

Année universitaire 2012-2013

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mary POHU MELIANI

n e le 18 décembre 1986 à Angers (49)

soutenue publiquement le 06 septembre 2013

**Rôle du pharmacien d'officine dans
le suivi du traitement par
antivitamines K**

JURY :

Président :	M. Olivier DUVAL
Directeur :	M. Sébastien FAURE
Membres :	Mme. Armelle LEMOULANT
	M. Alain GUILLEMINOT



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année Universitaire 2012-2013

PROFESSEURS

BENOIT Jean-Pierre
BOUET Gilles
BOURY Franck
CALENDA Alphonse
DUVAL Olivier
FOUSSARD Françoise
JARDEL Alain
MAHAZA Chetaou
MARCHAIS Véronique
MAURAS Geneviève
MAURAS Yves
PASSIRANI Catherine
RICHOMME Pascal
ROBERT Raymond
SAULNIER Patrick
SERAPHIN Denis
VENIER Marie-Claire

Disciplines

Pharmacotechnie
Chimie Physique Générale et Minérale
Biophysique
Biologie Moléculaire - Biotechnologie
Chimie Thérapeutique
Biochimie Générale et Clinique
Physiologie
Bactériologie - Virologie
Bactériologie et Virologie
Biologie Cellulaire
Toxicologie
Chimie générale – Chimie analytique
Pharmacognosie
Parasitologie et Mycologie médicale
Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
Chimie Organique
Pharmacotechnie

MAITRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique
BASTIAT Guillaume
BAGLIN Isabelle
BATAILLE Nelly
BENOIT Jacqueline
CLÈRE Nicolas
CORVEZ Pol
DERBRE Séverine
DUBREUIL Véronique

Disciplines

Biochimie Générale et Clinique
Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
Pharmaco - Chimie
Biologie Cellulaire et Moléculaire
Pharmacologie et Pharmacocinétique
Pharmacologie
Sémiologie
Pharmacognosie
Chimie Analytique

MAITRES DE CONFÉRENCES

ÉVEILLARD Matthieu

FAURE Sébastien

FLEURY Maxime

GALLAND Françoise

GIRAUD Sandrine

GUILLET David

HELESBEUX Jean-Jacques

JOLIVET Jean-Paul

KHAN Mustayeen

LAGARCE Frédéric

LANDREAU Anne

LARCHER Gérald

LE RAY Anne-Marie

LICZNAR Patricia

MALLET Marie-Sabine

MAROT Agnès

MILTGEN-LANCELOT Caroline

NAIL BILLAUD Sandrine

OGER Jean-Michel

PECH Brigitte

SCHINKOVITZ Andréas

TRICAUD Anne

A.H.U.

SPIESSER-ROBELET Laurence

PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline

ROUX Martine

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)

GENARD Nicole

LECOMTE Stéphane

Disciplines

Bactériologie - Virologie

Pharmacologie Physiologie

Immunologie

Biophysique

Biologie moléculaire et cellulaire

Chimie Analytique

Chimie Organique

Biophysique

Chimie Générale et Minérale

Pharmacotechnie-Biopharmacie

Botanique

Biochimie Générale et Clinique

Valorisation des substances naturelles

Bactériologie - Virologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Parasitologie et Mycologie médicale

Management et gestion des organisations
de santé

Immunologie

Chimie

Pharmacotechnie

Pharmacognosie

Biologie Cellulaire

Disciplines

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

Disciplines

Economie – Gestion

Espagnol

Disciplines

Anglais

Anglais

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Mary POHU MELIANI, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature : Mary POHU MELIANI

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier toutes les personnes qui, au sein de la faculté ou dans le monde professionnel, m'ont apporté leur aide et leur soutien dans la réussite de mes études :

Monsieur Sébastien FAURE,
Directeur de thèse

*Pour m'avoir guidée tout au long de la réalisation de ce travail,
Pour toutes les connaissances et les valeurs que vous savez si bien transmettre à vos étudiants,
Pour votre professionnalisme, votre patience et votre disponibilité.*

Monsieur Olivier DUVAL,
Président de thèse

*Pour me faire l'honneur de présider ce jury,
Pour vos enseignements de qualité délivrés tout au long de ces années.*

Madame Armelle LEMOULANT,
Membre du jury

*Pour m'avoir accueillie très tôt dans votre officine et donné l'envie d'exercer votre métier,
Pour m'avoir formée, avec compétence et disponibilité, et permis de commencer dans les meilleures conditions ma vie professionnelle,
Pour votre patience et votre sympathie.*

Monsieur Alain GUILLEMINOT,
Membre du jury

*Pour me faire l'honneur de juger ce travail,
Pour votre disponibilité.*

Tous les enseignants de la faculté de pharmacie d'Angers

Pour leur compétence et leur disponibilité, qui permettent à leurs étudiants d'acquérir peu à peu le savoir et les compétences nécessaires à l'exercice de notre profession.

Tous les membres des équipes officinales rencontrées lors de mes études,

Pharmacie Jeanneteau à Champigné,
Pharmacie Lemoulant-Talbot à Mazé,
Pharmacie Saint Serge à Angers,
Pharmacie Le Galloudec à Angers

*Pour m'avoir toujours réservé un accueil chaleureux,
Pour m'avoir formée dans les meilleures conditions,
Pour tous les bons moments partagés ensemble.*

Je remercie également tous ceux qui, dans mon entourage, m'ont accompagnée et soutenue depuis toujours dans l'accomplissement de mes études et ma vie personnelle :

Ma maman

*Pour ta gentillesse et ton soutien de tous les instants,
Pour ton soutien moral et matériel tout au long de mes études.*

Mon petit frère, Thony

*Pour notre complicité et les bons moments que nous avons passés ensemble,
Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta vie professionnelle et personnelle.*

Papy et mamie

*Pour votre gentillesse et votre affection,
Pour avoir été présents tout au long de ma vie.*

Ma belle famille

*Pour votre accueil chaleureux et les bons moments passés ensemble,
Merci de m'avoir si bien acceptée au sein de votre famille.*

Mes amis d'enfance et ceux rencontrés à la fac,

*Pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble,
Et pour tous ceux que nous passerons encore.*

Et tous ceux que je ne peux pas citer, mais qui m'ont accompagnée depuis l'enfance jusqu'à ce jour important de ma vie et qui ont contribué à ma réussite.

Pour finir, je tiens bien sûr à remercier l'homme exceptionnel qui partage ma vie depuis plus de onze aujourd'hui...

Yassine, mon mari

*Pour ton aide, ta patience et ton encouragement tout au long de la réalisation de cette thèse,
Pour avoir accepté tant de sacrifices durant ces années d'études,
Pour avoir été là pour moi et m'avoir toujours soutenue dans mes choix personnels et professionnels,
Pour ta présence et ta tendresse qui font mon bonheur au quotidien,
Pour tous les bons moments que nous avons vécus ensemble et tous ceux à venir,
Je souhaite de tout cœur que nous puissions réaliser ensemble tous nos rêves et nos projets,
Je t'aime.*

Et sans oublier :

Adam, le fruit de notre amour

*Pour tous ces moments de tendresse et d'amour que nous partageons chaque jour,
Merci d'illuminer mes journées avec ton sourire,
Je t'aime.*

Ma plus fidèle accompagnatrice

*Ton papa, ton frère et moi-même t'attendons avec impatience,
On t'aime déjà tant...*

SOMMAIRE

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT	4
REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	8
TABLE DES FIGURES	13
TABLE DES TABLEAUX	15
TABLE DES ANNEXES	16
LEXIQUE	17
INTRODUCTION	20
PARTIE I - LES ANTIVITAMINES K	22
1- Historique	22
2- Présentation des spécialités	22
3- Mécanisme d'action	23
3.1- La vitamine K	23
3.2- Les antivitamines K	25
4- Pharmacocinétique	26
4.1- Effets sur les facteurs de la coagulation vitamines K dépendants	27
4.1.1- Facteurs procoagulants	27
4.1.2- Inhibiteurs de la coagulation	28
5- Indications	28
6- Contre-indications et précautions d'emploi	30
6.1- Contre-indications absolues	30
6.2- Contre-indications relatives	30
6.3- Précautions d'emploi	31
7- Grossesse et allaitement	31
7.1- Grossesse	31
7.2- Allaitement	31
8- Surveillance biologique	32
8.1- Paramètre à surveiller	32
8.2- Valeurs cibles	32
8.3- Stabilité biologique	34
9- Stratégies thérapeutiques	34
9.1- Mise en place du traitement	34
9.2- Périodicité de la surveillance biologique	36
9.3- Attitude à adopter en cas de surdosage	37
9.3.1- Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique	37
9.3.2- Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques non graves	38
9.3.3- Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques graves	38
9.3.3.1- Cas particulier des patients victimes d'un traumatisme	39

9.4- Attitude à adopter en cas de chirurgie	39
9.4.1- Procédures pouvant être réalisées sans arrêt du traitement par AVK	40
9.4.2- Procédures imposant un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé	40
9.4.3- Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique	41
10- Iatrogénie liée aux antivitamines K	41
10.1- Définition	41
10.2- Données actuelles	42
10.2.1- La consommation des antivitamines K en France	42
10.2.2- État des lieux de la iatrogénie liée aux antivitamines K en France	43
10.3- Effets indésirables des antivitamines K	44
10.3.1- Affections vasculaires	44
10.3.2- Affections du système immunitaire : manifestations immuno-allergiques	45
10.3.2.1- Acénocoumarol et warfarine	45
10.3.2.2- Fluindione	45
10.3.3- Affections gastro-intestinales	45
10.3.4- Affections musculo-squelettiques et systémiques	46
10.3.5- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	46
10.3.6- Effets indésirables maternels et fœtaux	46
10.4- Éléments pratiques interférant avec la gestion du traitement par antivitamines K	46
10.4.1- Interactions médicamenteuses	47
10.4.2- Interactions avec les aliments et les « médecines douces »	51
10.4.3- Physiopathologique	52
10.4.3.1- Âge et sexe	52
10.4.3.2- Indice de masse corporel	52
10.4.3.3- Pathologies	52
10.4.4- Génétiques	53
10.4.5- Comportement du patient vis-à-vis de son traitement	54
10.4.6- Pratiques des professionnels de santé	55

PARTIE II - ÉTATS DES LIEUX EN FRANCE ET À L'ÉTRANGER DES MOYENS MIS EN PLACE ET DES PERSPECTIVES DANS LA PRÉVENTION DE LA IATROGÉNIE LIÉE AUX ANTIVITAMINES K

57

1- Participation des organismes acteurs de la santé	57
1.1- Haute Autorité de Santé (HAS)	57
1.2- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)	58
1.2.1- Documents destinés aux professionnels de santé	58
1.2.2- Documents destinés aux patients	59
1.3- Comité d'Éducation Sanitaire et sociale de la Pharmacie française (CESPHARM)	59
2- Le carnet d'information et de suivi du traitement par antivitamines K	60
3- L'autosurveillance	61
3.1- Historique	62
3.2- Présentation des appareils d'automesure de l'INR	62
3.2.1- Description	62
3.2.2- Fonctionnement, exemple du CoaguChek® XS	63
3.2.3- Fréquence des mesures	65
3.3- Commercialisation	65
3.4- Comparaison des appareils d'automesure de l'INR	66
3.5- Tarifs, prise en charge et remboursement	67
3.5.1- À l'étranger	67
3.5.2- En France	68
3.5.2.1- Conditions <i>sine qua non</i> au remboursement de l'automesure chez l'enfant	70
3.6- Fiabilité	71

3.7- Évaluation	73
3.8- Avantages et limites de l'autosurveillance	73
3.8.1- Avantages	73
3.8.2- Limites	74
4- Les logiciels d'aide à la prescription	76
5- Les cliniques d'anticoagulants	77
5.1- Historique	77
5.2- Rôles	77
5.3- Fonctionnement	78
5.4- Évaluation	79
5.5- Avantages et limites des cliniques d'anticoagulants	80
5.5.1- Avantages	80
5.5.2- Limites	80
6- Autres structures et organismes d'aide à la gestion des traitements antivitamines K	81
6.1- Le Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants (CSCTA)	81
6.1.1- Présentation	81
6.1.2- Objectifs	82
6.1.3- Fonctionnement	82
6.2- Le réseau GRANTED (<i>Grenoble Angiological Network for ThromboEmbolic Disease</i>)	83
6.2.1- Présentation	83
6.2.2- Objectifs	83
6.2.3- Rôles	83
6.2.3.1- Éducation thérapeutique des patients sous antivitamines K	83
6.2.3.2- Éducation à l'utilisation des appareils d'automesure	84
6.3- Le Centre de Référence et d'Éducation des Anti-Thrombotiques d'Île-de-France (CREATIF)	85
6.3.1- Présentation	85
6.3.2- Objectifs	85
6.3.3- Rôles	85
6.4- Le site internet « AVKcontrol' »	85
7- L'éducation thérapeutique du patient	86
7.1- Définition	86
7.2- Historique et état des lieux de l'éducation thérapeutique en France	87
7.3- Fonctionnement	88
7.4- Objectifs	89
7.5- Pourquoi une éducation thérapeutique ?	89
7.6- Distinction entre éduquer et informer un patient	90
7.7- Population pouvant bénéficier d'une éducation thérapeutique	90
7.8- Contenu d'un programme d'éducation thérapeutique des patients traités par antivitamines K	91
7.8.1- Ce qu'il faut connaître sur son traitement	91
7.8.2- Ce qu'il faut connaître sur les modalités de surveillance	91
7.8.3- Ce qu'il faut connaître sur la conduite à tenir dans la vie quotidienne	91
7.8.4- Ce qu'il faut savoir	92
7.8.5- Ce qu'il faut connaître sur l'utilisation d'un appareil d'automesure	92
7.9- Évaluation de l'éducation thérapeutique des patients sous antivitamines K	93
7.10- Avantages et limites de l'éducation thérapeutique du patient	94
7.10.1- Avantages	94
7.10.2- Limites	95
8- Le dossier pharmaceutique	96
8.1- Historique et état des lieux du dossier pharmaceutique en France	96
8.2- Objectifs	96
8.3- Rôles du dossier pharmaceutique face à la iatrogénie liée aux antivitamines K	97
9- Exemples de suivi des patients traités par antivitamines K : Canada et Angleterre	99
9.1- Le Canada	99

9.2- L'Angleterre _____	102
10- Les pharmaciens d'officine correspondants _____	103
<i>PARTIE III- LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT SOUS ANTIVITAMINES K À L'OFFICINE _____</i>	<i>106</i>
1- Obstacles aux entretiens pharmaceutiques _____	107
1.1- Environnement et organisation du travail _____	107
1.2- Le patient _____	108
1.3- Le pharmacien _____	108
1.4- Le manque de coordination _____	109
1.5- La recherche inadéquate _____	110
2- Les techniques de communication _____	110
3- Les outils _____	111
3.1- Les outils d'information _____	111
3.2- Les outils d'animation _____	112
4- Élaboration d'un protocole d'entretiens pharmaceutiques pour les patients traités par antivitamines K au long cours _____	112
4.1- Relation entre professionnels de santé _____	112
4.2- Méthode de sélection _____	113
4.3- Méthode de recrutement _____	113
4.4- Méthode d'intervention _____	114
4.4.1- Travail préparatoire _____	114
4.4.2- Durée des entretiens _____	115
4.4.3- Lieu des entretiens _____	116
4.4.4- Niveau d'entretien _____	116
4.5- Recrutement du patient : au comptoir _____	117
4.6- Entretien privé entre le pharmacien et le patient _____	117
4.6.1- Thématiques à aborder au cours de l'entretien _____	117
4.6.1.1- Renseignements généraux sur le patient _____	118
4.6.1.2- Suivi médical du patient _____	118
4.6.1.3- Pathologies chroniques du patient _____	118
4.6.1.4- Suivi biologique _____	118
4.6.1.5- Habitudes de vie du patient _____	118
4.6.1.6- Traitements médicamenteux _____	118
4.6.1.7- Connaissance du traitement _____	119
4.6.1.8- Expériences antérieures du patient avec les médicaments _____	119
4.6.1.9- Conseils diététiques _____	120
4.6.1.10- Autosurveillance de l'INR (si le patient dispose d'un appareil d'automesure de l'INR) _____	120
4.6.2- Organisation de l'entretien _____	120
4.6.2.1- Compréhension des problématiques du patient _____	120
4.6.2.2- Interventions adaptées aux problématiques identifiées et retenues avec le patient _____	122
4.6.2.3- Clôture de l'entretien _____	141
4.7- Méthode de management _____	143
5- Tarification des entretiens pharmaceutiques _____	143
5.1- L'adhésion de l'assuré _____	143
5.2- La déclaration des entretiens _____	144
5.3- Le paiement _____	144
6- Objectifs des entretiens pharmaceutiques _____	145
7- Discussion _____	146
<i>CONCLUSION _____</i>	<i>148</i>
<i>BIBLIOGRAPHIE _____</i>	<i>150</i>

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique de la vitamine K ₁ [13] -----	24
Figure 2 : Cycle de la vitamine K et principe du mode d'action des AVK [17] -----	25
Figure 3 : Structures chimiques de la fluindione, de la warfarine et de l'acénocoumarol [19] [20] [21]-----	26
Figure 4 : Représentation schématique de la corrélation INR - risques thromboemboliques et hémorragiques [26] -----	33
Figure 5 : Arbre décisionnel de prescription du traitement par AVK, d'après Vidal® recos [3]-----	35
Figure 6 : Les différentes étapes des bonnes pratiques d'utilisation du coaguChek® XS -----	63
Figure 7 : Kit coaguChek® XS-----	64
Figure 8 : Insertion de la lancette -----	64
Figure 9 : Réglage de l'autopiqueur-----	64
Figure 10 : Prélèvement sanguin -----	64
Figure 11 : Dépôt du sang sur la bandelette-----	64
Figure 12 : Lecture du résultat -----	64
Figure 13 : Système coaguChek® XS connect [56] -----	64
Figure 14 : Dispositifs coaguChek® XS (à gauche) et INRatio® 2 (à droite)-----	66
Figure 15 : Évaluation de la mesure de l'INR effectuée par automesure (INRcap) et par méthode conventionnelle en laboratoire (INRven) [68] -----	72
Figure 16 : Relation entre les valeurs d'INR obtenues avec le coaguChek® S et une méthode standard en laboratoire [69]-----	72
Figure 17 : Guide d'entretien éducatif sur les AVK [99] -----	93
Figure 18 : Actes pharmaceutiques réalisés lors de la détection d'un risque d'interaction médicamenteuse (IAM) entre un médicament de l'historique du DP du patient et un médicament de la dispensation en cours, un des deux étant un AVK [106] -----	98
Figure 19 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 1 : « Moment de prise du traitement et conduite à tenir en cas d'oubli » -----	124
Figure 20 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 2 : « Surveillance du traitement et carnet de suivi » ---- -----	124
Figure 21 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 3 : « Mesures hygiéno-diététiques » -----	125
Figure 22 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 4 : « Signes de surdosage : hémorragies non graves » - -----	126
Figure 23 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 5 : « Signes de surdosage : hémorragies graves » --	127
Figure 24 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 6 : « Prévenir chaque professionnel de santé » ----	128
Figure 25 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 7 : « Quelques règles autour des médicaments » ---	129
Figure 26 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 8 : « Les déplacements » -----	130

