208973577>
50. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. SINTROM 4 mg cp quadriséc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/sintrom-4-mg-cp-quadrisecc-15070.html>
51. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK, Van Schie RMF, De Boer A, Maitland-van Der Zee A. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. Brit J Clinical Pharma. avr 2014;77(4):626-41.
52. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. MINI-SINTROM 1 mg cp. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/mini-sintrom-1-mg-cp-11022.html>
53. De Orsi D, Gagliardi L, Turchetto L, Tonelli D. HPLC determination of warfarin and acenocoumarol in raw materials and pharmaceuticals. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. août 1998;17(4-5):891-5.
54. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. COUMADINE 2 mg cp séc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/coumadine-2-mg-cp-sec-4538.html>

55. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. COUMADINE 5 mg cp séc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/coumadine-5-mg-cp-sec-18357.html>
56. ResearchGate [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Figure 4.1: Chemical structure of warfarin molecule. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-warfarin-molecule\\_fig38\\_326901217](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-warfarin-molecule_fig38_326901217)
57. Bourguignon L, Golfier L, Chatillon F, Bontemps H, Brantus JF. Drug interaction between acenocoumarol and rifampicin: case report and pharmacokinetics mechanisms. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1 avr 2006;25(2):105-9.
58. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. ELIQUIS 2,5 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/eliquis-2-5-mg-cp-pellic-107620.html>
59. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. ELIQUIS 5 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/eliquis-5-mg-cp-pellic-124227.html>
60. Search A. Eliquis apixaban a cosa serve? [Internet]. *Torrinomedica*. 2024 [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.torrinomedica.it/farmaci/apixaban/eliquis-apixaban-a-cosa-serve/>
61. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. XARELTO 2,5 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xarelto-2-5-mg-cp-pellic-129812.html>
62. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. XARELTO 10 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xarelto-10-mg-cp-pellic-89247.html>
63. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. XARELTO 15 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xarelto-15-mg-cp-pellic-113988.html>
64. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. XARELTO 20 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xarelto-20-mg-cp-pellic-113989.html>
65. Rivaroxaban. In: *Wikipedia* [Internet]. 2024 [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Rivaroxaban&oldid=1223557097>
66. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. PRADAXA 75 mg gél. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/pradaxa-75-mg-gel-85668.html>
67. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. PRADAXA 110 mg gél. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/pradaxa-110-mg-gel-85671.html>
68. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. PRADAXA 150 mg gél. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/pradaxa-150-mg-gel-109196.html>
69. Dabigatran. In: *Wikipédia* [Internet]. 2023 [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dabigatran&oldid=209197887>
70. Zhang Y, Souverein PC, Gardarsdottir H, Van Den Ham HA, Maitland-van Der Zee A, De Boer A. Risk of major bleeding among users of direct oral anticoagulants combined with interacting drugs: A population-based nested case-control study. *Brit J Clinical Pharma*. juin 2020;86(6):1150-64.
71. Anticoagulants par voie orale : inhibition directe des facteurs de la coagulation (AODs) [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-par-voie-orale-inhibition-directe-des-facteurs-de-la-coagulation-aods>
72. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ*. 21 sept 2010;341:c4245.
73. Pignon B, Attal R. Maladies thrombo-emboliques veineuses et troubles psychiatriques. 1 oct 2022;Vol. XVIII-n° 4-octobre-novembre-décembre 2022.
74. Education Thérapeutique - Patients sous anticoagulants oraux (AVK ou NACO) - OSCARS : Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé [Internet]. [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.oscarsante.org/occitanie/action/detail/7476>

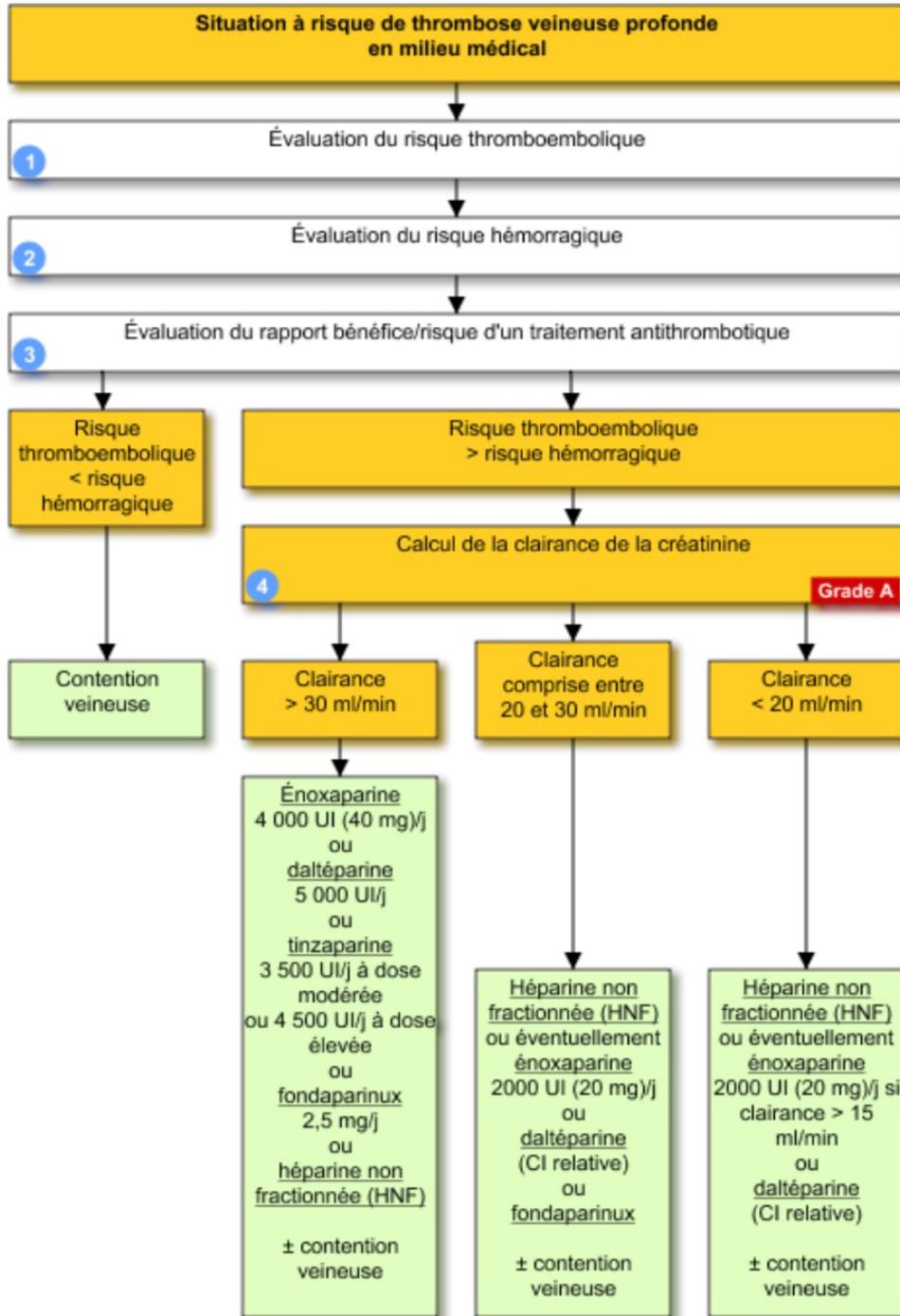
75. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Recommandations Thrombose veineuse profonde : prophylaxie en milieu médical. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/thrombose-veineuse-profonde-prophylaxie-en-milieu-medical-2707.html>
76. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Recommandations Thrombose veineuse profonde : traitement. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/thrombose-veineuse-profonde-traitement-1659.html>
77. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Recommandations AVK (traitement par). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/avk-traitement-par-1511.html>
78. Cespharm - Carnet AVK - Carnet d'information et de suivi du traitement [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/Carnet-AVK-Carnet-d-information-et-de-suivi-du-traitement2>
79. 2009 - Éducation thérapeutique du patient Définition, fin.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_definition\\_finalites\\_-\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf)