Figure 27 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 9 : « Les protections à prévoir pour limiter les risques de blessures » -----	131
Figure 28 : Cartes « événement » -----	133
Figure 29 : Cartes « solution » -----	139
Figure 30 : Plan de prise du traitement -----	140
Figure 31 : Protocole des entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK à l'officine -----	142

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Forme galénique des antivitamines K commercialisés en France [8] -----	23
Tableau 2 : Demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants -----	26
Tableau 3 : Taux de liaison protéique, demi-vie plasmatique, délai et durée d'action des différents AVK -----	27
Tableau 4 : Indications et durée de traitement recommandés par l'ANSM dans une mise au point du bon usage des médicaments AVK actualisée en juillet 2012 [21] -----	29
Tableau 5 : INR cibles dans la prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec les prothèses valvulaires mécaniques [21] -----	33
Tableau 6 : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible -----	38
Tableau 7 : Comparaison de la proportion des consommateurs d'AVK en 2011 pour chaque tranche d'âge face à la totalité des anticoagulants existant sur le marché français [1] -----	42
Tableau 8 : Interactions médicamenteuses communes à tous les anticoagulants oraux [1]-----	48
Tableau 9 : Interactions médicamenteuses propres aux AVK (warfarine, acénocoumarol et fluindione) [1] -----	49
Tableau 10 : Protocole d'initiation d'un suivi par automesure, comparaison du CoaguChek® et de l'INRatio® --	65
Tableau 11 : Comparaison du CoaguChek® XS et de l'INRatio® 2 -----	66
Tableau 12 : Évaluation de l'observance par l'autoquestionnaire de Morisky adapté par X. Girerd [129]-----	120
Tableau 13 : Concordances entre les cartes "événement" et les cartes "solution" -----	139

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Risque de confusion liée à la forme du comprimé quadrisécable en forme de trèfle de Préviscan [®] avec d'autres médicaments [10] [11] [12] -----	162
Annexe 2 : Interactions entre les AVK et les plantes médicinales [35] -----	163
Annexe 3 : Exemple de 3 écran-types obtenus avec le logiciel CoaguChek [®] XS Connect -----	173
Annexe 4 : Courrier présentant le nouvel acte pharmaceutique aux pharmaciens -----	174
Annexe 5 : Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien à signer par le patient et son pharmacien référent -----	175
Annexe 6 : Guide d'accompagnement des patients sous antivitamine K (AVK) (document conventionnel) ----	177
Annexe 7 : Entretien pharmaceutique AVK, fiche de suivi patients (document conventionnel) -----	183
Annexe 8 : Flyer destiné aux patients -----	193
Annexe 9 : Guide de l'entretien d'initiation -----	195
Annexe 10 : Guide des entretiens de suivi pharmaceutique -----	200
Annexe 11 : Compte-rendu de l'entretien d'initiation -----	204
Annexe 12 : Compte-rendu des entretiens de suivi pharmaceutique -----	215

LEXIQUE

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : Alanine Amino Transférase

ALD : Affection Longue Durée

AM : Assurance Maladie

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARH : Agence Régionale de l'Hospitalisation

ARS : Agence Régionale de Santé

ASAT : Aspartate Amino Transférase

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamine K

CAC : clinique d'anticoagulants

CEPP : Commission d'Évaluation des Produits et Prestations

CESPHARM : Comité d'Éducation Sanitaire et sociale de la Pharmacie française

CCP : concentré de complexes prothrombiques

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

Cp. : comprimé

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPS : Carte de Professionnel de Santé

CREATIF : Centre de Référence et d'Éducation des Anti-Thrombotiques d'Île-de-France

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSCTA : Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DP : Dossier Pharmaceutique

EHPAD : Établissement d'Hébergement de Personnes Âgées Dépendantes

EIG : effet indésirable grave

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques

ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins

EP : embolie pulmonaire

ETP : éducation thérapeutique du patient

FAQS : Fond d'Aide à la Qualité des Soins

FSPF : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France

GEHT : Groupe d'Étude sur l'Hématologie et la Thrombose

GRANTED : *Grenoble Angiological Network for ThromboEmbolic Disease*

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

HTA : hypertension artérielle

IAM : interaction médicamenteuse

IMC : Indice de Masse Corporelle

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

INR : *International Normalized Ratio*

InVS : Institut de Veille Sanitaire

ISI : Index de Sensibilité Internationale

JO : Journal Officiel

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

LSF : Langue des Signes Française

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

NACO : nouveaux anticoagulants oraux

NHS : *National Health Service*

OC : ordonnance collective

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SA : semaine d'aménorrhée

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SFSP : Société Française de Santé Publique

THINRS : *The Home INR Study*

TP : taux de prothrombine

TQ : temps de Quick

TTC : Toutes Taxes Comprises

TVP : thrombose veineuse profonde

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurances Maladies

UNPF : Union Nationale des Pharmacies de France

URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

USPO : Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine

VKORC1 : complexe 1 de la vitamine K époxyde réductase, pour « *vitamin K oxide reductase* »

INTRODUCTION

Les antivitamines K (AVK) sont des médicaments antithrombotiques et plus précisément des anticoagulants actifs par voie orale. Ils sont essentiels à la prise en charge de pathologies thrombotiques courantes (fibrillations auriculaires, valvulopathies, phlébothromboses, etc.) mais le bénéfice de ce traitement est limité par sa marge thérapeutique étroite avec un risque hémorragique lors d'un surdosage et un risque thrombotique en cas de sous-dosage.

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), environ 4 % de la population française affiliée au régime général de la sécurité sociale a perçu au moins un remboursement pour une prescription de traitement anticoagulant. Parmi ces bénéficiaires, 1,1 million se sont vu prescrire des AVK au long cours. La consommation des anticoagulants ne cesse d'augmenter depuis 10 ans, avec un nombre de boîtes d'AVK vendues ayant presque doublé, passant de 7,5 à 13,8 millions [1]. L'allongement de l'espérance de vie et la grande fréquence des troubles du rythme chez les sujets âgés suggèrent une augmentation régulière de ces données dans le temps.

En dépit de cette utilisation à grande échelle et ce depuis de très nombreuses années, le traitement par AVK demeure la première cause de iatrogénie médicamenteuse en France [2]. Les complications hémorragiques sont responsables, à elles seules, de 17 000 hospitalisations et de plus de 5 000 décès chaque année [1] [3]. C'est pour cette raison que l'ANSM a retenu ce problème de santé publique comme thème d'action prioritaire de son comité de la iatrogénie médicamenteuse. Depuis 1998, des recommandations ont été réalisées et actualisées par l'ANSM précisant que la maîtrise des informations par les professionnels de santé comme par les patients est nécessaire [2]. Pour cela divers outils existent. L'information et la formation des pharmaciens, médecins et biologistes sont les premiers points. Une implication des patients, au minimum par la tenue d'un carnet d'information et de suivi, s'avère indispensable. Par ailleurs, des dispositifs leur permettent aujourd'hui de mesurer à domicile leur *International Normalized Ratio* (INR) sur sang capillaire. D'ailleurs, l'intérêt de l'automesure ou de l'autocontrôle des traitements AVK par les patients est aujourd'hui largement documenté dans la littérature. Enfin, des cliniques

d'anticoagulants (CAC) commencent à faire leur apparition en France. Néanmoins, tous ces éléments pris individuellement ont un impact très faible et toujours limité dans le temps. L'évolution vers une prise en charge pluridisciplinaire des patients sous AVK restent ainsi nécessaires à ce jour.

La nouvelle convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine, signée le 4 avril 2012 entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurances Maladies (UNCAM) et l'ensemble des trois syndicats (la FSPF, l'USPO et l'UNPF), comporte de nouvelles missions du pharmacien prévues par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (HPST) [4]. Parmi elles, les officines auraient dû avoir l'opportunité de débiter au 1^{er} janvier 2013 le suivi spécifique des patients sous AVK. Cet accompagnement prévoit un entretien pharmaceutique à l'initiation du traitement ainsi que deux entretiens annuels, dès lors que le patient habituel de l'officine a donné son accord. Ces entretiens pharmaceutiques ont pour objectifs de faire le point sur l'observance, de favoriser l'adhésion au traitement et d'éviter les accidents iatrogènes. L'avenant n° 1 à cette convention signé le 10 janvier 2013, permettant d'organiser ces entretiens pharmaceutiques, est paru le 27 juin 2013 au Journal Officiel (JO) [5].

Il sera exposé, au cours de cette thèse, un état des lieux des connaissances actuelles sur les AVK, puis des moyens mis en place et des perspectives, en France et à l'étranger, pour prévenir la iatrogénie liée aux AVK, pour enfin proposer, en dernière partie, des protocoles destinés aux pharmaciens d'officine qui aborderont différents thèmes sur la prise en charge du suivi des patients sous AVK à l'officine (initiation du traitement, renouvellements, *etc.*).

1- Historique

Après la saignée et les sangsues, les héparines non fractionnées (HNF) et les antivitamines K (AVK) ont été pendant un demi-siècle les seuls traitements antithrombotiques disponibles.

L'origine de la découverte des AVK vient de l'observation aux États-Unis et au Canada, dans les années 1920, d'une épidémie d'hémorragies chez des troupeaux de bétail ayant consommé du trèfle doux (mélilot) moisi renfermant de la bishydroxycoumarine ou dicoumarol, qui s'est avérée avoir une activité AVK [6].

La warfarine est un dérivé de synthèse du dicoumarol. Provoquant des hémorragies chez les rongeurs, elle a d'abord été utilisée comme raticide en 1948 [6]. En 1951, une intoxication volontaire massive par cette molécule, sans conséquences graves pour le sujet intoxiqué, a suggéré la possibilité de son utilisation en thérapeutique.

Les AVK actuellement utilisés sont la warfarine (Coumadine[®]), l'acénocoumarol (Sintrom[®] et Minisintrom[®]) et la fluindione (Préviscan[®]). Le tiocloumarol (Apegmone[®]) et la phénindione (Pindione[®]) ne sont plus commercialisés en France depuis le 29 février 2004 [7].

2- Présentation des spécialités

Les AVK commercialisés en France sous forme orale sont classés en fonction de leur structure chimique. Ce sont les dérivés coumariniques (acénocoumarol et warfarine) et les dérivés de l'indanedione (fluindione) (Tableau 1) [1].

On distingue les AVK à temps de demi-vie courte (acénocoumarol, 8h) et ceux à demi-vie longue (fluindione, 31h ; warfarine, 34 à 35h) [8].

La fluindione est la substance la plus prescrite en France. On parle de « quasi monopole » puisqu'elle représente plus de 80 % des prescriptions actuelles [1]. La France est une exception mondiale étant donné que dans les autres pays c'est la warfarine qui est la plus prescrite. Cette molécule possède en effet trois avantages majeurs [9] :

- elle est l'AVK le mieux évalué puisqu'il est utilisé dans la plupart des essais cliniques de prévention cardiovasculaire ;

- elle a moins d'effets indésirables que la fluindione (Partie I.10.3) ;
- elle induit moins de risques d'erreur de doses puisqu'elle existe sous deux dosages qui sont en plus de couleurs différentes (Tableau 1).

Tableau 1 : Forme galénique des antivitamines K commercialisés en France [8]

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom commercial	Dosage	Présentation	Conditionnement
acénocoumarol	Sintrom®	4 mg	Comprimé (Cp.) blanc quadrisécable	Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées de 10
	Minisintrom®	1 mg	Cp. blanc sécable	Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées
warfarine	Coumadine®	2 mg	Cp. rose sécable	Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées
	Coumadine®	5 mg	Cp. blanc sécable	Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées
fluindione	Préviscan®	20 mg	Cp. crème quadrisécable (légèrement bombé, à cassure cruciforme sur les 2 faces)	Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées prédécoupées de 15 comprimés *

* En accord avec l'ANSM, le laboratoire Merck Serono a mis à disposition depuis le 1^{er} mars 2013 un nouveau conditionnement de Préviscan® en plaquettes prédécoupées permettant l'identification de chaque comprimé grâce à l'inscription au regard de chaque alvéole du blister du nom de la spécialité, de la DCI et du dosage [10]. Ceci a pour objectif de faciliter et sécuriser la distribution des doses pour le patient en réduisant le risque d'erreur ou de confusion avec d'autres spécialités ayant des comprimés de forme similaire (Annexe 1) [10] [11] [12].

3- Mécanisme d'action

La vitamine K et les AVK agissent sur la synthèse de facteurs de la coagulation, modifiant ainsi la coagulation.

3.1- La vitamine K

La vitamine K existe sous deux formes naturelles : la vitamine K₁ (phytoménadione, phylloquinone ou encore phytonadione) retrouvée dans l'alimentation (feuilles de légumes verts (dont les choux, les épinards et les asperges en sont les plus riches), huiles végétales et foie) et la vitamine K₂ (ménaquinone) synthétisée par la flore intestinale.

Seule la vitamine K₁ est utilisée comme médicament pour modifier la synthèse de facteurs de la coagulation (Figure 1). Elle sert pour le traitement et la prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né (Partie I.7.2) ou pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine K (carence d'apport, carence de résorption digestive ou hypoprothrombinémies pouvant être ou non induite par les AVK (Partie I.9.3.3)) [8].

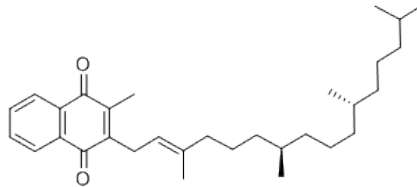


Figure 1 : Structure chimique de la vitamine K₁ [13]

La vitamine K, sous forme réduite, est le cofacteur d'une carboxylase. Elle est nécessaire à la carboxylation post-traductionnelle des résidus glutamates de certaines protéines, dont font partie quatre facteurs procoagulants (II ou prothrombine, VII ou proconvertine, IX ou facteur antihémophilique B et X ou facteur Stuart) et deux inhibiteurs (protéines C et S) [14] [15].

Au cours de cette réaction, la vitamine K est oxydée en forme époxyde inactive. La sous-unité du complexe 1 de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) va alors régénérer la vitamine K sous forme quinone, puis une (des) autre(s) enzyme(s) encore non identifiée(s) va (vont) la recycler sous forme hydroquinone active afin qu'elle puisse continuer à exercer sa fonction de coenzyme (Figure 2) [16].

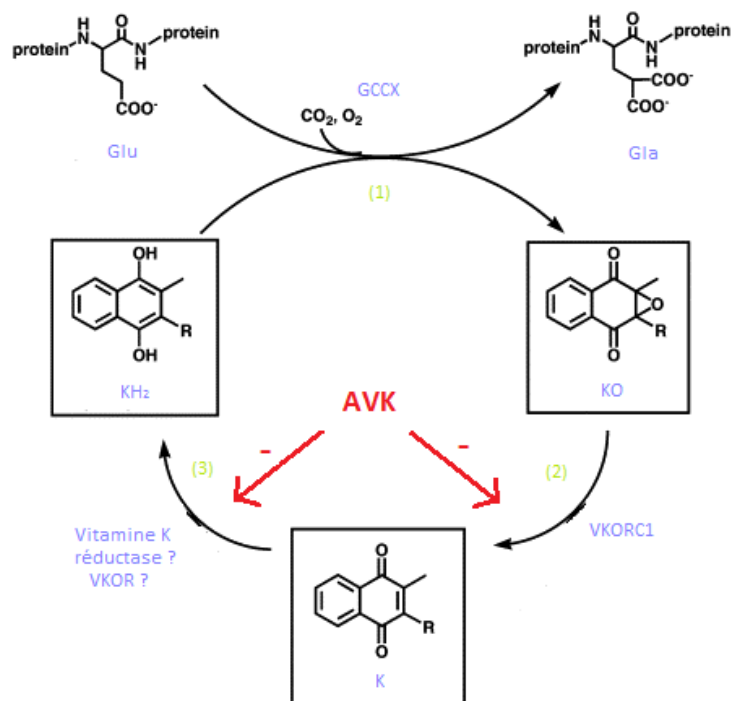


Figure 2 : Cycle de la vitamine K et principe du mode d'action des AVK [17]

Légende :

Forme quinone (K), forme hydroquinone (KH₂), forme époxyde (KO), facteurs vitamine K dépendants sous forme immature (Glu), facteurs vitamine K dépendants sous forme mature (Gla), gamma-glutamylcarboxylase (GCCX).

- (1) gamma-carboxylation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants par GCCX avec formation de vitamine K époxyde.
- (2) réduction de la vitamine K époxyde en quinone catalysée par VKORC1 et inhibée par les AVK.
- (3) régénération de la vitamine K quinone en hydroquinone par une (des) enzyme(s) impliquée(s) non identifiée(s) [16] : étape inhibée par les AVK.

3.2- Les antivitamines K

Sous l'action de la carboxylase, les six précurseurs hépatiques inactifs sont transformés par la fixation de groupements carboxyliques en facteurs de la coagulation activables. La gamma-carboxylation leur permet alors, par l'intermédiaire d'ions calcium, de se fixer sur les phospholipides anioniques des membranes plaquettaires et de subir un changement conformationnel responsable de leur activation et de leur activité biologique [15].

De par la similitude de structure chimique avec la vitamine K, les AVK ont un mode d'action commun (Figure 3). Ils entrent en compétition avec la vitamine K au niveau des hépatocytes sur les sites d'activation enzymatique de l'époxyde réductase. Leur activité pharmacologique résulte alors d'une inhibition de l'enzyme bloquant le cycle de la vitamine K et la gamma-carboxylation (Figure 2) [15]. Ainsi, les AVK n'inhibent pas directement les facteurs de coagulation mais conduisent à la disparition des facteurs gamma-carboxylés.

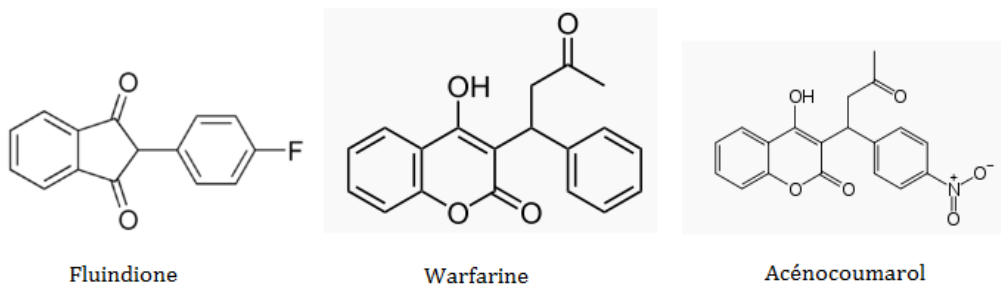


Figure 3 : Structures chimiques de la fluindione, de la warfarine et de l'acénocoumarol [18] [19] [20]

Du fait de ce mécanisme d'action, les AVK nécessitent un délai de deux à cinq jours avant d'être efficaces et ne sont donc pas utilisables seuls en urgence mais en relais d'un autre traitement anticoagulant.