## Annexes

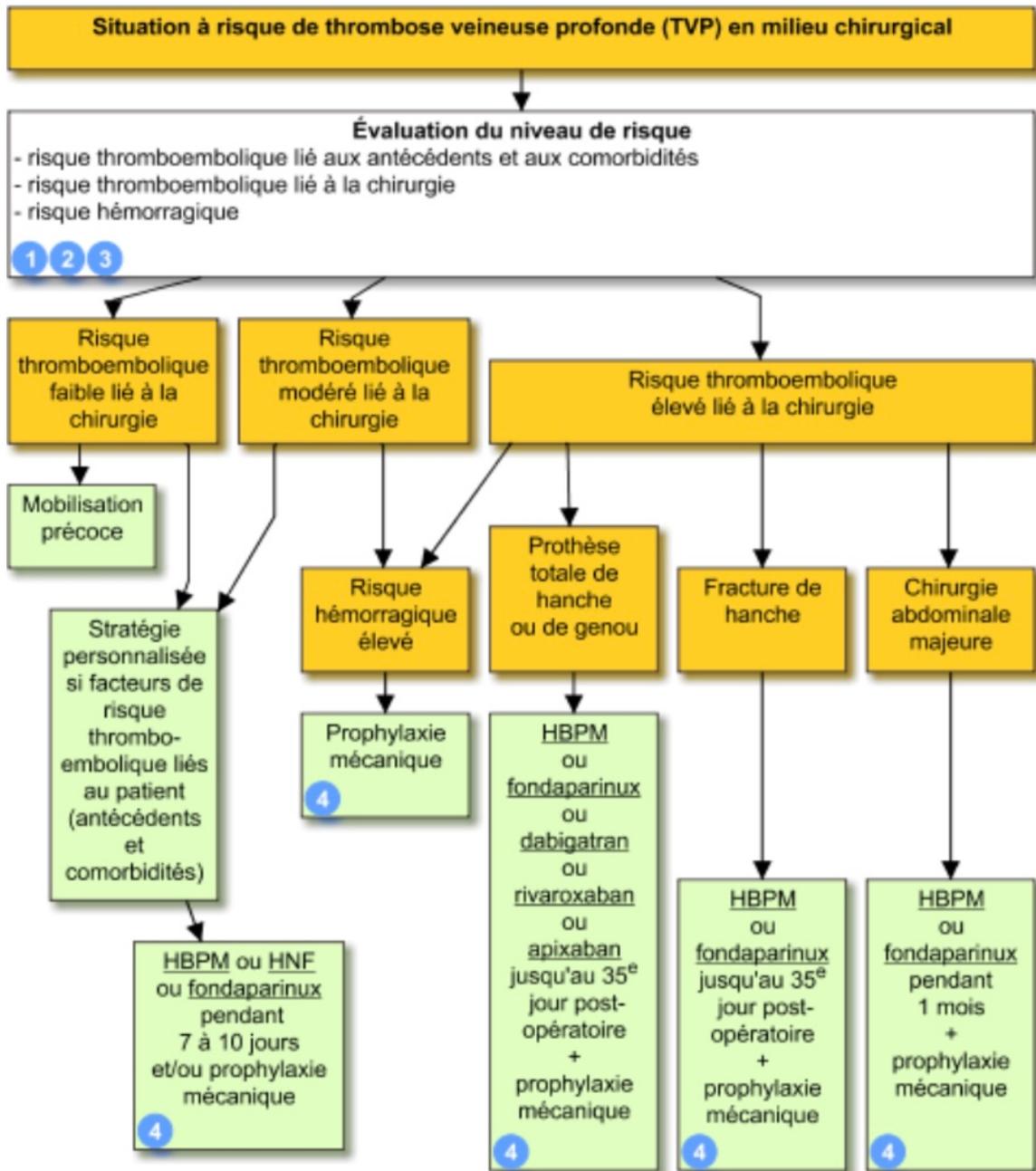
---

Annexe 1. Organigramme présentant la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde en milieu médical(63) .....	76
Annexe 2. Organigramme présentant la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde post-chirurgicale(64).....	77
Annexe 3. Organigramme présentant les conditions de prescription des AVK(65) .....	78
Annexe 4. Carnet de suivi des traitements par AVK(66).....	79
Annexe 5. Place de l’ETP dans la stratégie thérapeutique des patients chroniques(67).....	80
Annexe 6. Points clés indispensables à la mise en place de l’ETP(67).....	81

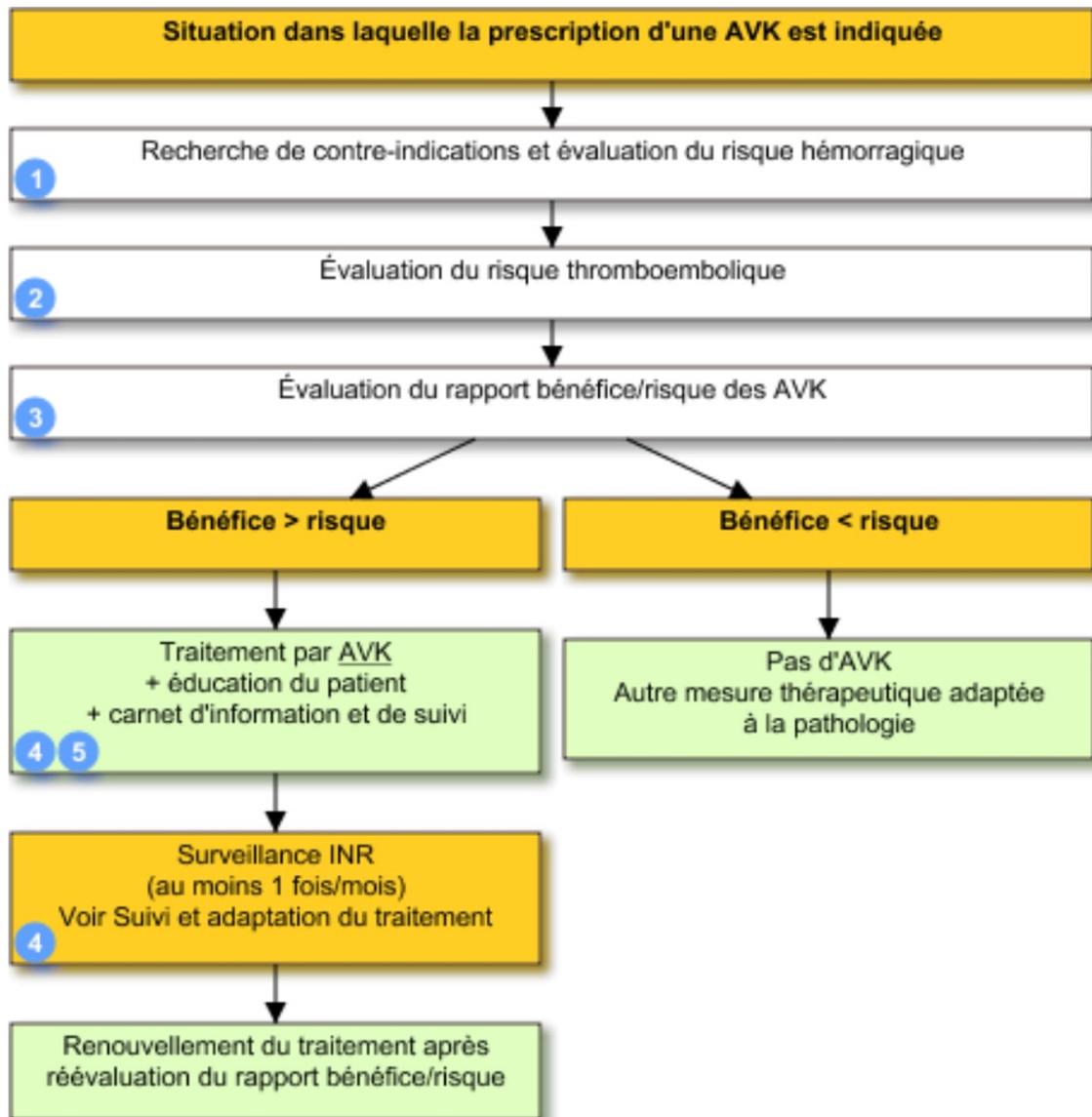
Annexe 1. Organigramme présentant la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde en milieu médical(75)



Annexe 2. Organigramme présentant la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde (TVP) en milieu chirurgical(76)

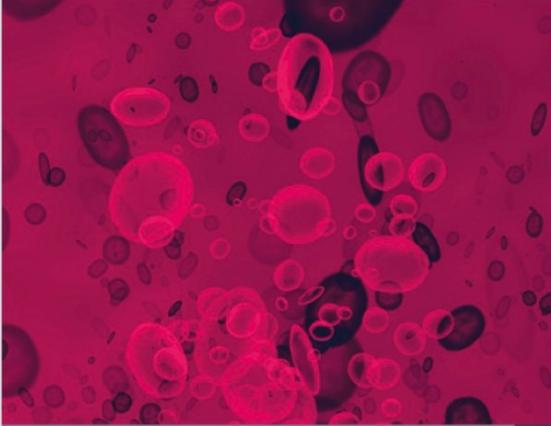


Annexe 3. Organigramme présentant les conditions de prescription des AVK(77)



## Annexe 4. Carnet de suivi des traitements par AVK(78)

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



**Carnet d'information  
et de suivi du traitement**  
Juin 2023

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

Nom, coordonnées (téléphone et adresse e-mail)  
de votre médecin traitant :  
.....