Parmi les facteurs de la coagulation, la prothrombine présente la plus longue demi-vie plasmatique, de l'ordre de 60 heures, ce qui explique la nécessité de faire coïncider au minimum pendant cinq jours le traitement héparinique, directement antithrombotique, et le traitement par AVK (Tableau 2).

Tableau 2 : Demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants

		Temps de demi-vie (heures)
Facteurs procoagulants	Prothrombine (II)	60
	Stuart (X)	40
	Antihémophilique B (IX)	24
	Proconvertine (VII)	6
Facteurs anticoagulants	Protéine C	6
	Protéine S	60

Inversement, les AVK exercent un effet procoagulant en inhibant la synthèse, vitamine K dépendante également, des protéines C et S. La protéine C est un inhibiteur naturel de la coagulation qui agit en activant les facteurs Va et VIIIa. Il est activé par la thrombine et a pour cofacteur la protéine S. Leur activité est quantitativement plus faible que les facteurs procoagulants II, VII, IX et X, d'où un effet global anticoagulant.

Le terme « antivitamine K » est ainsi un abus de langage pouvant prêter à confusion sur le mécanisme d'action de cette classe thérapeutique.

4- Pharmacocinétique

L'absorption des AVK au niveau intestinal est rapide (3 à 6 heures) et importante [8]. La biodisponibilité est excellente du fait de la liposolubilité des molécules.

De façon réversible, ces principes actifs se lient fortement aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine (97 %). Seule la fraction libre circulante, de l'ordre de 3 à 5 %, est active et métabolisable [8].

Les AVK ont un métabolisme hépatique.

Le système enzymatique du cytochrome P450 CYP2C9, catalysant une réaction de mono-oxygénation, est spécifique de l'isomère S de la warfarine [14] [15]. Son isomère R, 5 fois moins actif que l'isomère S, est métabolisé au niveau des CYP1A2, CYP3A4 et CYP2C19 [17].

Comme la warfarine, l'acénocoumarol est un mélange racémique de deux énantiomères R et S. Son isomère R est métabolisé au niveau des CYP2C9, 2C19, 3A4 et 1A2 [17]. Il est plus actif que l'isomère S métabolisé au niveau des CYP2C9, puisque celui-ci a une clairance plus rapide associée à une demi-vie d'élimination de 30 minutes [15].

À ce jour, le métabolisme de la fluindione n'est pas documenté (à noter que cette molécule n'est commercialisée qu'en France [8]), mais l'analogie structurale entre les trois molécules (Figure 3) et certaines interactions médicamenteuses suggèrent que la fluindione pourrait être métabolisée au moins en partie par le CYP2C9 [17].

Leur élimination finale est urinaire sous forme de produit pur ou de métabolites inactifs [8].

4.1- Effets sur les facteurs de la coagulation vitamines K dépendants

4.1.1- Facteurs procoagulants

La demi-vie varie entre les molécules de 8 à 45 heures (Tableau 3) [8]. Après administration d'AVK, les premiers facteurs procoagulants vitamine K dépendants dont l'activité diminue sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, dans l'ordre, le facteur VII, IX, X et II (Tableau 2) [8].

Tableau 3 : Taux de liaison protéique, demi-vie plasmatique, délai et durée d'action des différents AVK

DCI	Nom commercial	Taux de liaison protéique (%)	Demi-vie plasmatique (heures)	Délai d'action (heures)	Durée d'action (jours)
acénocoumarol	Sintrom® Minisintrom®	97	8 - 11	24 - 48	2 - 3
warfarine	Coumadine®	97	35 - 45	36 - 72	3 - 5
fluindione	Préviscan®	95	31	36 - 72	3 - 4

Les données du tableau 3 mettent en évidence les raisons pour lesquelles un traitement par AVK met plusieurs jours à s'équilibrer. En général, l'état d'équilibre est atteint au bout de 5 à 7 demi-vies [3].

L'activité anticoagulante s'installe progressivement et devient maximale au bout de 2 à 4 jours. Elle persiste 2 à 4 jours après l'arrêt de l'acénocoumarol, 3 à 4 jours après l'arrêt de la fluindione et 4 jours après la dernière prise de warfarine [3]. Pour retrouver une coagulation normale, il faut prendre en compte la demi-vie de l'AVK mais aussi le temps mis par l'organisme pour reconstituer un stock de facteurs de coagulation vitamine K dépendants [8].

4.1.2- Inhibiteurs de la coagulation

La concentration de la protéine C s'abaisse rapidement du fait de sa courte demi-vie, ceci pouvant possiblement créer un déséquilibre prothrombotique à l'initiation du traitement avec apparition, dans de rares cas, de nécroses cutanées (plutôt chez les sujets déficitaires en protéine C ou protéine S) [8].

5- Indications

Les AVK sont le plus souvent prescrits au long cours [1] [21]. Ils sont indiqués dans le traitement préventif de la thrombose ou de l'embolie systémique dans les situations à risque suivantes : cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire paroxystique, valvulopathies mitrales rhumatismales, prothèses valvulaires), infarctus du myocarde et syndrome des anticorps antiphospholipides (en cas de thrombose). Ces anticoagulants sont également indiqués dans le traitement curatif des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires (EP) [3]. Des traitements de courte durée (3 à 6 mois) concernent principalement la prévention et le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des EP [21].

La durée du traitement dépend de la pathologie traitée (Tableau 4) [21].

Tableau 4 : Indications et durée de traitement recommandés par l'ANSM dans une mise au point du bon usage des médicaments AVK actualisée en juillet 2012 [21]

Indications	Durée de traitement
<u>Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes</u>	
Troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes <ul style="list-style-type: none"> - < 75 ans avec facteurs de risque (antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, diabète) <i>En l'absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée</i> - > 75 ans après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque 	À long terme
Valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : fibrillation auriculaire ou flutter, antécédent thromboembolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelée en échographie transœsophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme	À long terme
Prothèses valvulaires Prothèses mécaniques Prothèses biologiques	À long terme 3 mois
<u>Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués</u>	
Thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, etc.	Au moins 3 mois (la poursuite du traitement est discutée au cas par cas)
<u>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine</u>	
Contexte clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) :	Minimum 3 mois À moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulations* :
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)	3 mois
MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des anticorps antiphospholipides)	≥ 6 mois, tant que le facteur persiste
MTEV idiopathique	≥ 6 mois

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

6- Contre-indications et précautions d'emploi

De nombreuses contre-indications et précautions d'emploi sont à prendre en compte avec le traitement par AVK.

6.1- Contre-indications absolues

Les contre-indications absolues sont les suivantes [8] [22] :

- hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses excipients ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- association à certains médicaments tels que : acide acétylsalicylique à forte dose, miconazole administré par voie générale ou buccale, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pyrazolés ;
- association au millepertuis ;
- allaitement (pour Préviscan®) ;
- hypersensibilité ou intolérance au gluten (pour Préviscan®).

6.2- Contre-indications relatives

Les contre-indications relatives sont les suivantes [8] [22] :

- lésions organiques susceptibles de saigner ;
- intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale ;
- ulcère gastroduodéal récent ou en évolution ;
- présence de varices œsophagiennes ;
- hypertension artérielle (HTA) non contrôlée ;
- antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique) ;
- insuffisance rénale sévère ;
- grossesse ;
- association avec certains autres médicaments tels que : acide acétylsalicylique à faible dose, AINS non pyrazolés par voie générale, chloramphénicol par voie générale, diflunisal et 5-fluoro-uracile (et, par extrapolation tégafur et capécitabine).

Compte tenu du risque vital des pathologies cardio-vasculaires pour lesquelles sont prescrits les AVK, une appréciation du rapport bénéfice/risque en milieu spécialisé peut parfois faire

passer outre ces contre-indications, comme notamment l'association de médicaments de l'hémostase entre eux.

6.3- Précautions d'emploi

En raison d'une très grande sensibilité au médicament, la posologie doit être adaptée et la surveillance biologique du traitement renforcée [8] [22] :

- chez les sujets âgés de plus de 65 ans (risque hémorragique élevé) ;
- chez l'enfant, dont la prise en charge est réservée aux services spécialisés ;
- en cas d'insuffisance hépatique modérée ;
- en cas d'hypoprotidémie ;
- en cas d'autres maladies associées (en particulier, infection aiguë ou maladie de la coagulation).

7- Grossesse et allaitement

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

7.1- Grossesse

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

Dans certaines indications, comme une prothèse valvulaire cardiaque, la poursuite du traitement par AVK reste indispensable [23].

7.2- Allaitement

La fluindione ne doit pas être utilisée chez la femme allaitante. En effet, la phénindione (non commercialisée en France), molécule de la même famille que la fluindione, passe dans le lait maternel de façon importante. Un épisode de saignement a déjà été signalé chez un enfant allaité au sein par une patiente traitée par phénindione [23].

L'acénocoumarol et la warfarine peuvent être utilisés pendant l'allaitement en raison d'un passage dans le lait négligeable et de l'absence de modification des tests de coagulation chez les enfants allaités. Cependant, les professionnels de santé doivent s'assurer que le nourrisson reçoit bien la supplémentation en vitamine K₁ recommandée lors de tout allaitement maternel exclusif (2 mg par voie orale par semaine) [23].

8- Surveillance biologique

Associée à l'index thérapeutique étroit des AVK, la grande variabilité interindividuelle et intra-individuelle de réponse aux AVK impose une surveillance biologique rapprochée de l'effet anticoagulant obtenu, avec de fréquentes adaptations posologiques.

8.1- Paramètre à surveiller

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

Le TQ explore l'activité globale de trois des quatre facteurs procoagulants vitamine K dépendants : les facteurs II (prothrombine), VII et X.

L'expression du TQ en taux de prothrombine (TP) est affectée par la sensibilité du réactif de laboratoire utilisé, la thromboplastine. La sensibilité de ce réactif s'exprime par l'Index de Sensibilité International (ISI).

Cependant, la trop grande variabilité inter-laboratoire du TP a amené à le remplacer par le calcul de l'INR depuis 2003 [24].

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{temps de quick patient}}{\text{temps de quick témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

L'INR n'a pas d'unité. Il reflète le degré de décoagulation du patient indépendamment de la sensibilité de la thromboplastine et est donc un moyen de standardisation du TQ.

Chez un sujet non traité, l'INR doit être inférieur ou égal à 1,2 [1]. Plus le temps de coagulation s'allonge, plus l'INR augmente.

Recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [25] depuis 1983, l'INR est un progrès important dans la surveillance des AVK, permettant une meilleure reproductibilité inter-laboratoire ainsi qu'une amélioration du rapport bénéfice/risque des traitements AVK.

8.2- Valeurs cibles

La normalisation des tests de surveillance avec l'INR a permis de mettre en évidence une corrélation étroite entre la valeur d'INR obtenue sous AVK et le risque hémorragique d'une part et le risque thromboembolique d'autre part, et donc d'établir un index thérapeutique optimal (Figure 4) [26].

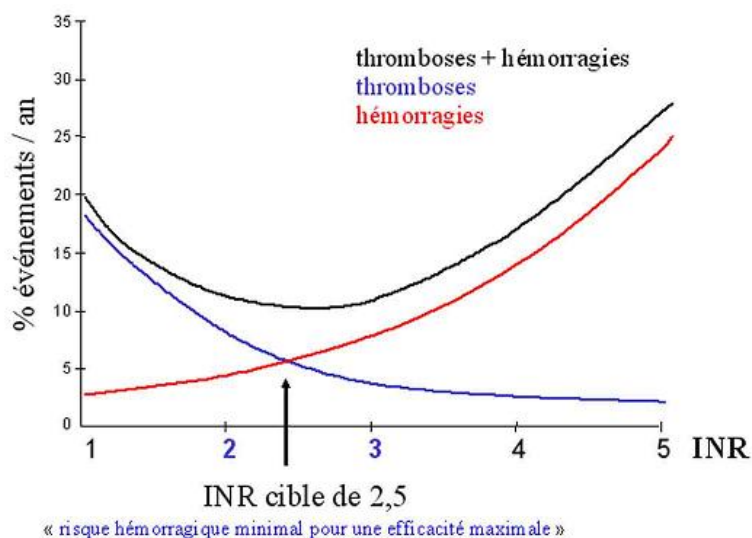


Figure 4: Représentation schématique de la corrélation INR - risques thromboemboliques et hémorragiques [26]

L'INR cible recommandé pour la plupart des indications correspond à un intervalle d'INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5. Cependant, dans l'indication « Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec les prothèses valvulaires mécaniques », l'INR cible dépend du type de prothèses et des caractéristiques du patient (Tableau 5) [21].

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique accru [8].

Tableau 5 : INR cibles dans la prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec les prothèses valvulaires mécaniques [21]

Risque thrombogénique intrinsèque de la prothèse :	Facteurs de risque liés au patient *	
	Aucun	≥ 1
• <u>Faible</u> : prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée	2,5	3
• <u>Élevé</u> : prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille	3,5	4
• <u>Moyenne</u> : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente	3	3,5

* Facteurs de risque liés au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thromboemboliques ; grosse oreillette gauche > 50 mm ; sténose mitrale quelque soit le degré ; fraction d'éjection < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale

8.3- Stabilité biologique

La stabilité de l'INR conditionnerait la survie des patients, notamment chez les patients porteurs de valve mécanique.

En effet, une étude portant sur des patients opérés au CHU de Tours entre décembre 1988 et décembre 2005 pour un remplacement valvulaire [27] a montré que sur 12 patients ayant fait une thrombose de valve, 5 patients (soit 42 %) avaient un INR en dehors de l'intervalle cible. Parmi les 52 patients victimes d'un accident hémorragique, 45 (soit 86 %) avaient lors de leur admission aux urgences un INR en dehors de l'intervalle cible.

D'après les études randomisées les plus récentes, le temps passé dans la zone thérapeutique n'excède jamais plus de 65 %, soit pendant environ 35 % du temps passé sous AVK, le patient est soit trop anticoagulé, courant alors un risque hémorragique, soit pas assez anticoagulé et courant un risque thrombotique [1].

Un lien entre l'instabilité de l'anticoagulation et les complications hémorragiques (niveau de preuve 3) semble exister. Ce lien est d'ailleurs retrouvé dans certaines études qui n'incluent que les patients après la phase d'initiation du traitement [25].

Cependant, il est difficile de conclure du fait de l'absence d'un outil précis et identique à toutes les études pour mesurer la stabilité du traitement (temps passé en zone thérapeutique, déviation standard ou variance de l'INR, pourcentage d'INR dans la zone thérapeutique, nombre d'ajustements de doses nécessaires, *etc.*).

9- Stratégies thérapeutiques

Les modalités d'emploi des AVK sont détaillées ci-dessous.

9.1- Mise en place du traitement

L'arbre décisionnel peut aider le prescripteur à la mise en place du traitement (Figure 5) [3].

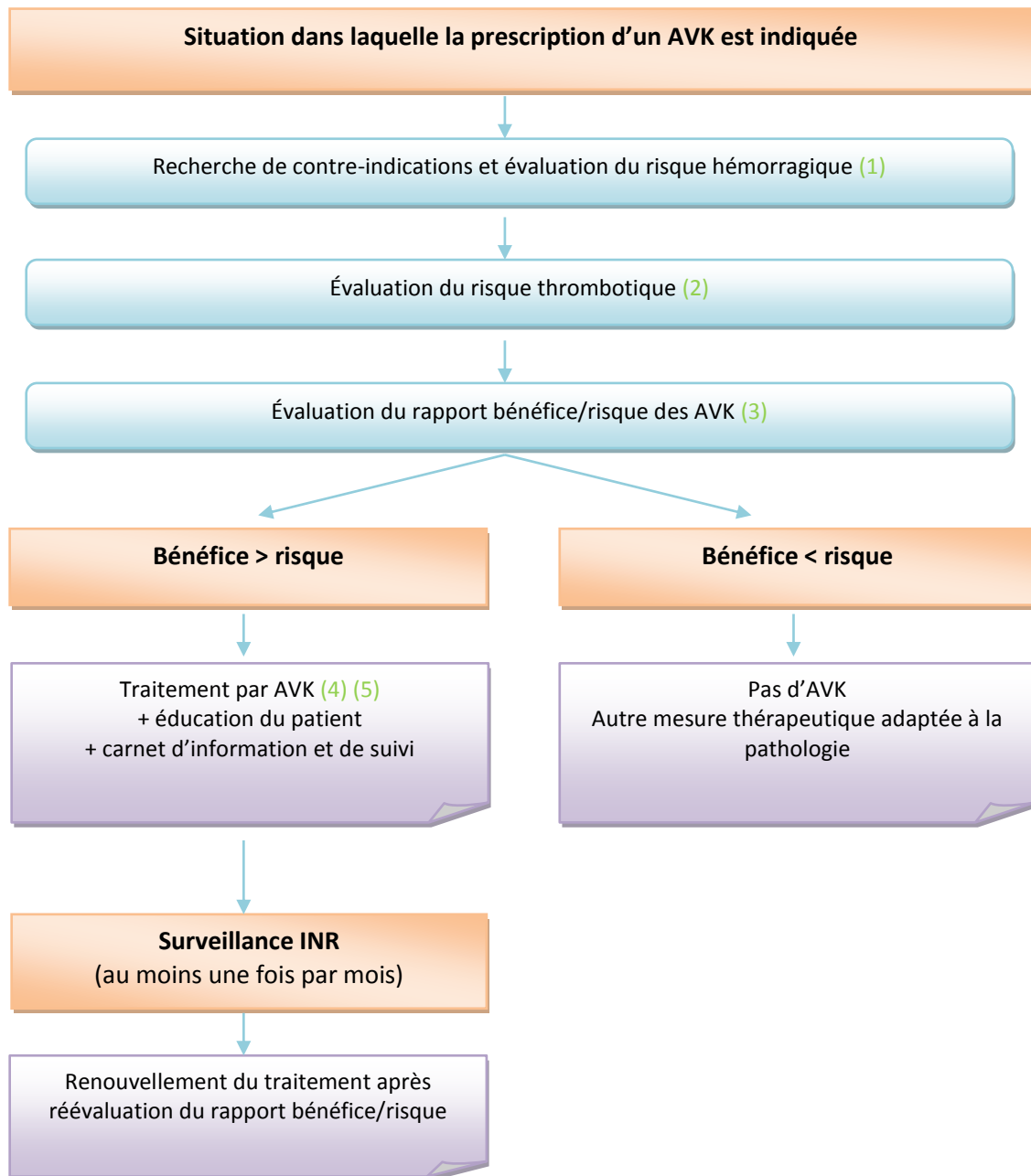


Figure 5 : Arbre décisionnel de prescription du traitement par AVK, d'après Vidal® Recos [3]

(1) Contre-indications :

Outre les contre-indications absolues, le prescripteur se doit de rechercher également les contre-indications relatives chez son patient (Parties I.6.1 et I.6.2).

(2) Évaluation du risque thrombotique :

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

(3) Évaluation du bénéfice/risque :

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

(4) Choix de l'AVK :

Les AVK à demi-vie longue (warfarine et fluindione), qui permettent d'obtenir une anticoagulation plus stable, doivent être préférés à l'acénocoumarol, à demi-vie courte.

(5) Initiation du traitement :

La posologie initiale est de 20 mg pour la fluindione (1 comprimé) et de 6 ou 7 mg pour la warfarine.

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

9.2- Périodicité de la surveillance biologique

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

En début de traitement, il faut chercher la dose d'AVK appropriée à chaque patient puisqu'une même dose ne provoque par le même effet anticoagulant chez tous les patients.

La première mesure de l'INR doit être effectuée dans les 48 heures (pour l'acénocoumarol) à 72 heures (pour la warfarine et la fluindione) après la première prise d'AVK, afin de dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage avant l'obtention de l'équilibre et doit faire réduire la posologie [3] [8].

Le second contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, afin d'apprécier l'efficacité anticoagulante : entre 3 et 6 jours après le premier contrôle [8].

Il est ensuite habituellement recommandé de mesurer l'INR deux fois par semaine, puis une fois par semaine, puis d'espacer à toutes les deux semaines jusqu'à atteindre un espace maximal d'un mois lorsque l'équilibre est atteint [8].

L'état d'équilibre, parfois obtenu qu'après plusieurs semaines, est défini par deux INR consécutifs compris dans les valeurs cibles, soit entre 2 et 3 le plus souvent [16].

Dans certains cas particuliers, la surveillance devra être rapprochée. C'est le cas par exemple des personnes cancéreuses ou encore des patients atteints d'insuffisance rénale sévère hémodialysés [28] [29].

Par ailleurs, l'INR doit être réalisé dans les cas suivants [16] :

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

Cet examen, qui doit parfois être réalisé en urgence, ne nécessite pas d'être à jeun et bien que la mesure de ce paramètre soit standardisée, il est préférable que le patient fasse toujours la mesure dans le même laboratoire [3].

9.3- Attitude à adopter en cas de surdosage

La prise en charge d'un surdosage chez un patient sous AVK doit tenir compte de la demi-vie de la molécule utilisée, de son indication (en particulier en cas de valves mécaniques pour lesquelles une correction trop rapide est redoutée) et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique, comorbidités, *etc.*) [8].

Les mesures correctives doivent être progressives afin d'éviter un accident thrombotique.

9.3.1- Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique

Dans le cadre d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si les contextes médicaux et sociaux le permettent. Le patient doit alors être averti de l'existence des risques hémorragiques à court terme et doit savoir reconnaître les signes d'alerte.

L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel.

Afin de corriger un surdosage par AVK, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande les mesures présentées dans le tableau 6 [30].

Tableau 6 : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	–	–
$4 \leq \text{INR} \leq 6$	<ul style="list-style-type: none"> • saut d'une prise • pas d'apport de vitamine K 	–
$6 \leq \text{INR} \leq 10$	<ul style="list-style-type: none"> • arrêt du traitement par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale 	<ul style="list-style-type: none"> • saut d'une prise • un avis spécialisé est recommandé pour discuter d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> • arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K par voie orale 	<ul style="list-style-type: none"> • un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Dans tous les cas [8] [30] :

- un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain ;
- en cas de persistance d'un INR trop élevé, les recommandations du tableau 6 restent valables et doivent être reconduites ;
- la cause du surdosage par AVK doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie ;
- la surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

9.3.2- Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques non graves

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée, si possible avec un dosage en urgence de l'INR. Il adaptera la surveillance du patient et le traitement en fonction de ce résultat. La recherche de la cause de saignement doit être réalisée [30].

9.3.3- Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques graves

Quel que soit l'INR, une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière. Il s'agit de restaurer une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) dans un délai le plus bref possible, idéalement en quelques minutes [8].

À l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence. La mise en route du traitement ne doit cependant pas attendre le résultat de l'INR s'il ne peut pas être obtenu

rapidement. Les médecins disposent en thérapeutique de la vitamine K₁ (10 mg) en association à des concentrés de complexes prothrombiques (CCP) tels que les spécialités Kaskadil® et Octaplex® commercialisées depuis avril 2008 en France [30]. Ces médicaments sont administrés par voie orale ou intraveineuse lente. La réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP est recommandée [8].

Il faut assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires, *etc.*).

En cas d'INR persistant supérieur à 1,5, un complément de dose de CCP est recommandé. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique est recommandée.

L'administration de vitamine K₁ peut être répétée toutes les 12 heures.

L'administration répétée de vitamine K₁ à de fortes doses peut empêcher la réponse ultérieure aux AVK pendant plusieurs jours. Il est donc nécessaire d'instaurer une héparinothérapie par HNF ou Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) en attendant la fin de ce phénomène de résistance iatrogène. Il est recommandé de réintroduire l'AVK en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

9.3.3.1- Cas particulier des patients victimes d'un traumatisme

Il est recommandé de mesurer l'INR en urgence et d'adopter la même conduite que celle définie pour les hémorragies spontanées, graves ou non graves, suivant la nature du traumatisme.

En cas de traumatisme crânien, sont recommandées :

- l'hospitalisation systématique pour une surveillance d'au moins 24 heures ;
- la réalisation d'un scanner cérébral (immédiatement s'il existe une symptomatologie neurologique ou dans un délai rapide, de 4 à 6 heures, dans les autres cas).

9.4- Attitude à adopter en cas de chirurgie

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié notamment au type de chirurgie [8] [30].

9.4.1- Procédures pouvant être réalisées sans arrêt du traitement par AVK

Le traitement par AVK avec maintien de l'INR dans la zone thérapeutique habituelle (INR compris entre 2 et 3) peut être poursuivi dans certains cas où l'acte n'est responsable que de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés. Des gestes d'hémostase locale peuvent être nécessaires. Néanmoins, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou l'existence d'une comorbidité, augmente le risque hémorragique et peut conduire à choisir l'interruption des AVK.

Ces actes concernent :

- la chirurgie cutanée ;
- la chirurgie de la cataracte ;
- les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique ;
- certains actes de chirurgie buccodentaire (se rapporter aux recommandations de la Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale : www.societechirbuc.com) ;
- certains actes d'endoscopie digestive (se rapporter aux recommandations de la Société française d'endoscopie digestive : www.sfed.org).

9.4.2- Procédures imposant un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé

Si l'interruption des AVK s'avère nécessaire pour un acte programmé parce que le risque thromboembolique qui est fonction de l'indication du traitement par AVK est élevé, un relais pré et postopératoire par une héparine à dose curative (HNF ou HBPM si pas de contre-indications) est recommandé.

L'interruption se fait 4 à 5 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR. L'intervention est pratiquée lorsque l'INR est inférieur à 1,5, puis le traitement par AVK est repris en postopératoire, associé à une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2.

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

Chez les patients en arythmie complète par fibrillation auriculaire, le risque thromboembolique élevé est défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique.

Chez les patients ayant un antécédent de maladie thromboembolique veineuse, le risque thromboembolique élevé est défini par un accident (TVP et/ou EP) datant de moins de 3 mois, ou maladie thromboembolique récidivante idiopathique.

Dans les autres cas, le relais postopératoire par une héparine à dose curative est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures postopératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.

9.4.3- Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique

Un acte urgent est défini par un délai d'intervention ne permettant pas d'atteindre l'objectif d'un INR inférieur à 1,5 ou 1,2 en cas de neurochirurgie.

La mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.

Ces actes peuvent être :

- une chirurgie abdominale ;
- une chirurgie orthopédique ;
- une neurochirurgie ;
- une ponction lombaire.

Le traitement par CCP et vitamine K₁, si possible par voie entérale, est nécessaire. L'INR doit être réalisé dans les 30 minutes suivant la prise de CCP et avant la réalisation de l'acte. En fonction de l'INR, un complément de dose en CCP pourra être nécessaire. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

10- Iatrogénie liée aux antivitamines K

Les AVK ont un fort potentiel iatrogène [21].

10.1- Définition

Le terme « iatrogénie » vient du grec *iatros* qui signifie médecin et *génos* qui signifie origine, causes. Au sens littéral, la iatrogénie est donc ce qui est provoqué par le médecin [31].

La iatrogénie médicamenteuse est l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique lors de l'utilisation d'un médicament. Certaines pathologies iatrogènes sont inhérentes à l'usage des médicaments dans les conditions normales

d'utilisation et donc inévitables. D'autres sont évitables car elles résultent d'une utilisation des médicaments non conforme aux indications et recommandations [32].

10.2- Données actuelles

Le traitement par AVK tient une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse. Ce risque de complication est d'autant plus à considérer que le traitement par AVK concerne de plus en plus de patients.

10.2.1- La consommation des antivitamines K en France

Les AVK sont en tête de la consommation des anticoagulants oraux avec 13 807 000 boîtes vendues en 2010. Depuis dix ans, leur consommation a presque doublé puisqu'en 2000 il n'a été vendu que 7 600 000 boîtes. L'augmentation s'est faite régulièrement.

D'après l'Assurance Maladie (AM), 22 136 bénéficiaires sur les 525 457 évalués ont perçu au moins un remboursement d'anticoagulants au cours de l'année 2011. En extrapolant ces données à la population française, le nombre de patients ayant consommé au moins un anticoagulant en 2011 peut être estimé à 2,6 millions.

L'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge : 13,3 % des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2011.

Tableau 7 : Comparaison de la proportion des consommateurs d'AVK en 2011 pour chaque tranche d'âge face à la totalité des anticoagulants existant sur le marché français [1]

% population du régime général	TOTAL (%)	0 - 17 ans (%)	18 - 40 ans (%)	41 - 64 ans (%)	65 - 74 ans (%)	75 - 84 ans (%)	≥ 85 ans (%)
Total des anticoagulants	4,21	0,27	2,32	4,34	9,79	15,86	17,67
AVK	1,81	0,01	0,19	1,24	5,09	11,22	13,21

En 2011, 9 521 de ces bénéficiaires ont perçu au moins un remboursement d'AVK, soit 1,8 % de la population couverte par le régime général (Tableau 7). En extrapolant à la population française, le nombre de patients traités en 2011 est estimé à environ 1,1 millions.

Les sujets âgés de 75 ans et plus sont les plus exposés, avec près de 12 % des sujets de cette tranche d'âge traités par un AVK (Tableau 7).

Le pourcentage de consommateurs d'AVK, parmi les sujets ayant perçu au moins un remboursement d'anticoagulants, s'élève à 43 % (Tableau 7).

L'âge moyen des utilisateurs d'AVK est de 72,5 ans et 51,7 % sont des hommes.

La fluindione, consommée par 81,4 % des bénéficiaires, est la molécule la plus utilisée.

10.2.2- État des lieux de la iatrogénie liée aux antivitamines K en France

En 1997, une étude transversale réalisée par le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de France a montré que les effets indésirables médicamenteux (tous traitements confondus) étaient à l'origine de 10,3 % des hospitalisations à un jour donné [32].

Une seconde enquête menée par ce même réseau a montré en 1998 que 3,19 % des hospitalisations sont liées à la survenue d'un effet indésirable médicamenteux, toujours tous traitements confondus. Cette étude a également montré que les accidents hémorragiques des AVK arrivaient au premier rang des accidents iatrogènes avec 13 % des hospitalisations pour effets indésirables [32].

Plus récemment, l'enquête ENEIS (Étude Nationale sur les Évènements Indésirables graves liés aux Soins) arrive à la même conclusion : les anticoagulants, dont les AVK sont la première classe pharmacologique, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004, 31 % en 2009) [1]. Elle a aussi renseigné plusieurs points [32] :

- un tiers des effets indésirables graves (EIG) liés aux médicaments implique un anticoagulant, généralement de la classe des AVK ;
- mise en avant de deux problèmes concernant les EIG liés aux anticoagulants :
 - absence de traitement préventif ;
 - inadaptation du traitement (sous-dosage ou surdosage) ;
- la moitié des EIG dus à un traitement anticoagulant est liée à un problème de pratique ;
- l'autre moitié des EIG dus à un traitement anticoagulant est liée aux effets indésirables de l'anticoagulant dans des conditions normales d'emploi.

Fin 2007, l'étude prospective EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux) avait montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %) [1] [32].

Malgré les recommandations existantes, les AVK tiennent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récurrences thrombotiques). Ils représentent la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène et le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK est estimé entre 5 000 et 6 000 par an [1].

10.3- Effets indésirables des antivitamines K

Les AVK exposent à deux types d'effets indésirables, les complications hémorragiques et les complications non hémorragiques.

10.3.1- Affections vasculaires

Les accidents hémorragiques sont les complications les plus fréquentes et les plus graves qui peuvent survenir lors d'un traitement par anticoagulants.

On distingue les hémorragies graves (hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire) des hémorragies non graves (hématome, épistaxis, gingivorragie, *etc.*) [1].

La survenue d'une hémorragie peut faire suite à la présence de différents symptômes dont les premiers sont souvent des hématomes, des épistaxis, des gingivorragies ou encore des pétéchies [22].

Le patient peut présenter une hématurie, du sang rouge ou noir dans les selles, des crachats sanglants ou encore des vomissements sanglants. Ces symptômes nécessitent l'appel immédiat du médecin, voire du Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU) dans le dernier cas [22].

Les saignements d'origine génitale peuvent correspondre à des règles plus abondantes, à des saignements entre les règles ou encore à des saignements chez la femme ménopausée. Une consultation médicale est là encore nécessaire.

Toutefois, l'hémorragie peut ne pas être extériorisée. Des symptômes tels que de la fatigue, une pâleur inhabituelle, des maux de tête qui ne cèdent pas au traitement antalgique habituel ou encore un essoufflement anormal ou un malaise inexplicable peuvent être le signe d'un saignement interne [22].

Inversement, un sous-dosage en AVK peut provoquer une thrombose chez le patient.

10.3.2- Affections du système immunitaire : manifestations immuno-allergiques

Des manifestations immuno-allergiques ont été observées avec les AVK [1].

10.3.2.1- Acénocoumarol et warfarine

L'acénocoumarol et la warfarine peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles après arrêt du traitement [8].

De très rares cas de vascularite et d'atteinte hépatique ont également été décrits [8].

10.3.2.2- Fluindione

La fluindione peut induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire.

Différents symptômes peuvent apparaître tels que [8] :

- œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire ;
- cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire ;
- insuffisance rénale ;
- augmentation des Alanine Amino Transférase (ALAT), Aspartate Amino Transférase (ASAT), phosphatases alcalines voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique ;
- pneumopathie interstitielle (rare, la dyspnée en est le témoin) ;
- vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite (rare) ;
- eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse ;
- fièvre, hyperéosinophilie, qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité.

Ces affections immuno-allergiques, moins fréquentes que les manifestations hémorragiques, ne sont pas doses dépendantes. L'arrêt du traitement s'impose et est en général suivi d'une guérison sans séquelles. Néanmoins, la ré-administration d'un dérivé de l'indanedione est contre-indiquée en raison de réaction croisée.

10.3.3- Affections gastro-intestinales

Elles sont de fréquence inconnue. Elles peuvent être des diarrhées, accompagnées ou non de stéatorrhée, ou à type de nausées ou vomissements [8] [33].

10.3.4- Affections musculo-squelettiques et systémiques

Des arthralgies isolées sont très rarement retrouvées.

10.3.5- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Des rashes ou de rares cas de nécroses cutanés localisés peuvent apparaître en début de traitement.

Ces effets se produisent notamment chez les patients ayant un déficit en protéine C ou en son cofacteur, la protéine S. En raison de la demi-vie courte de la protéine C, son taux s'effondre avant l'action sur les facteurs de coagulation entraînant des phénomènes de micro-thromboses capillaires, responsables des lésions cutanées.

Des nécroses cutanées peuvent aussi apparaître quand les AVK sont réintroduits trop précocement après la survenue d'une thrombopénie immuno-allergique à l'héparine [1].

De rares cas d'alopecie ont aussi été rapportés.

10.3.6- Effets indésirables maternels et fœtaux

Une augmentation des fausses couches serait attribuée aux AVK [23].

Les survenues de malformations dépendent du moment de prise des AVK pendant la grossesse [23] :

- avant 6 semaines d'aménorrhée (SA) : aucun effet malformatif ;
- entre 6 et 9 SA : période la plus à risque pour voir apparaître le syndrome malformatif appelé « *warfarin embryopathy* » ou encore « embryopathie aux AVK » (fréquence : 4 à 7 % des grossesses exposées) ;
- après 9 SA : anomalies du système nerveux dans 1 à 2 % des grossesses exposées, et en particulier si elles sont poursuivies au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.

Enfin, les AVK passant le placenta, des hémorragies fœtales et/ou néonatales sont possibles [23].

10.4- Éléments pratiques interférant avec la gestion du traitement par antivitamines K

D'une part, les AVK présentent une grande variabilité de réponse. Les causes de cette variabilité sont multiples : physiopathologiques (âge, sexe, Indice de Masse Corporelle (IMC), comorbidités, état nutritionnel), environnementales (polymédication, alimentation) et

généétiques (variations dans les gènes du métabolisme, du transport, ou de la cible pharmacologique des médicaments).

D'autre part, l'observance et la nécessité d'une prise en charge complexe jouent un rôle important dans la gestion du traitement.

10.4.1- Interactions médicamenteuses

Du fait d'un grand nombre de médicaments interférant avec le mécanisme pharmacologique ou le métabolisme des AVK, ces interactions sont une cause très fréquente de déséquilibre ou d'accident chez les patients traités par AVK. Certains les potentialisent pendant que d'autres diminuent leurs effets.

Les médicaments les plus dangereux sont ceux qui déplacent la liaison de l'AVK à l'albumine, augmentant brutalement la fraction pharmacologiquement active ou ceux qui conduisent à une modification du métabolisme hépatique des AVK (inducteur ou inhibiteur enzymatique du CYP450).

Les différents médicaments sont présentés dans deux tableaux distincts [1]. Le tableau 8 classe les interactions communes à tous les anticoagulants oraux et le tableau 9 répertorie les interactions propres aux AVK (warfarine, acénocoumarol et fluindione). Cette liste n'est pas exhaustive étant donné que de nouveaux médicaments apparaissent régulièrement. Le niveau d'interaction et la conduite à tenir y sont renseignés.

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses communes à tous les anticoagulants oraux [1]

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ acide acétylsalicylique	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal	Contre-indication : - des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ; - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal. Association déconseillée avec : - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ; - des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement. <u>À prendre en compte avec :</u> des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour).	
+ anti-inflammatoires non stéroïdiens	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS)	Contre-indication : - avec la phénylbutazone. Association déconseillée : - avec les autres AINS. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.	
+ glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS)	<u>Précaution d'emploi</u>	Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant, contrôle biologique au 8 ^{ème} jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
+ HBPM et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé)	Augmentation du risque hémorragique	<u>Précaution d'emploi</u>	Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique.
+ inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Augmentation du risque hémorragique	<u>Précaution d'emploi</u>	Surveillance clinique et, le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt.