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

➤ **Nom de l'AVK prescrit :** .....

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

➤ **Indication thérapeutique :**  
.....

➤ **Durée prévisible du traitement :** .....

**Votre INR cible est de :** .....

**Il peut varier de :** ..... à .....

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

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

**Ce carnet est destiné à :**

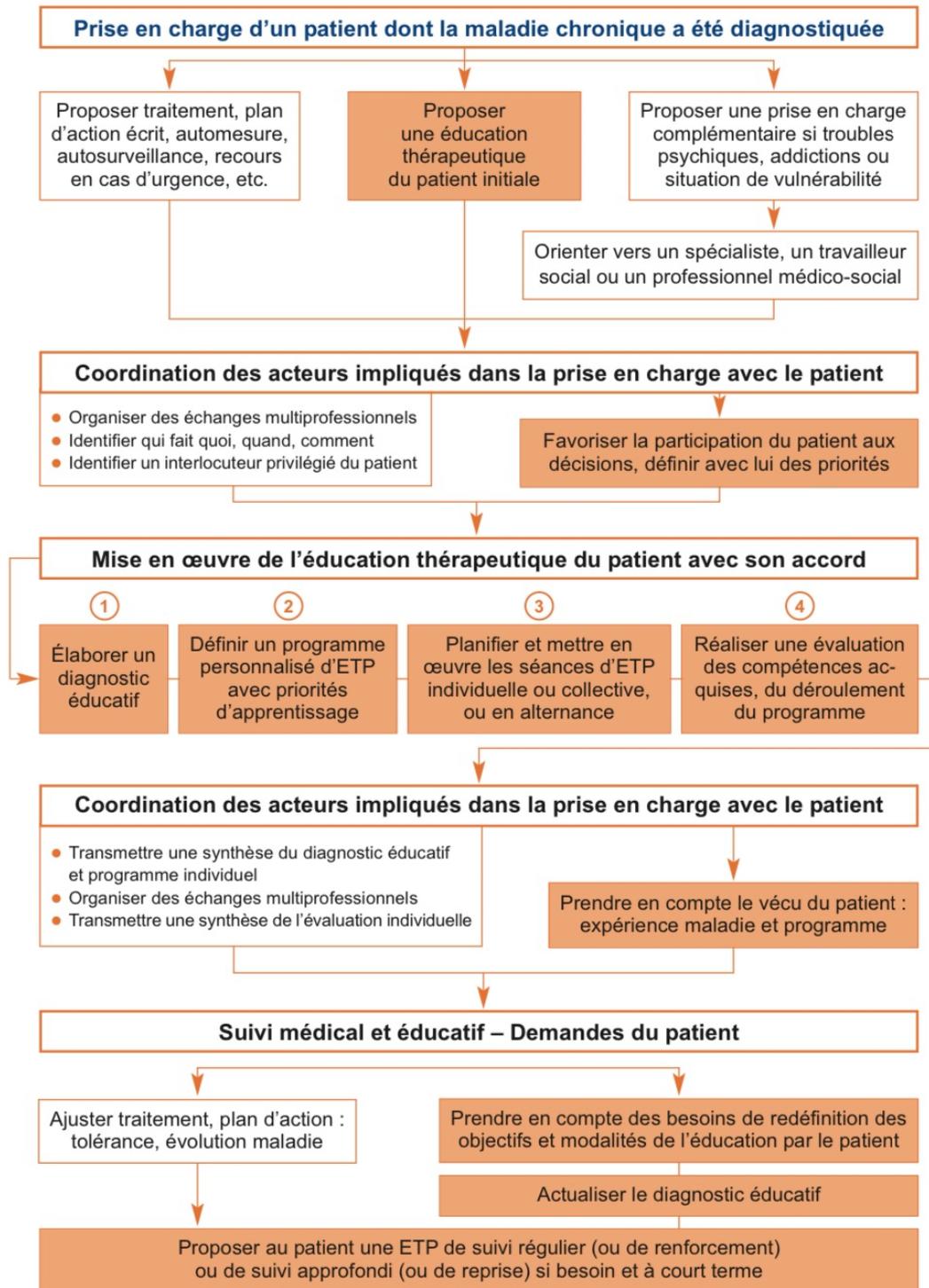
- rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement, notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR) ;
- répondre à des questions pratiques:
  - mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
  - comment le prendre,
  - quels sont les risques,
  - les 7 règles d'or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