Tableau 9 : Interactions médicamenteuses propres aux AVK (warfarine, acénocoumarol et fluindione) [1]

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ miconazole	Hémorragies imprévisibles, éventuellement grave	Contre-indication	
+ millepertuis	Diminution des concentrations plasmatiques de l'AVK, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être graves (événement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.		
+ phénylbutazone	Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS)		
+ anti-infectieux : sulfaméthoxazole + cytotoxique : fluorouracile + antitussif morphinique : noscarpine	Augmentation importante de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique	Association déconseillée	Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'AVK pendant le traitement par cotrimoxazole et après son arrêt

Substances (suite)	Risque (suite)	Niveau de l'interaction (suite)	Recommandations (suite)
<p>+ certains antifongiques : itraconazole, fluconazole, voriconazole, éconazole</p> <p>+ antibiotiques : certaines céphalosporines, cyclines, les fluoroquinolones, macrolides (sauf spiramycine), sulfafurazol, sulfaméthizol</p> <p>+ antiparasitaire : proguanil</p> <p>+ antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, propéfanon</p> <p>+ hypolipémiants : fibrates, inhibiteurs de l'HMGCoA-réductase</p> <p>+ cytotoxiques</p> <p>+ autres : α-tocophérol, androgène, cisapride, colchicine, danazol, disulfirame, hormones thyroïdiennes, méthylprednisolone, orlistat, paracétamol fortes doses (4 g/jour), pentoxifylline, tamoxifène, tibolone, tramadol</p>	<p>Augmentation de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique</p>	<p><u>Précaution d'emploi</u></p>	<p>Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt.</p>
<p>+ anticonvulsivants inducteurs enzymatique : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone</p> <p>+ anti-infectieux : rifampicine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine, inhibiteurs de protéases du VIH boostés par ritonavir</p>	<p>Diminution de l'effet de l'AVK par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur</p>	<p><u>Précaution d'emploi</u></p>	<p>Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.</p>
<p>+ immunosuppresseurs : mercaptopurine, azathioprine</p> <p>+ autres : aminoglutéthimide, aprépitant, bosentan, sucralfate</p>			

Ces interactions potentielles sont si nombreuses qu'il est illusoire de vouloir toutes les retenir. Chaque association médicamenteuse doit être de principe considérée comme une interaction potentielle amenant à trois règles essentielles [3] :

- avoir recours systématiquement au résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour toute coprescription ou en cas d'arrêt d'un médicament ;
- réaliser un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après toute modification de traitement (ajout, modification ou arrêt) ;
- connaître impérativement les contre-indications absolues comme le miconazole, l'acide acétylsalicylique à forte dose, les AINS, et notamment la phénylbutazone (retirée du marché depuis le 1^{er} janvier 2012) [8] et le millepertuis.

10.4.2- Interactions avec les aliments et les « médecines douces »

Les aliments interagissant avec les AVK ont tendance à diminuer l'effet anticoagulant. Cela peut être dû à un inducteur enzymatique, comme le pamplemousse (Annexe 2), ou à une quantité trop importante de vitamine K ingérée quotidiennement [34].

Les aliments riches en vitamine K (choux, épinards, asperges, etc.) sont certes autorisés mais avec modération. Il est recommandé de conserver un régime alimentaire équilibré et constant dans le temps [3] [22].

Il faut aussi être conscient de la teneur en vitamine K de certaines préparations de phytothérapie, de compléments alimentaires (notamment polyvitaminés) ou encore de certaines préparations utilisées pour la nutrition parentérale.

D'après la littérature, les produits les mieux évalués, concernant la réduction de l'effet anticoagulant de la warfarine, sont le ginseng et toutes les plantes contenant directement de la vitamine K comme le thé vert [15]. Des tableaux récapitulant les plantes médicinales ayant un risque d'interférer avec les AVK sont répertoriés en annexe 2 [35].

Enfin, un lien existe entre le jeûne, l'alcool et l'effet anticoagulant des AVK. En effet, la consommation à long terme d'alcool potentialise l'augmentation de la clairance de la warfarine, d'où une diminution de l'effet anticoagulant. Toutefois, une étude réalisée sur des volontaires sains recevant de la warfarine a montré qu'une consommation de vin, même relativement importante, a peu d'influence sur le TP [15]. Inversement, une intoxication aiguë par l'alcool ou le jeûne prolongé potentialise l'action des AVK. Les processus

pharmacocinétiques mis en jeu par les boissons alcoolisées sont la fixation protéique avec une diminution de la concentration en albumine et/ou la modification du métabolisme hépatique des AVK avec une induction ou une inhibition enzymatique du cytochrome P450 [14] [36].

10.4.3- Physiopathologique

10.4.3.1- Âge et sexe

La dose d'AVK nécessaire décroît avec l'âge, probablement en raison de la diminution du catabolisme des AVK. Une diminution de l'ordre de 10 % de la dose d'équilibre par décennie est observée [17]. Soit, si un patient de 30 ans a besoin d'une dose de warfarine de 6 mg/jour, un patient de 70 ans aura besoin d'une dose de 4 mg/jour et un sujet âgé de 85 ans ne nécessitera plus que de 3,5 mg/jour.

Par ailleurs, de nombreuses études (niveau de preuve 2 pour le plus élevé) sont en faveur d'une association entre l'âge et le risque hémorragique [25].

Enfin, il semblerait que les femmes aient besoin d'une dose plus faible d'AVK par rapport aux hommes [17].

10.4.3.2- Indice de masse corporel

Plusieurs études ont montré une corrélation significative entre le poids du patient et la dose nécessaire au bon équilibre du traitement par AVK [17].

10.4.3.3- Pathologies

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

Ces maladies peuvent être [15] [37] :

- une pathologie hépatique aiguë entraînant une insuffisance hépatocellulaire (diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation et/ou diminution du catabolisme des AVK) ;
- une pathologie intestinale interférant avec la synthèse endogène de vitamine K (problème de malabsorption des graisses) ;
- une hyperthyroïdie ou de la fièvre produisant un hypermétabolisme, d'où une augmentation du catabolisme de l'AVK ;
- des vomissements, diarrhées, cholestase.

10.4.4- Génétiques

En dehors des précédents facteurs et interactions médicamenteuses, les facteurs génétiques expliquent une part importante de variabilité interindividuelle de la réponse au traitement des dérivés coumariniques.

Certains patients présentent un polymorphisme résultant de mutations du gène codant pour le cytochrome P450 2C9, responsable du mécanisme oxydatif de la (S)-warfarine. Ces mutations altèrent la pharmacocinétique de cette molécule. Les allèles les plus documentés sont les allèles 2C9*2 (Arg144Cys, mutation dans l'exon 3) et 2C9*3 (Ile359Val, mutation dans l'exon 7). Ceci est aussi vrai pour l'acénocoumarol [15] [17].

Il existe également des mutations du gène, situé sur le bras court du chromosome 16, codant pour l'enzyme *Vitamin K oxide reductase* (VKOR) agissant sur la pharmacodynamie de la warfarine [15].

Dans certains cas de mutations du gène VKORC1, soit la sous-unité 1 du complexe de la vitamine K époxyde réductase, des cas de résistance héréditaire aux AVK ont été observés dans la littérature [17]. Une publication fait état d'un patient résistant, sans aucune modification de l'INR, pour la warfarine (jusqu'à 45 mg/jour), l'acénocoumarol (jusqu'à 12 mg/jour) ou encore la fluindione (jusqu'à 80 mg/jour) [38].

La fréquence de ces mutations est variable entre les différentes ethnies [17].

Ces deux types de mutations sont associés à une diminution des doses nécessaires pour atteindre l'INR cible et la posologie à l'équilibre (par réduction de l'affinité de la molécule pour ses récepteurs hépatiques, soit par diminution du catabolisme de l'AVK) et à un risque plus élevé de surdosage [17] [39]. Même s'il est difficile de conclure à cause d'un nombre limité d'études évaluant le lien entre polymorphismes génétiques et risque hémorragique, il semblerait que la présence de polymorphismes CYP2C9*2 ou*3, ou de l'allèle T du gène VKORC1 augmenterait ce risque chez les patients traités par AVK [25].

Enfin, dans de rares cas, il a été reporté des mutations génétiques du pro-peptide du facteur de coagulation IX jouant aussi un rôle sur la pharmacodynamie de la warfarine [15].

Une résistance aux AVK se traduit par l'impossibilité d'obtenir une hypocoagulabilité pour des doses supérieures à la dose habituellement utilisée pour obtenir un équilibre thérapeutique.

Devant toute résistance, le professionnel de santé se doit de [40] :

- s'assurer de la prise effective et correcte du traitement ;
- rechercher un apport alimentaire abondant en vitamine K (consommation importante d'aliments riches en vitamine K, régime amaigrissant à base de légumes verts, phytothérapie, prises de vitamines, administration récente de vitamine K₁ faisant suite à un surdosage en AVK, etc.) ;
- rechercher la prise d'un médicament inhibiteur enzymatique ou de la prise de gélules de phytothérapie comme le millepertuis ;
- avoir connaissance d'une résection intestinale étendue qui diminue l'absorption des AVK.

Ce n'est qu'ensuite que l'on peut envisager une résistance génétique. Elle peut être primitive, survenant dès le début du traitement, ou secondaire, après une période plus ou moins longue.

En cas d'échec thérapeutique, le prescripteur devra changer de famille chimique.

10.4.5- Comportement du patient vis-à-vis de son traitement

Avant de décider de l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient, ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées aux traitements [33]. En effet, le comportement du patient envers la stratégie thérapeutique peut engendrer la iatrogénie du traitement.

Comme tout traitement prescrit au long cours, le traitement par AVK n'est pas pris de manière régulière par l'ensemble des patients. Oublier de prendre son médicament, ou au contraire oublier que l'on a pris son médicament et en reprendre une deuxième fois constitue une cause assez fréquente de variations de l'effet thérapeutique.

Une étude prospective au sein de trois centres spécialisés dans le suivi de l'anticoagulation orale au long cours a été réalisée. La prise de warfarine a été observée par un système de surveillance électronique permettant de voir quand les patients ouvraient la bouteille de comprimés. Parmi les 136 patients évalués, 92 % ont eu au moins un oubli ou une prise supplémentaire pendant les 32 semaines d'observation et 36 % ont omis plus de 20 % des prises [37].

En plus d'une mauvaise observance, d'autres situations peuvent augmenter les événements iatrogènes médicamenteux hémorragiques comme [41] :

- une erreur par automédication ;
- l'arrêt de prise du médicament (volontaire ou involontaire) ;
- le non-respect d'un plan de prise ;
- une surveillance biologique insuffisante ;
- un « patient handicap » (ce terme regroupe le patient analphabète, ayant un problème de vue ou de déficience intellectuelle et non aidé par un tiers).

10.4.6- Pratiques des professionnels de santé

Les professionnels de santé ont un rôle majeur dans le traitement par AVK. Cependant, certains de leurs actes peuvent être responsables de la survenue d'événements iatrogènes, notamment hémorragiques.

Une étude prospective sur 10 mois a évalué, dans le service des urgences du CHU de Grenoble, les pratiques des médecins et pharmaciens au niveau de la prescription et de la délivrance des AVK [41].

Plusieurs points ont été relevés :

- une prescription sans respect des antécédents du patient avec une contre-indication absolue ou relative ;
- la présence d'interactions médicamenteuses sur l'ordonnance ;
- une prescription incorrecte de la dose et/ou de la fréquence d'administration ;
- un schéma thérapeutique compliqué (doses d'AVK différentes tous les jours) ;
- un suivi insuffisant du médecin ;
- une modification permanente de la dose d'AVK ;
- la présence de plusieurs médecins traitants ;
- l'absence d'intervention du pharmacien lors de la dispensation malgré la présence de contre-indications, d'interactions médicamenteuses ou encore d'une posologie inappropriée.

De par la gestion complexe du traitement par AVK, une prise en charge pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, biologistes, infirmières) est nécessaire. Différents moyens d'accompagnements se sont développés ces dernières années afin d'essayer de réduire la iatrogénie liée aux AVK.

PARTIE II - ÉTATS DES LIEUX EN FRANCE ET À L'ÉTRANGER DES MOYENS MIS EN PLACE ET DES PERSPECTIVES DANS LA PRÉVENTION DE LA IATROGÉNIE LIÉE AUX ANTIVITAMINES K

Le contrôle de l'anticoagulation, plutôt mauvais [42], est en partie responsable de la iatrogénie élevée des AVK en France. Les fluctuations de l'INR illustrent bien ce contrôle non optimal avec un temps passé dans la zone cible d'environ 50 % dans les études nationales et de 60 % en moyenne dans les études internationales, voire même, de 80 % dans les pays scandinaves [42]. Il existe donc une marge de manœuvre importante pour améliorer la gestion des AVK en France et ainsi diminuer les accidents iatrogènes. Pour améliorer ce résultat, il est important que la gestion des AVK soit centrée sur les patients, qui ne doivent plus être uniquement informés, mais aussi éduqués et impliqués. Plusieurs pistes, souvent déjà implantées à l'étranger, sont actuellement explorées en France.

1- Participation des organismes acteurs de la santé

La HAS, l'ANSM et le Comité d'Éducation Sanitaire et sociale de la Pharmacie française (CESPHARM) sont trois acteurs importants dans la prévention de la iatrogénie liée aux antivitamines K en France.

1.1- Haute Autorité de Santé (HAS)

Dotée d'une mission générale de contribution à la régulation du système de santé par l'amélioration de la qualité en santé, la HAS a vu le champ de ses missions s'élargir depuis 2005. Ses deux nouvelles activités sont l'évaluation et la recommandation, ainsi que l'accréditation et la certification. Enfin, avec ou sans la coopération de sociétés savantes, la HAS conçoit des outils, des guides et des méthodes qu'elle met à disposition des acteurs de santé afin qu'ils puissent améliorer leur prise en charge ou la mise en œuvre de leurs projets.

La liste non exhaustive présentée ci-dessous comporte des documents contribuant de manière directe ou indirecte à la prévention du risque iatrogénique des patients sous AVK. Ils peuvent être retrouvés sur le site internet de la HAS [43] :

- avis de la commission d'évaluation des produits et prestations concernant le CoaguChek[®] XS, dispositif d'automesure de l'INR (18/04/2007) ;

- avis de la commission d'évaluation des produits et prestations concernant l'INRatio[®], dispositif d'automesure de l'INR (18/04/2007) ;
- évaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K en vue de la prise en charge par l'Assurance Maladie des dispositifs d'automesure de l'INR (10/2008) ;
- avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé concernant le CoaguChek[®] XS, dispositif d'automesure de l'INR (12/07/2011) ;
- prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier (04/2008) ;
- protocoles pluriprofessionnels des soins de premier recours ; exemple gestion quotidienne des AVK (11/2011).

Les multiples facettes que peut prendre la HAS dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse des AVK sont exposées dans la suite de cette thèse (Parties II.3, II.7, II.10).

1.2- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM possède un comité de la iatrogénie médicamenteuse. Elle met à disposition des documents destinés aux professionnels de santé et aux patients traités par AVK sur son site internet [2].

Trois campagnes d'informations ciblées sur ce traitement ont été menées en 2001, 2004 et 2008. Un message a également été diffusé en 2005 dans les recommandations relatives à la prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.

1.2.1- Documents destinés aux professionnels de santé

Pour aider à la prise en charge des patients sous AVK, un certain nombre de documents destinés aux professionnels de santé sont disponibles sur le site de l'agence :

- schéma commun des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités AVK (22/07/2011) ;
- médicaments antivitamine K : conseils pratiques pour le personnel soignant (04/05/2009) ;
- bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) (18/07/2012).

1.2.2- Documents destinés aux patients

Depuis 2004, des documents destinés aux patients avec pour objectif de réduire la fréquence des accidents iatrogènes, qui sont considérés comme évitables ou potentiellement évitables dans plus de 2 cas sur 5, ont été créés [1]. Ces documents qui les informent et les éduquent sont :

- une notice : notice des AVK - notice d'information se trouvant dans les boîtes de traitement (22/07/2011) ;
- « vous suivez un traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) - les 7 règles d'or » (24/09/2008) ;
- un « questions/réponses » : traitement anticoagulant oral par anti-vitamine k (AVK) (04/05/2009) ;
- un carnet d'information et de suivi « carnet de suivi AVK » (actualisé le 17/06/2013) ;
- un quizz : vous prenez un traitement anticoagulant - testez vos connaissances pour la surveillance et la sécurité de votre traitement (01/2007).

1.3- Comité d'Éducation Sanitaire et sociale de la Pharmacie française (CESPHARM)

Le CESPHARM est une commission permanente de l'Ordre des pharmaciens. Son but est de développer l'action des pharmaciens dans le domaine de la santé publique en leur donnant les moyens d'agir selon trois axes : la prévention, l'éducation à la santé et l'éducation thérapeutique du patient (ETP).

Depuis 2001, il participe aux réunions du comité de la iatrogénie médicamenteuses de l'ANSM. Il a pour missions de sensibiliser l'ensemble des professionnels de santé à la prévention des risques hémorragiques liés au traitement par AVK et de promouvoir l'ETP des patients sous AVK.

Leurs travaux ont permis [44] :

- le lancement de programmes de sensibilisation et de prévention des risques hémorragiques liés au traitement par AVK ;
- la rédaction d'une mise au point sur le bon usage des AVK, régulièrement actualisée ;
- l'élaboration dès 2004, d'un carnet d'information et de suivi des patients traités par AVK, édité par les laboratoires pharmaceutiques concernés (depuis sa création, près d'un million d'exemplaires ont été distribués par le CESPHARM) [45] ;

- une modification de l'AMM des médicaments AVK qui recommande désormais l'utilisation de ce carnet ;
- la mise en place d'enquêtes auprès des pharmaciens et de leurs patients sur l'utilisation et la perception du carnet de suivi des traitements par AVK ;
- l'édition, en octobre 2008, d'un nouveau carnet de suivi. Actualisé, plus lisible, il comprend désormais une carte détachable signalant la prise d'un traitement par AVK afin que le patient puisse toujours l'avoir sur lui.

2- Le carnet d'information et de suivi du traitement par antivitamines K

L'utilisation de ce carnet est recommandée dans l'AMM des quatre spécialités d'AVK commercialisées sur le marché français. Il a été conçu pour aider les professionnels de santé à prévenir le risque iatrogène des AVK.

Dans ce carnet paraissent l'état civil du patient, les coordonnées du médecin traitant, l'indication, ainsi que la durée du traitement, la molécule utilisée et l'INR cible.

Il rappelle les règles de bon usage et permet au patient de mieux comprendre son traitement (objectifs, risques, etc.) et d'avoir des réponses à quelques questions pratiques.

Ce carnet peut aussi être un bon moyen pour le malade de signaler sa prise d'AVK aux autres professionnels de santé puisque depuis octobre 2008 une carte détachable, à glisser dans le portefeuille, est apparue. Elle comporte les mêmes informations indispensables au suivi du traitement (identité du patient, médicament, INR cible, médecin traitant à contacter en cas d'urgence).

Le patient doit remplir son carnet après chaque contrôle d'INR. Il y note la date du jour, le résultat, la date prévue du prochain contrôle, la posologie de l'AVK au moment de la mesure et après la prise de sang au besoin, mais aussi d'éventuels oublis de prise, saignements ou changements de traitement qui pourraient aider le professionnel de santé à comprendre des résultats d'INR en dehors des valeurs cibles recherchées.

Le pharmacien doit proposer ce carnet lors de chaque dispensation d'une ordonnance mentionnant un AVK. Il doit expliquer au patient comment le remplir, dans quel but et de quelle manière il est essentiel au bon déroulement du traitement. De plus, une page dédiée

aux entretiens pharmaceutiques a été ajoutée en février 2013 permettant ainsi au pharmacien d'y inscrire les rendez-vous convenus avec le malade.

Si un patient sous traitement AVK au long cours, habitué de l'officine, ne demande pas à renouveler régulièrement son carnet, le pharmacien doit chercher à savoir s'il s'approvisionne ailleurs ou s'il ne l'utilise pas. Dans ce cas, le pharmacien doit se montrer plus convaincant quant à l'utilisation de ce carnet.

Dans une étude française tenue en 2009 [46], 69 % des pharmaciens d'officine interrogés pensaient que la systématisation du carnet de suivi peut améliorer la sécurité du patient. Toutefois, 12 % des pharmaciens ne le distribuaient pas.

Les patients peuvent donc se fournir en carnet auprès des différents professionnels de santé à titre gracieux.

Pour se le procurer, les pharmaciens et biologistes peuvent passer une commande en ligne sur le site www.cespharm.fr ou envoyer un e-mail à cespharm@ordre.pharmacien.fr.

Les médecins doivent s'adresser à la Fédération Française de Cardiologie (FFC) par courrier, fax ou e-mail à l'adresse suivante : infos@fedecardio.com.

3- L'autosurveillance

Depuis plusieurs années, notamment en Europe, en Amérique du Nord et en Australie, sont apparus des appareils d'automesure permettant d'obtenir des mesures fiables et plus fréquentes de l'INR, de façon moins contraignante et donc ayant un impact important sur la qualité de vie des patients, mais aussi une incidence sur la stabilité de l'anticoagulation.

L'autosurveillance de l'INR (*self-monitoring*) concerne à la fois l'automesure (*self-testing*) et l'autocontrôle (*self-management*). Dans le premier cas, le patient réalise lui-même le test à l'aide de l'appareil et l'ajustement thérapeutique est réalisé par un professionnel de santé. Dans le second cas, le patient ajuste la posologie de son traitement en fonction de l'INR mesuré selon un algorithme préétabli.

L'utilisation des différents dispositifs existant sur le marché permet de développer ces deux stratégies. Ces dispositifs peuvent également être utilisés par les professionnels de santé mais ce mode d'utilisation sort du cadre de l'autosurveillance.

3.1- Historique

En 1985, une patiente allemande, Heike Möller-Jung (Sichmann), a initié son propre dispositif d'autosurveillance [47].

En septembre 1996, le « succès » de l'autocontrôle débute grâce à une étude suédoise [48]. Cette étude pilote, conduite entre 1996 et 1998 sur 51 patients, a montré plusieurs avantages à l'autocontrôle tels que l'augmentation du niveau de satisfaction et de la qualité de vie des patients, la praticité des dosages à domicile par rapport à ceux en laboratoire (pas de contraintes d'horaires, de lieux, *etc.*) et la réduction du risque des complications chez les patients réalisant l'autocontrôle de façon hebdomadaire [49].

En 1998, 25 000 patients allemands contrôlaient eux-mêmes leur temps de coagulation, augmentant en 2005 à 160 000, soit 20 % de la population traitée par AVK dans ce pays [49] [50].

En Suisse, l'autosurveillance s'est principalement développée dans la partie germanophone, soit dans l'est du pays. Depuis 4 ans, des études en ambulatoire se sont mises en place dans la partie francophone [51].

En Amérique, malgré une croissance des chiffres depuis 2009, seulement 1,6 % de la population sous AVK utilisent ces dispositifs. En avril 2010, 65 000 patients étaient sous autosurveillance, bien que 4 millions d'américains sont traités par warfarine [52].

En France, selon des données d'experts, la population cible des enfants traités par AVK au long cours, concernée par le remboursement de ces dispositifs, est estimée entre 500 et 1000 enfants, avec une estimation de 150 nouveaux patients par an [53].

Malgré les bons résultats obtenus, le développement de l'autosurveillance reste très limité dans de nombreux pays. Aujourd'hui, le pays le plus expérimenté est l'Allemagne.

3.2- Présentation des appareils d'automesure de l'INR

Les appareils d'automesure de l'INR associent fiabilité et utilisation pratique pour une solution optimale de prise en charge des patients traités par AVK.

3.2.1- Description

Les dispositifs portatifs d'automesure de l'INR sont des lecteurs permettant d'afficher en quelques minutes, à domicile ou en déplacement, la valeur de l'INR du patient à partir d'une

goutte de sang prélevée au bout du doigt et appliquée sur une bandelette déjà insérée dans le lecteur.

3.2.2- Fonctionnement, exemple du CoaguChek® XS

Du fait du mode d'emploi similaire des deux lecteurs disponibles en France [54] [55], seul le fonctionnement du CoaguChek® XS est détaillé dans cette thèse.

Cet appareil permet, par une mesure électrochimique, d'afficher la valeur de coagulation du patient exprimée en INR [56].

Le kit CoaguChek® XS renferme une mallette de transport comportant un stylo autopiqueur CoaguChek® Softclix, un lecteur, des bandelettes, des lancettes spécifiques et une notice (Figure 7). Le fonctionnement de ce dispositif est détaillé dans la figure 6 ci-dessous [55].

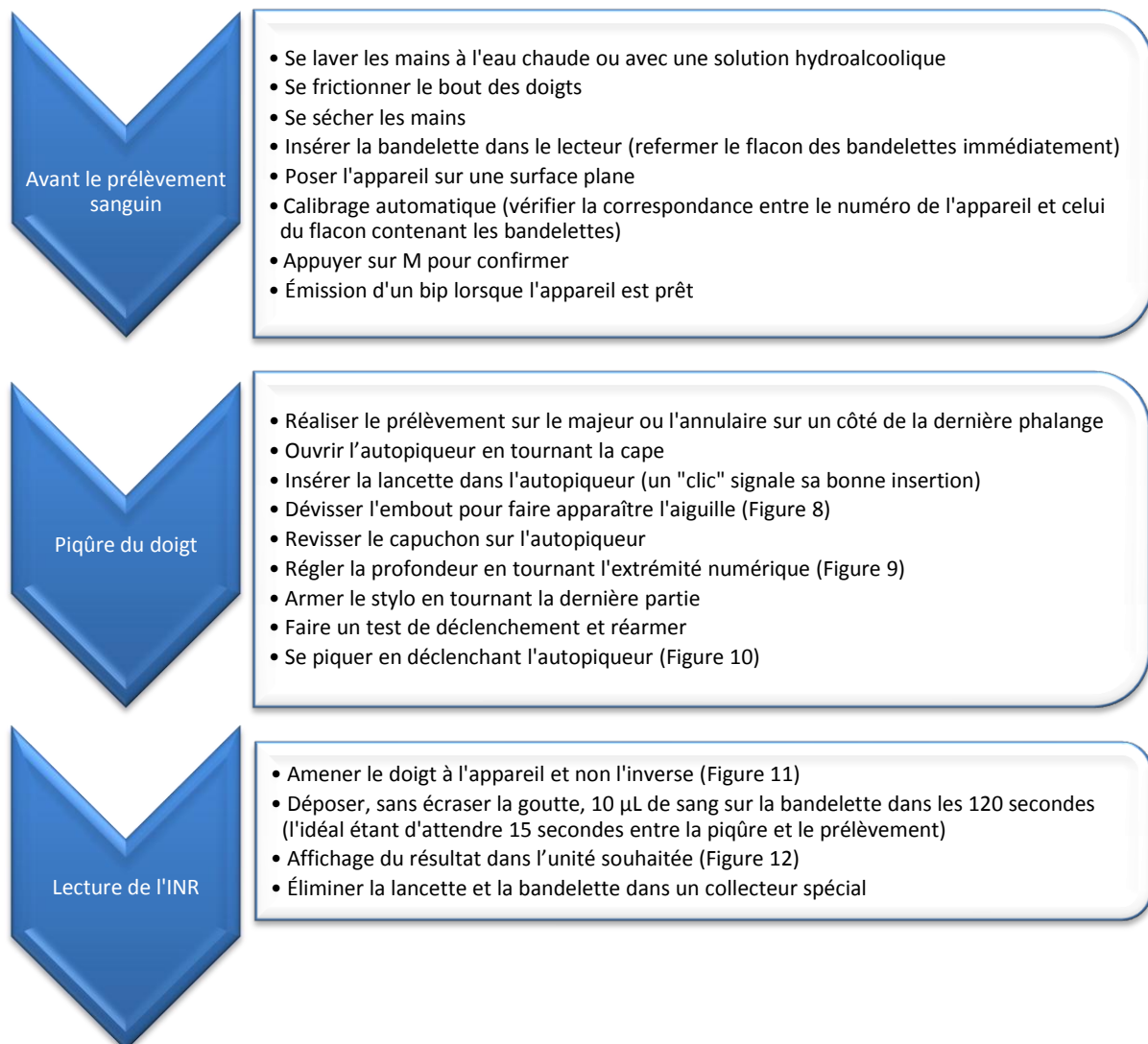


Figure 6: Les différentes étapes des bonnes pratiques d'utilisation du CoaguChek® XS



Figure 7 : Kit CoaguChek[®] XS

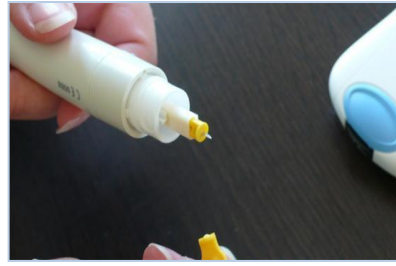


Figure 8 : Insertion de la lancette



Figure 9 : Réglage de l'autopiqueur



Figure 10 : Prélèvement sanguin



Figure 11 : Dépôt du sang sur la bandelette



Figure 12 : Lecture du résultat

En ce qui concerne l'optimisation du suivi, il existe le système CoaguChek[®] XS connect (Figure 13) [56] qui permet de créer une interface avec l'ordinateur et de récolter les relevés d'INR du patient. À l'aide d'un navigateur internet standard, le patient peut ainsi suivre sa fréquence d'automesure et obtenir son pourcentage de temps passé dans l'INR cible (Annexe 3).



Figure 13 : Système CoaguChek[®] XS Connect [56]

3.2.3- Fréquence des mesures

Concernant la fréquence des tests, un protocole d'initiation définissant le rythme des contrôles est résumé dans le tableau 10 [53] [56].

Tableau 10 : Protocole d'initiation d'un suivi par automesure, comparaison du CoaguChek® et de l'INRatio®

Semaine	Test CoaguChek®	Test INRatio®
1	Tous les 2 jours	1 / jour
2	1 / semaine, Puis 1 toutes les 2 semaines dès que la stabilité dans la zone thérapeutique est jugée suffisante	
3		
4 à 12		
12 à 13	1 toutes les 2 semaines	1 / semaine
13 à 15		
À partir de 15		1 toutes les 2 semaines

Avant le début du traitement par AVK, un test peut être effectué en laboratoire et sera répété, en contrôle complémentaire, tous les 6 mois.

Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après tout évènement susceptible de modifier l'INR.

À noter que des contrôles complémentaires à l'automesure plus fréquents peuvent être effectués en laboratoire.

3.3- Commercialisation

Ces appareils d'automesure appartiennent aux dispositifs médicaux. Ils répondent à des normes européennes certifiant les exigences essentielles de santé et leur sécurité. L'apposition du marquage « CE » est obligatoire pour permettre leur mise sur le marché européen.

Actuellement, quatre dispositifs d'automesure portant la mention « CE » sont en libre circulation en Europe [58] [59] :

- CoaguChek® S introduit en 1994, remplacé par le CoaguChek® XS (Roche Diagnostics) depuis 2006 (dispositif le plus utilisé en Europe) ;
- INRatio® 2 (Alere) ;
- ProTime® (ITC).

En France, seuls le CoaguChek[®], l'INRatio[®] (Figure 14) et leurs consommables peuvent être distribués en officine.



Figure 14 : Dispositifs CoaguChek[®] XS (à gauche) et INRatio[®] 2 (à droite)

3.4- Comparaison des appareils d'automesure de l'INR

Les caractéristiques des appareils utilisés en France sont regroupées dans le tableau 11 [53] [54] [55] [56].

Tableau 11 : Comparaison du CoaguChek[®] XS et de l'INRatio[®] 2

	CoaguChek [®] XS	INRatio [®] 2
Contenance du kit	<ul style="list-style-type: none"> • 1 étui • 1 lecteur CoaguChek[®] XS • 4 piles de 1,5V de type AAA • 1 autopiqueur CoaguChek[®] Softclix • 20 lancettes CoaguChek[®] Softclix XL • manuels d'utilisation 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 étui • 1 lecteur INRatio[®] 2 • 4 piles de 1,5V de type AA • 1 autopiqueur Autolet[®] • 12 lancettes • manuels d'utilisation • carnet de résultats
Bandelette-test	Flacon de 24, avec puce d'étalonnage	Sachet individuel, par 12 ou 48
Dimensions du lecteur	13,8 x 7,8 x 2,8 cm	15,1 x 7,4 x 4,6 cm
Poids du lecteur	175 g (avec piles)	263 g (avec piles)
Mémoire	100 résultats associés à la date et l'heure de la mesure	120 résultats associés à la date et l'heure de la mesure (seuls les 60 derniers peuvent être affichés)
Volume de sang nécessaire au dépôt	10 µL	15 µL
Principe de fonctionnement	Mesure électrochimique	Mesure du changement de l'impédance du sang

Unités de mesures	INR, secondes (TQ) ou en % de TP	INR ou en % de TP
Plage de mesure de l'INR	0,8 à 8,0	0,7 à 7,5
Conditions de fonctionnement	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Conservation des bandelettes</u> : à température ambiante (+ 2 à 30 °C) ou au réfrigérateur • <u>Température</u> : + 18 à 32 °C • <u>Humidité relative</u> : de 10 à 85 % (sans condensation) • <u>Altitude</u> : < à 4300 m 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Conservation des bandelettes</u> : à température ambiante • <u>Température</u> : + 10 à 35 °C • <u>Humidité relative</u> : de 15 à 95 % (sans condensation) • <u>Pression atmosphérique</u> : de 700 hPa à 1060 hPa
Contrôle de qualité	<ul style="list-style-type: none"> • Vérification des composantes et des fonctions électroniques à la mise sous tension du lecteur • Vérification de la température de la bandelette-test au cours de la mesure • Vérification de la date de péremption et des informations relatives au lot figurant sur la bandelette-test • Fonction de contrôle qualité intégrée sur le canal de mesure de chacune des bandelettes réactives 	<ul style="list-style-type: none"> • Vérification de la température de la bandelette-test au cours de la mesure • Fonction de contrôle qualité intégrée à la bandelette-test (valeurs hautes et basses automatiquement testées à chaque mesure)
Garantie	2 ans	2 ans

3.5- Tarifs, prise en charge et remboursement

Dans les pays où l'autocontrôle est de rigueur, le remboursement de l'équipement nécessaire est généralement accordé par l'autorité nationale d'assurance maladie.

Par ailleurs, dans les autres pays où l'autosurveillance à long terme de l'anticoagulation orale peut être effectuée que dans une coopération étroite avec le médecin généraliste et/ou le laboratoire, soit en cas d'automesure, le remboursement par l'autorité nationale d'assurance maladie des dispositifs n'est généralement pas accordé [60].

3.5.1- À l'étranger

En Europe, trois cas se présentent [60] :

- Remboursement des appareils et des bandelettes :
 - en Allemagne ;
 - en Autriche (prise en charge fluctuant de 50 à 100 % pour les appareils), excepté dans les états de Kärnten et Burgenland ;
 - au Danemark ;

- en Grèce, seulement chez les patients atteints de thrombophilie et faisant partie de l'assurance obligatoire de tous les salariés à l'Institut des Assurances Sociales (IKA), couvrant 75 % des salariés, ou de la Caisse Maritime des Invalides (NAT) ;
 - au Luxembourg ;
 - au Pays-Bas ;
 - en Suisse (remboursement du CoaguChek[®] depuis le 1^{er} juillet 2011).
- Remboursement des bandelettes-test uniquement :
- en Angleterre ;
 - en Espagne, seulement dans les régions de Valence, Barcelone et Catalogne ;
 - en Italie, seulement dans certaines régions ;
 - en République Tchèque ;
 - en Suède.
- Aucun remboursement :
- en Belgique ;
 - en Finlande ;
 - en Norvège ;
 - au Portugal.

Outre-Atlantique, Medicare, le plus grand assureur de la santé en Amérique, a commencé à rembourser les appareils d'automesure depuis mars 2008 [52].

3.5.2- En France

Après de longues démarches, la Filiale de Cardiologie Pédiatrique de la Société Française de Cardiologie et le Groupe d'Étude sur l'Hématologie et la Thrombose (GEHT) ont obtenu une prise en charge par la sécurité sociale de l'automesure de l'INR chez les enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours [56].

Par arrêté du 18 juin 2008 (paru au Journal Officiel (JO) du 24 juin 2008) et suite à l'avis de la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations (CEPP), les deux dispositifs d'automesure, CoaguChek[®] XS et INRatio[®], et leurs bandelettes (en boîte de 24 pour le

CoaguChek® XS et en boîte de 12 pour l'INRatio®) sont inscrits, sous nom de marque, sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) [56].

Aujourd'hui, seul le CoaguChek® XS continue à être pris en charge par la sécurité sociale.

En effet, l'arrêté du 16 janvier 2012 [61] (paru au JO n° 0020 du 24 janvier 2012 page 1334, texte n° 37) radie le lecteur INRatio® et les bandelettes-test « INRatio » de la LPPR, pour lesquels aucune demande de renouvellement d'inscription n'a été déposée dans les délais réglementaires (la date de fin de prise en charge était convenue au 15 avril 2011) [62].

Concernant le CoaguChek® XS, l'arrêté du 4 janvier 2012 (paru au JO n° 0008 du 10 janvier 2012 page 442, texte n° 21) informe sur le renouvellement d'inscription de ce dispositif sur la LPPR. Le lecteur et les bandelettes-test (flacon de 24, avec puce d'étalonnage) ont une date de fin de prise en charge prévue au 15 avril 2016 [63].

La prise en charge chez l'enfant se justifie principalement par les éléments suivants [64] :

- une variabilité des doses interindividuelle plus importante chez l'enfant que chez l'adulte ;
- une multiplicité des causes d'interférences (modifications alimentaires, infections, *etc.*) ;
- des prélèvements sanguins fréquents, contraignants, douloureux et difficiles à réaliser chez l'enfant (abord veineux souvent de mauvaise qualité) [65], certains laboratoires d'analyses médicales de ville refusant de les effectuer ;
- des modalités de suivi qui sont sources d'absentéisme scolaire pour les enfants et professionnel pour les parents ;
- une population restreinte (entre 500 et 1 000 enfants) déjà encadrée médicalement, en milieu hospitalier.

La gravité des accidents hémorragiques liés aux AVK à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effets indésirables a tout de même conduit la HAS à se pencher sur l'intérêt du remboursement des dispositifs d'automesure chez les patients adultes sous AVK au long cours.