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

Cette opération de prévention est réalisée par  
**l'ANSM, la Fédération Française de Cardiologie et le Cespharm.**

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) **1**

Annexe 5. Place de l'ETP dans la stratégie thérapeutique des patients chroniques(75)



## Annexe 6. Points clés indispensables à la mise en place de l'ETP(79)

1

Élaborer un diagnostic éducatif

- Connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition de l'ETP.
- Appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet.
- Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.

2

Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage

- Formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique.
- Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel.
- Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

3

Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelle ou collective ou en alternance

- Sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage.
- Réaliser les séances.

4

Réaliser une évaluation des compétences acquises, du déroulement du programme

- Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive.
- Proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique.

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

## **AFFECTIONS THROMBOTIQUES IATROGENES : REVUE DE LA LITTERATURE SUR QUELQUES CLASSES THERAPEUTIQUES ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION.**

L'iatrogénie est l'une des causes de thrombose les plus évoquées dans la littérature. La thrombose : formation de caillot dans la paroi des vaisseaux, peut être la conséquence d'une prise de médicament ou de procédures invasives. La prévention et ou sa prise en charge sont les seuls éléments qui permettent d'éviter ses complications potentiellement mortelles dont fait partie l'embolie pulmonaire. Celle-ci survient quand le caillot formé se détache et se déplace vers les poumons. Les prises en charge thérapeutiques sont axées autour du traitement anticoagulant et de la compression veineuse. Au cours de cette analyse, nous avons dans un premier temps exploré les principales modifications physiopathologiques des systèmes circulatoire et vasculaire en cas d'accident thrombotique, identifié les différentes classes thérapeutiques potentiellement thrombogènes puis mis l'accent sur les autres facteurs de risque de thrombose. Parmi ceux-ci, nous avons la génétique, l'obésité, la grossesse, la sédentarité et le tabac. Le but de cette thèse est de déterminer la place du pharmacien d'officine dans la prévention et la prise en charge des thromboses iatrogènes. Pour cela nous avons évoqué plusieurs éléments que sont les conseils à la dispensation, l'encadrement de l'automédication mais surtout les nouvelles missions telle que l'éducation thérapeutique, les bilans partagés de médication et les entretiens pharmaceutiques. Ces outils permettent le renfort du dialogue interprofessionnel et replacent le pharmacien d'officine au centre du système de santé pour un meilleur accompagnement des patients.

---

Mots-clés : Thrombose, embolie pulmonaire, circulation sanguine, anticoagulants, bas de contention, éducation thérapeutique du patient,

## **IATROGENIC THROMBOTIC CONDITIONS: REVIEW OF THE LITTERATURE ON SOME THERAPEUTIC CLASSES AND ROLE OF THE COMMUNITY PHARMACIST IN PREVENTION.**

Iatrogenicity is one of the most frequently cited causes of thrombosis in the literature. Thrombosis, i.e. the formation of a clot in the vessel wall, may be caused by medication or invasive procedures. Prevention and/or management are the only ways of avoiding its potentially fatal complications, which include pulmonary embolism. Pulmonary embolism occurs when the clot formed breaks away and travels to the lungs. Treatment focuses on anticoagulant therapy and venous compression. During this analysis, we first explored the main pathophysiological changes in the circulatory and vascular systems in the event of a thrombotic event, identified the various potentially thrombogenic therapeutic classes and then focused on the other risk factors for thrombosis. These include genetics, obesity, fatness, sedentary lifestyle, and smoking. The aim of this thesis is to determine the role of the dispensing pharmacist in the prevention and management of iatrogenic thrombosis. To this end, we have discussed a number of aspects, including dispensing advice, the supervision of self-medication and, above all, new missions such as therapeutic education, shared medication reviews and pharmaceutical interviews. These tools are designed to strengthen interprofessional dialogue and improve the quality of care.

---

Keywords: Thrombosis, pulmonary embolism, blood circulation, anticoagulants, compression stocking, therapeutic patient education