Dans un rapport de 107 pages daté de décembre 2008 et publié en février 2009 [64], la HAS conclut par la négativité. La raison de ce refus s'explique du fait des conditions actuelles (manque d'ETP, possibilité de mesure de l'INR en laboratoire comme ce n'est pas le cas dans

d'autres pays tels que l'Allemagne, le Canada ou encore la Finlande, pas de structure spécifique de prise en charge type clinique d'anticoagulants (CAC), coût économique important pour la mise en place d'un remboursement global, *etc.*).

Les arguments sont recevables, mais non récents puisque le site www.automesure.com a ouvert une rubrique à ce sujet en 2001 [66].

L'absence de prise en charge chez les adultes constitue un vrai problème de santé publique.

La délivrance de ce matériel est ainsi peu développée, d'autant plus que le prix limite de vente, en 2013, est de 790 euros TTC (Toutes Taxes Comprises) pour le CoaguChek[®] XS, de 690 euros TTC pour l'INRatio[®] et d'environ 5 euros par bandelette. À noter une baisse des tarifs des deux appareils qui étaient encore, en 2011, à 1 136 euros TTC chacun [58].

Aucun tarif n'est fixé. Leurs prix peuvent varier d'une pharmacie à une autre et des frais de port sont parfois réclamés [67].

Dans certains cas et après étude de la situation du patient (ressources, charges, âge, pathologie, *etc.*), une aide financière à titre exceptionnelle, partielle ou totale, peut parfois être accordée par le fond social de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) du patient [67].

3.5.2.1- Conditions *sine qua non* au remboursement de l'automesure chez l'enfant

3.5.2.1.1- La prescription et les indications

La prescription du dispositif d'automesure ne peut être possible que par les services de cardiologie ou de pédiatrie possédant une activité cardiopédiatrique congénitale et une formation à l'automesure de l'INR. Ces centres doivent posséder une astreinte disponible 24h/24 [56].

La prise en charge ne se fait que pour les indications suivantes [56] :

- port de prothèses valvulaires mécaniques ;
- dérivations cavo-pulmonaires ;
- anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki ;
- hypertension artérielle pulmonaire ;
- prévention des thromboses intracavitaires dans les cardiomyopathies ;
- thromboses veineuses ou artérielles.

3.5.2.1.2- La formation des familles

Les enfants en âge de comprendre et les parents doivent impérativement recevoir :

- une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi aux AVK ;
- une formation pratique à l'autopiquête et à l'utilisation du dispositif d'automesure de l'INR.

Celles-ci seront exclusivement délivrées et validées par les services référents [56].

Avant la délivrance des connaissances théoriques et pratiques, le service référent doit réaliser un contrôle des connaissances. Ensuite, un contrôle continu des connaissances doit être réalisé 12 semaines suivant la dernière délivrance, puis tous les 6 mois [56].

3.5.2.1.3- Le suivi des enfants

Au moment de la prescription, un courrier doit être adressé au médecin traitant ainsi qu'au laboratoire d'analyses médicales qui réalise habituellement les contrôles de l'INR, avec les coordonnées du référent hospitalier [56].

Le suivi de l'enfant est alors réalisé par les mêmes services formateurs et prescripteurs. Le service référent reçoit les résultats de l'INR de l'enfant où un médecin du service ajuste la posologie et informe de la date du prochain contrôle. Le médecin traitant est aussi informé de ces informations [56].

En cas de difficultés, les parents doivent s'adresser au référent hospitalier dont ils disposent des coordonnées [56].

Lorsqu'une structure organisée d'éducation et de suivi de l'anticoagulation, type CAC, est disponible, un travail de concertation avec cette structure doit être réalisé (notamment par l'envoi d'un courrier accompagnant la prescription du dispositif, la précision aux familles des coordonnées des intervenants impliqués dans le suivi du traitement AVK, etc.) [56].

3.6- Fiabilité

Ces appareils, utilisés depuis de nombreuses années dans de nombreux pays, ont largement prouvé leur fiabilité.

En Suisse, une étude de 2007 [68] rapporte que le CoaguChek[®] S a une précision comparable aux méthodes standards de laboratoire. Chez 242 patients sous AVK au long cours, le coefficient de corrélation entre l'INR mesuré par automesure et par méthode

conventionnelle en laboratoire est de l'ordre de 0,850 (Figure 15), soit un résultat correct. L'étude montre également que les patients sont capables de produire des résultats fiables de l'INR avec des dispositifs d'automesure.

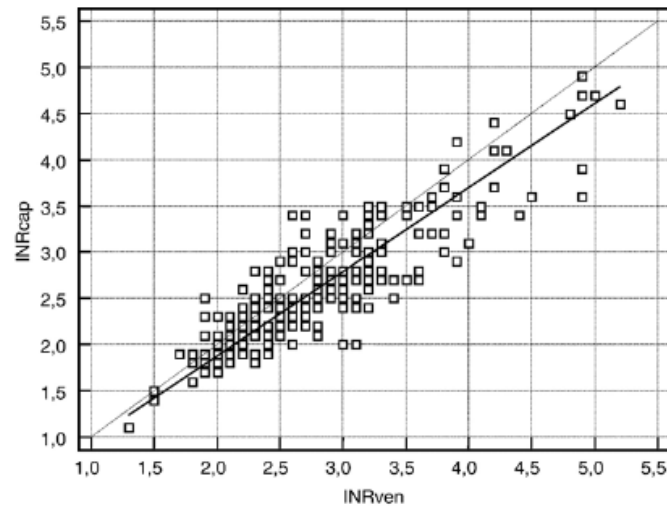


Figure 15 : Évaluation de la mesure de l'INR effectuée par automesure (INRcap) et par méthode conventionnelle en laboratoire (INRven) [68]

Auparavant, une étude australienne [69] a trouvé des résultats similaires entre les mesures d'INR réalisées avec le CoaguChek[®] S d'une part et avec une méthode standard en laboratoire d'autre part. Le coefficient de corrélation est de 0,880 (Figure 16).

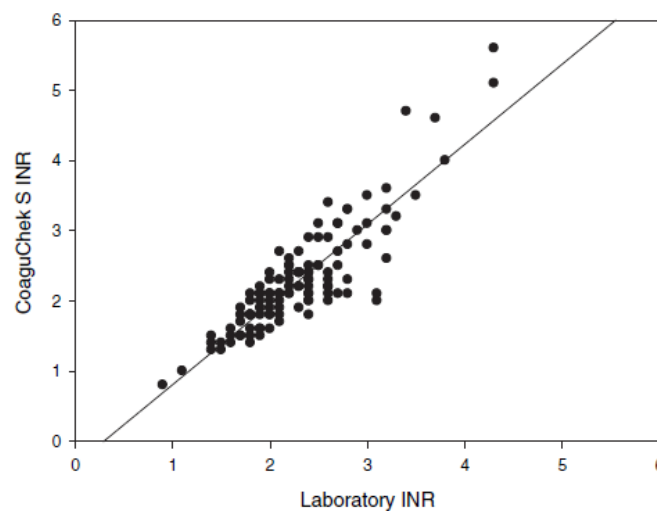


Figure 16 : Relation entre les valeurs d'INR obtenues avec le CoaguChek[®] S et une méthode standard en laboratoire [69]

Enfin, une étude Suisse de 2011 montre que le CoaguChek[®] XS a une meilleure corrélation avec les méthodes standards de laboratoire, par rapport au CoaguChek[®] S : 0,897 *versus* 0,871 [51].

Néanmoins, d'autres conclusions d'études sur la précision et la concordance clinique de la majorité des appareils d'automesure ont indiqué qu'ils étaient satisfaisants, mais que

certaines modèles présentent une surestimation ou une sous-estimation de l'INR mesuré par rapport aux mesures en laboratoire d'analyses médicales lorsque l'INR est supérieur à 3 [64] [70].

3.7- Évaluation

Plusieurs études ont comparé le suivi par la technique d'autosurveillance face aux suivis réalisés en CAC ou encore par méthode conventionnelle par un médecin généraliste.

Parmi elles, une étude randomisée contrôlée multicentrique réalisée en Allemagne entre 2002 et 2007 a évalué l'efficacité de l'autocontrôle et ses effets sur la qualité de vie exclusivement de patients âgés de plus de 60 ans [71]. En ce qui concerne la qualité de l'anticoagulation orale, la prévention des principales complications thromboemboliques et hémorragiques et la gestion du traitement par AVK, l'étude suggère que l'autocontrôle est supérieur aux soins de routine gérés par les médecins généralistes ou au sein des CAC.

Plus récemment, en 2008, l'étude THINRS (*The Home INR Study*), essai randomisé contrôlé effectué en Amérique du Nord, a montré que les patients utilisant la stratégie d'auto mesure de façon hebdomadaire obtiennent des résultats très similaires, mais non supérieurs, au management de haute qualité obtenu avec les CAC [14].

3.8- Avantages et limites de l'autosurveillance

Pour une utilisation à plus grande échelle des appareils d'autosurveillance en France, il faut estimer avec soin leurs avantages et leurs limites.

3.8.1- Avantages

Ces dispositifs ne sont toujours pas pris en charge chez l'adulte, pourtant ils [51] [67] :

- montrent des performances analytiques satisfaisantes [51] [68] [69] [72] ;
- préservent une qualité de vie en permettant une plus grande autonomie du patient responsabilisé (déplacement professionnel, éloignement du domicile, vacances, etc.), un gain de temps, un prélèvement moins anxiogène [71] [73] [74] [75] ;
- permettraient de réaliser d'importantes économies pour l'État en réduisant les visites au laboratoire, les prises de sang à répétition, les journées d'hospitalisation, les prises en charge d'éventuels handicaps et les absentéismes au travail (selon la littérature, la réduction des coûts de soins de santé en Amérique du Nord par l'autocontrôle est estimée à 4 millions de dollars par an pour 1 000 patients) [76] ;

- améliorent le suivi du traitement par AVK, car les mesures sont plus fréquentes (notamment en cas d'évènements intercurrents) avec un résultat instantané et faites à domicile, donc indépendantes de créneaux horaires imposés par les laboratoires ou par la profession du patient (possibilité de contrôle les week-ends et jours fériés) [71] ;
- permettent de préserver le capital veineux puisqu'il s'agit d'un prélèvement capillaire. En effet, les prises de sang à répétition fragilisent les veines et certains patients préfèrent espacer les contrôles biologiques en prenant des risques inutiles qui pourraient être évités, notamment chez les patients cancéreux [28] ;
- facilitent le maintien de l'INR dans les valeurs cibles (sans différence entre l'automesure et l'autocontrôle) [50] [70] ;
- sont confortables pour les enfants qui ont besoin d'une surveillance plus rapprochée (une fois par semaine) que celle des adultes, leur taux de coagulation étant plus difficile à stabiliser. Les prises de sang à répétition représentent une épreuve douloureuse supplémentaire avec des conséquences morales [65].

L'autocontrôle de l'INR comparé à une surveillance traditionnelle améliore également la qualité de l'anticoagulation orale, en réduisant les risques d'accidents thrombotiques, des complications hémorragiques et la mortalité [50] [71] [74] [77]. De plus, les kilomètres à effectuer pour se rendre au laboratoire et les conditions climatiques parfois défavorables sont des éléments qui dissuadent facilement les patients [69].

Enfin, en 2008, une étude randomisée contrôlée en *cross-over* réalisée en Irlande, a montré que les avantages indirects de l'automesure, couplés avec le fait que les patients ont suivi un programme structuré d'éducation et de formation, peuvent améliorer les résultats de l'anticoagulation, au-delà des bénéfices directs (augmentation de la fréquence des contrôles de l'INR). Cette étude a également démontré que les avantages de l'automesure peuvent persister même si le patient revient à une gestion des soins habituels [75].

3.8.2- Limites

Les limites de l'autosurveillance sont [67] :

- un coût important souvent à la charge du patient ;
- une sélection adéquate du patient, à savoir une nécessité de bonne dextérité et acuité visuelle à l'utilisation de ce type d'appareil [50] [77] ;

- un manque d'aptitude et de capacité du patient à l'observance (le taux d'abandon est de l'ordre de 10 à 20 %, le plus souvent en raison de la difficulté du geste d'autopiquête ou de dépôt de la goutte de sang sur la bandelette ou le fait que le patient préfère que ce soit le médecin qui ajuste le traitement) [50] [44] [74] ;
- une évaluation médico-économique non satisfaisante, d'autant plus que les études de coûts comparent souvent l'autosurveillance à un suivi en clinique spécialisée. Or, dans le système de soins français, le suivi classique se fait au sein des laboratoires d'analyses médicales qui ont un maillage territorial très important. La HAS conclut donc que l'automesure ne semble pas présenter d'avantage économique dans ce contexte [64]. Des études complémentaires seraient nécessaires pour comparer sur le long terme le coût de l'autosurveillance à celui du suivi en laboratoire ;
- une nécessité de prendre le temps d'éduquer le patient à cette technique [75].

En France, il existe un manque de formation et d'éducation des patients à l'autocontrôle. Or, une connaissance pour gérer au mieux sa dose médicamenteuse est nécessaire. L'utilisateur doit ainsi apprendre à modifier sa posologie en AVK en fonction des résultats obtenus avec l'appareil. Malheureusement, la France ne dispose à ce jour que de trop peu de structures prenant en charge cette éducation.

Ce type de démarche existe pourtant dans d'autres pays (Allemagne, Suisse, *etc.*) où le système CoaguChek[®] est utilisé après un stage préalable, suivi d'un avis favorable du médecin quant aux capacités du patient à s'auto-évaluer.

La facilité d'utilisation des appareils d'automesure de l'INR, leur précision et la disponibilité rapide des résultats, le tout en préservant la qualité de vie et en renforçant l'adhésion du patient, ont un réel potentiel pour minimiser les erreurs et les effets indésirables associés aux traitements par AVK.

Mais disposer d'un appareil d'automesure en France demande un investissement financier lourd qui amène certains patients à se le procurer d'occasion, par le biais de sites internet ou à l'étranger. De la sorte, ces patients ne reçoivent aucune information sur son utilisation et ne bénéficient d'aucune formation adaptée. Ainsi, dans l'optique de prévenir la iatrogénie des AVK, il devient urgent de remédier à cette situation en intégrant réellement l'usage des appareils d'automesure de l'INR dans le système de soins français.

4- Les logiciels d'aide à la prescription

Apparus au début des années 80 [78], les logiciels d'aide à la prescription des AVK se sont développés depuis. Ils cherchent à améliorer le contrôle thérapeutique des traitements par AVK.

En fonction du dernier résultat d'INR, le logiciel détermine, via des algorithmes, l'ajustement posologique nécessaire pour obtenir un INR cible et prévoit également la date du prochain contrôle biologique.

Les logiciels les plus utilisés en Europe sont DAWN-AC (origine anglaise) et PARMA (origine italienne) [79].

Les résultats de différentes études ont conduit à proposer des modèles prédictifs de la dose afin d'envisager une prescription personnalisée du traitement par AVK. Le meilleur modèle d'algorithme proposé à ce jour est celui de Gage *et al.* qui a été validé prospectivement dans une cohorte de réplication et qui intègre non seulement l'indication du traitement, les médicaments associés, les facteurs démographiques (âge, sexe, *etc.*), génétiques (CYP2C9, VKORC1), mais aussi d'autres facteurs importants comme le statut tabagique et l'ethnie [17].

Différentes études ont essayé de prouver l'avantage d'un logiciel d'adaptation posologique *versus* l'adaptation faite via l'expérience du praticien. Plusieurs paramètres y sont évalués comme le temps passé dans les valeurs cibles de l'INR ou la survenue des complications liées au traitement par AVK.

Une étude clinique multicentrique [80], débutée en juin 2002 et terminée en décembre 2006, a été réalisée au sein de cliniques spécialisées de 13 pays différents (Australie, Israël et onze pays européens). Elle a porté sur 13 219 patients avec 193 890 adaptations posologiques faites par un logiciel (DAWN AC ou PARMA-5) et 193 424 adaptations faites de manière classique. Les conclusions apportées sont une diminution significative des événements iatrogènes et une augmentation du temps passé dans la zone d'INR cible pour les patients dont les adaptations posologiques se sont faites par un logiciel.

L'utilisation de ces logiciels d'aide à l'adaptation posologique par les patients doit toujours être assortie d'une éducation thérapeutique du patient (ETP). Ils sont donc surtout utilisés au sein des cliniques d'anticoagulants (CAC) présentées dans le paragraphe suivant.

5- Les cliniques d'anticoagulants

Afin de réduire les complications liées à l'utilisation des AVK, des structures spécialisées dans la gestion des traitements anticoagulants, appelées les CAC, ont vu le jour en Amérique, en Europe, en Asie et en Afrique [81].

5.1- Historique

La première CAC a été fondée aux Pays-Bas en 1949. Il existe maintenant 70 CAC qui gèrent 80 % de l'ensemble des patients sous AVK dans ce pays [82].

En Italie, la première CAC a été créée en 1989. Une fédération italienne des CAC regroupe 255 cliniques qui suivent un peu plus de 30 % des patients traités par AVK [83].

L'Amérique du Nord, l'Espagne, l'Allemagne et l'Angleterre possèdent aussi ces structures sanitaires publiques ou privées spécialisées dans la gestion des traitements par AVK, mais à degré moindre [82].

En France, la mise en place de telles structures est plus récente, encore rare et souvent le fait de structures hospitalières.

La première CAC apparue est celle de l'hôpital Rangueil de Toulouse en 1998. Elle a été conçue conjointement par un service clinique (Médecine Vasculaire) et une unité biologique (Laboratoire d'Hématologie-Hémostase) [79]. Elle gère plus de 300 patients et est devenue aujourd'hui une référence.

Depuis, d'autres CAC sont apparues en province : Brest, Dôle, Lille, Limoges, Saint-Étienne et Strasbourg [58].

Plus récemment, la CAC d'Île-de-France Ville-Hôpital s'est développée avec plusieurs spécificités : un réseau ville-hôpital, une implication de tous les partenaires de santé (médecins de ville mais aussi biologistes, pharmaciens, infirmières libérales), un logiciel spécifique d'aide à la prescription fonctionnant en réseau, des documents clairs d'éducation destinés aux patients, des séances d'éducation des patients qu'ils soient hospitalisés ou non [58].

5.2- Rôles

Les CAC regroupent les différents moyens visant l'amélioration du suivi des patients sous anticoagulants grâce à un personnel multidisciplinaire spécialisé (médecins, biologistes,

infirmières, etc.), des logiciels de gestion et d'aide à la prescription et d'un matériel pédagogique dédié à l'ETP [82].

5.3- Fonctionnement

Dans la plupart des pays étrangers, la CAC est une structure spécialisée et autonome. Les patients y sont adressés dès le début de leur traitement par AVK et toute la prise en charge est réalisée au sein de la CAC [64]. Ainsi, en Italie, les patients sont prélevés et vus en consultation au sein même de la clinique. Au terme de la consultation, ils reçoivent en temps réel une fiche qui indique la dose quotidienne et la date du prochain contrôle de l'INR. En Angleterre, dans de nombreux centres, les infirmières adaptent elles même le traitement anticoagulant avec le logiciel d'aide à la prescription sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien. Aux Pays-Bas, des infirmières des CAC font les prélèvements et les relevés d'informations cliniques à domicile [83].

En France, cette organisation n'a pas été retenue afin de ne pas substituer la CAC au médecin traitant du patient [79].

Le patient est prélevé par le laboratoire de proximité. Le biologiste s'engage en signant une charte à respecter certains critères de qualité dont dépend la fiabilité de l'INR (qualité de l'étape pré-analytique, utilisation de thromboplastine sensible, etc.). Les résultats biologiques sont transmis à la CAC en temps réel par fax ou par voie électronique. L'adaptation posologique se fait à l'aide d'un logiciel informatique qui propose une nouvelle posologie et la date du prochain INR en intégrant pour chaque mesure d'INR les caractéristiques des patients (comorbidité stable, pathologie aiguë intercurrente, modification du traitement médicamenteux, etc.). La CAC transmet ensuite l'adaptation au médecin traitant [79] [83].

La CAC est bien un partenaire, une structure de conseils pour le médecin traitant qui reste le référent pour son patient (sauf s'il souhaite une prise en charge directe par la CAC vis-à-vis de son patient).

Concernant l'éducation thérapeutique, le patient est invité par son médecin à se rendre aux séances d'éducation organisées par la CAC. En général, elle comporte dans un premier temps un entretien individuel puis quelque temps plus tard, une séance de groupe.

5.4- Évaluation

L'évaluation de la prise en charge des patients sous AVK dans ces structures a été réalisée dans de nombreux pays en prenant comme critères d'évaluation le temps passé dans la zone thérapeutique d'INR prédéfinie (méthode de Rosendaal), le taux de complications thrombotiques et/ou hémorragiques et des indices de satisfaction des patients [82].

L'étude réalisée en 1998 par Chiquette *et al.* [84], comparant 145 patients suivis par une prise en charge ambulatoire classique contre 183 patients avec une prise en charge dans une CAC, a montré plusieurs avantages en faveur des services spécialisés dont :

- une augmentation du temps passé dans les valeurs cibles de l'INR ;
- une réduction du nombre de patients avec un INR supérieur à 5 ;
- une réduction du nombre des complications hémorragiques majeures et mineures et de leurs récives ;
- une réduction du nombre de décès par complications hémorragiques ;
- une réduction du nombre d'hospitalisations liées aux AVK (5 % *versus* 19 %) ;
- une réduction du nombre de consultations dans le service des urgences (6 % *versus* 22 %) ;
- une économie financière pour l'État.

Une étude de suivi de cohorte [82] regroupant 530 patients, au sein d'un Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants (CSCTA) développé en médecine libérale ambulatoire à Rouen, et qui utilise un logiciel informatique d'aide à la prescription (DAWN-AC), a rapporté ses résultats sur 5 ans. Les patients, dont la zone thérapeutique était comprise entre 2 et 3, ont passé 70 % du temps dans la zone cible, 14 % au-dessus de la cible et 16 % au-dessous. En considérant l'étendue totale des résultats des zones thérapeutiques (INR entre 1,5 et 4,5), les patients ont passé 82 % du temps dans la zone cible, 17 % au-dessous et seulement 1 % au-dessus. Fait important, moins de 1 % des patients ont eu un INR supérieur à 5. Ce chiffre est considérablement inférieur aux données de la littérature qui estiment ce pourcentage entre 5 et 14 % au cours d'un suivi traditionnel. Parmi les complications liées au traitement ont été notées 4 récives thrombotiques (13 %) et 26 évènements hémorragiques (87 % des complications), dont 7 hémorragies considérées comme sévères. La principale amélioration apportée par le CSCTA est la stabilité de l'anticoagulation, élément déterminant dans l'efficacité du traitement.

5.5- Avantages et limites des cliniques d'anticoagulants

Dès à présent, il faut apprécier le pour et le contre du développement de ces structures dans notre pays.

5.5.1- Avantages

Les avantages des CAC comparés à un suivi classique sont nombreux, tels que :

- une économie pour l'État en réduisant notamment les coûts des visites des patients dans les services d'urgences ou des hospitalisations liées aux hémorragies ou aux récurrences thrombotiques. Une approche médico-économique réalisée au Texas donne une économie par patient-année de 1 600 dollars. Une extrapolation au nombre de patients traités par AVK en France estimerait l'économie attendue à près d'un milliard d'euros, ce chiffre restant très approximatif [82] [84] [85] ;
- une amélioration de la qualité de l'anticoagulation orale en réduisant les risques d'accidents thrombotiques, des complications hémorragiques et la mortalité [84] [85] ;
- un meilleur maintien de l'INR dans les valeurs cibles [84] [85] [86].

5.5.2- Limites

Les limites en France sont [79] :

- une évaluation insuffisante de l'utilité des CAC dans notre système de soins ;
- une évaluation insuffisante du gain économique pour l'État par rapport à la pratique conventionnelle ;
- aucune fédération nationale des CAC n'est formalisée.

Les CAC ne sont encore qu'à l'état de projet en France alors qu'elles sont largement développées chez nos voisins, en particulier les italiens et les néerlandais.

Le problème de ces structures est leur coût. Un projet de création et développement d'un « centre des anti-thrombotiques » pour l'aide à la prescription, à l'information et au suivi des patients a d'ailleurs vu le jour au CHU d'Angers en juillet 2005. Il a rapidement été mis en suspend à cause du coût de sa réalisation. Cependant, celui-ci n'intègre pas les économies réalisées grâce au nombre d'hospitalisations et de décès évités chaque année.

Un autre argument se greffe au fait que ces cliniques ont du mal à se développer dans notre pays. Les médecins généralistes français ont en effet peu recours à leur service contrairement à ceux de nos voisins européens [82].

6- Autres structures et organismes d'aide à la gestion des traitements antivitamines K

Les professionnels de santé ne prennent parfois pas le temps de dialoguer avec leurs patients de leurs traitements par AVK. Le pharmacien d'officine se retrouve souvent interrogé sur ce traitement mais également sur les structures et sites internet sérieux auprès desquels les patients pourraient trouver une écoute et des réponses à leurs interrogations.

En parallèle des CAC présentées précédemment, des structures d'aide à la gestion des traitements AVK ainsi que des sites internet ont vu le jour ces dernières années. Ils aident les patients à gérer leur traitement au quotidien et leur apportent un soutien essentiel. Les forums par l'intermédiaire desquels ils discutent de leur traitement leur permettent de se sentir moins seuls dans leur combat et d'échanger des informations.

Toutefois, compte-tenu des risques de la iatrogénie, il est important que tout cela soit implanté par des professionnels et il n'est pas évident pour ces patients de connaître les sites et les structures encadrés.

Le pharmacien d'officine se doit ainsi de les connaître afin de répondre consciencieusement aux patients. Le pharmacien peut lui-même interagir avec ces structures pour de plus amples informations.

6.1- Le Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants (CSCTA)

6.1.1- Présentation

Un centre de surveillance des traitements antithrombotiques a été créé à Rouen fin 2001. Il est le premier, en France, de structure libérale et a été mis en place grâce à une collaboration entre des médecins et biologistes libéraux ainsi qu'avec des médecins hospitaliers grâce à un financement émanant du Fond d'Aide à la Qualité des Soins en médecin de ville (FAQS) [82].

Il met en réseau les médecins et biologistes du département de la Seine maritime et de l'Eure. En 2010, 250 médecins généralistes sont inscrits au CSCTA avec 1 000 patients inclus dans la base [87].

6.1.2- Objectifs

Cette association a pour objectif d'améliorer la prise en charge et le suivi des patients sous AVK de la région Haute Normandie en réduisant ainsi le risque de complications liées à ce traitement.

6.1.3- Fonctionnement

À chaque dosage d'INR d'un patient membre, le laboratoire d'analyses médicales communique le résultat au malade, à son médecin traitant ainsi qu'au CSCTA où un médecin détermine la posologie adaptée à l'aide d'un logiciel (identique au CAC) et la date du prochain contrôle. Le tout est communiqué au médecin traitant du patient dans la même journée qui reste responsable de la prescription du patient [82].

Tous les laboratoires d'analyses médicales de ce département se sont impliqués et investis dans la démarche du CSCTA [58] :

- chaque patient sous AVK reçoit une information et un document sur le fonctionnement et l'utilité de ce centre ;
- le biologiste propose ensuite au patient d'adhérer au centre et remplit avec lui une fiche qui sera à compléter par le médecin traitant ;
- le médecin accepte de transmettre au centre les informations médicales et de recevoir les conseils pour son patient. Sinon, il s'y oppose expressément ;
- le médecin traitant reste libre de suivre ou non les conseils du CSCTA sur la posologie optimale de l'AVK.

Les résultats obtenus depuis 2001 montrent un net gain thérapeutique (Partie II.5.4). Il faut néanmoins noter que cette amélioration de l'équilibre du traitement passe par une fréquence de prélèvements plus importante que celle recommandée par l'ANSM, à savoir un délai moyen de 19 jours entre deux contrôles d'INR contre 28 jours dans les recommandations nationales [82].

Le frein majeur rencontré par le CSCTA est l'absence de volonté des médecins à s'engager dans un processus de charte perçu comme lourd et contraignant [58].

6.2- Le réseau GRANTED (*Grenoble Angiological Network for ThromboEmbolic Disease*)

6.2.1- Présentation

À Grenoble, le réseau GRANTED a été monté en 2004 pour améliorer la prise en charge des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse [58]. En mars 2006, il gère 24 patients sous AVK traités pour une maladie thromboembolique veineuse.

Ce réseau ville-hôpital regroupe des médecins généralistes, des médecins vasculaires, des médecins gériatres, des médecins d'Établissement d'Hébergement de Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD), des infirmières, des kinésithérapeutes, des diététiciennes et les établissements de santé publics et privés du secteur sanitaire de Grenoble.

Les actions de ce réseau respectent les filières habituelles de soins et sont proposées en complément de la prise en charge habituelle des patients.

Ce réseau est agréé par l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) et l'Agence Régionale de l'Hospitalisation (ARH) [88].

6.2.2- Objectifs

Cette coordination entre professionnels du secteur libéral et du secteur hospitalier apporte une meilleure communication entre les différents intervenants, favorise une prise en charge efficace des patients et réduit de ce fait, les risques des complications liées à un épisode de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire.

6.2.3- Rôles

Le réseau GRANTED joue un rôle dans l'éducation des patients sous AVK et plus récemment, un rôle de formation à l'utilisation des appareils d'automesure.

6.2.3.1- Éducation thérapeutique des patients sous antivitamines K

Le réseau possède un centre de conseil en traitement anticoagulant où se déroulent des séances d'information et d'éducation destinées aux patients sous AVK.

Des séances individuelles, d'une durée d'environ 45 minutes, sont réalisées par les infirmières du réseau à la mise sous traitement par AVK. Ces infirmières peuvent intervenir en milieu hospitalier, à domicile ou à la maison des réseaux (située à Saint Martin D'Hères 38400). Au terme de la séance, l'infirmière s'assure que la personne a acquis les compétences nécessaires pour une bonne gestion de son traitement (plusieurs séances

peuvent parfois être nécessaires). Quinze jours après, l'infirmière reprend contact par téléphone avec le patient pour un suivi.

Les séances en groupe de 8 à 10 participants, animées par une infirmière et un médecin du réseau, ont lieu 2 à 3 mois après. Ces séances interactives de 2 heures se déroulent au CHU de Grenoble ou à la maison des réseaux. Le rythme est en général d'une à deux fois par mois. Au cours de ces séances, un diaporama est présenté et commenté, les patients témoignent de leur vécu, de leur pathologie et de leur traitement, et enfin des réponses aux différentes questions leur sont proposées.

Une formation spécifique est prévue pour les patients sourds ou malentendants. Elle peut être organisée avec un professionnel soignant sourd et/ou un interprète Langue des Signes Française (LSF) [88].

Les médecins du département peuvent obtenir une éducation thérapeutique pour leurs patients grâce au formulaire téléchargeable qui se trouve sur le site du réseau à l'adresse suivante : <http://granted.ujf-grenoble.fr/prresentespacprof.htm>.

6.2.3.2- Éducation à l'utilisation des appareils d'automesure

Depuis 2009, le réseau GRANTED assure aussi une éducation à l'utilisation des appareils d'automesure de l'INR permettant une utilisation en toute sécurité pour les personnes intéressées par ce mode de surveillance [89].

Cette formation se déroule en 3 étapes :

- 1^{ère} séance : prise de contact, manipulation des appareils et information sur le coût des appareils et des bandelettes ;
- 2^{ème} séance : pour les patients intéressés par l'achat : réalisation d'un INR en laboratoire puis 2^{ème} entretien avec réalisation d'un INR par l'appareil d'automesure afin de vérifier l'absence de discordance entre les résultats ;
- 3^{ème} séance : si le patient décide d'acquérir l'appareil : contact téléphonique avec le médecin traitant pour vérifier les constantes biologiques nécessaires à la fiabilité de l'utilisation des bandelettes (hématocrite, triglycérides, bilirubine). Le patient revient pour une séance individuelle personnalisée. Un courrier est envoyé aux différents professionnels de santé prenant en charge le patient. Si nécessaire, une éducation individuelle par une infirmière du réseau peut précéder la séance.

Le médecin peut aussi télécharger le formulaire nécessaire à l'inscription de son patient sur la même adresse internet citée précédemment.

6.3- Le Centre de Référence et d'Éducation des Anti-Thrombotiques d'Île-de-France (CREATIF)

6.3.1- Présentation

La CAC d'Île-de-France (hôpital Lariboisière) s'est transformée en Centre de Référence et d'Éducation des Anti-Thrombotiques d'Île-de-France (CREATIF). Elle regroupe le CHU Nord en particulier Lariboisière, Louis Mourier (Colombes) et Bichat [58].

6.3.2- Objectifs

Cette structure coordonne et organise la prise en charge des traitements antithrombotiques entre l'hôpital et les professionnels de santé libéraux d'Île-de-France.

6.3.3- Rôles

Il délivre des conseils aux professionnels de santé, prend en charge et rend des conseils thérapeutiques aux patients sous AVK (et à leur médecin référent), organise des séances d'éducation thérapeutique et des actions de formation des professionnels afin d'améliorer la connaissance des antithrombotiques [42].

Le CREATIF constitue un centre de référence et de recours pour les professionnels de santé d'Île-de-France pour aider à l'équilibration du traitement anticoagulant et en cas de questionnement ponctuel sur le traitement antithrombotique de leurs patients.

Enfin, comme le réseau GRANTED, il propose des séances d'éducation à l'automesure de l'INR et une formation à l'utilisation des appareils d'automesure.

6.4- Le site internet « AVKcontrol' »

« AVKcontrol' » est un site internet scientifiquement fiable consacré à l'information sur le traitement par AVK, son environnement et son suivi.

Il a été créé par Agnès PELLADEAU, maman d'un enfant traité par AVK depuis 2001. Bien que non professionnel de santé, cette femme s'est intéressée à ce sujet. En effet, les parents d'enfants malades se sentent souvent livrés à eux-mêmes, faute d'informations compréhensibles pour eux de la part de l'équipe soignante.

La biologie est complexe et par conséquent certaines informations échappent aux familles et au public telle que la commercialisation des appareils d'automesure de l'INR. D'où l'initiative

d'Agnès PELLADEAU qui créé en 2005 ce site dédié aux 900 000 personnes (plus de 1 % de la population française) sous traitement AVK, mais aussi aux professionnels de santé et aux institutions sanitaires et sociales. Ce site est destiné à encourager, et non à remplacer, les relations existantes entre le patient et son médecin.

Ce site bénévole apporte des informations complètes et compréhensibles par tous, avec des liens renvoyant à des documents plus scientifiques.

Il permet notamment de connaître les différents moyens mis en œuvre pour le suivi du traitement par AVK (suivi biologique, carnet de suivi, structures spécialisées dans la gestion de l'anticoagulation, *etc.*) et les positions et évolutions de la France sur les appareils d'automesure de l'INR.

Il existe également une partie dédiée à des témoignages, une autre à un jeu de questions/réponses sur des thèmes précis (les questions posées sur le site sont transposées au CREATIF qui y répond) et encore beaucoup d'autres sujets liés au traitement AVK (alimentation, phytothérapie et produits de santé naturel, recommandations, *etc.*).

7- L'éducation thérapeutique du patient

La cardiologie est une spécialité dans laquelle l'éducation thérapeutique s'est logiquement développée, notamment lors de l'initiation ou du suivi d'un traitement par AVK [90].

7.1- Définition

Dès 1998, un groupe de travail de l'OMS a proposé les bases de l'ETP en soumettant cette définition : « L'éducation thérapeutique a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation, des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Cela a pour but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et à améliorer leur qualité de vie » [91].

Cette définition est assez consensuelle au plan national comme international. Cependant, elle ne précise pas suffisamment certains aspects en particulier l'organisation de l'éducation thérapeutique dans le système de soins. La HAS précise l'importance de la notion de programme structuré d'ETP au sein de trois recommandations datant de juin 2007 :

- ETP, définition, finalités et organisation [92] ;
- ETP, comment la proposer et la réaliser ? [93] ;
- ETP, comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique ? [94].

7.2- Historique et état des lieux de l'éducation thérapeutique en France

La volonté politique de faire de l'éducation thérapeutique l'une des priorités en matière de santé publique a fait l'objet d'une succession de textes officiels [95] :

- 1980 : d'après le Comité des ministres réuni au Conseil de l'Europe, toute personne a le droit de connaître l'information recueillie sur sa santé. Il recommande d'ailleurs des programmes privilégiant la participation active des malades à leur traitement ;
- mai 1998 : l'OMS rédige les compétences attendues des soignants dans ce domaine. Ils doivent être en mesure d'organiser, mettre en œuvre et évaluer des programmes et activités d'éducation thérapeutique, en prenant en compte les singularités des patients (expériences, représentations), et en se centrant sur leurs apprentissages à « gérer leur maladie » dans le quotidien ;
- février 1999 : le *Manuel d'accréditation des établissements de santé* prévoit que le patient bénéficie « des actions d'éducation concernant sa maladie et son traitement et des actions d'éducation pour la santé adaptées à ses besoins » ;
- 2000 : la Conférence nationale de santé souligne l'intérêt de développer la prévention et l'éducation, dans une approche de promotion de la santé. Le souhait de voir se renforcer l'ETP et la diffusion des pratiques professionnelles éducatives à l'ensemble des futurs intervenants du domaine de la santé est mentionné (proposition n° 8) ;
- loi du 4 mars 2002 : toute personne a le droit d'accéder aux informations relatives à sa situation de santé [...] et d'être reconnue comme un acteur partenaire de sa santé avec les professionnels ;
- avril 2007 : quatre objectifs annoncés dans un plan d'amélioration de qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques : aider chaque patient à mieux

connaître sa maladie pour mieux la gérer, élargir la pratique médicale vers la prévention, faciliter la vie quotidienne des malades, mieux connaître les conséquences de la maladie sur leur qualité de vie ;

- juin 2007 : un guide méthodologique présente les éléments fondamentaux de « structuration d'un programme d'ETP dans le champ des maladies chroniques » ;
- 21 juillet 2009 : l'article 84 de la loi HPST est consacré à l'ETP. Elle est pour la première fois reconnue comme thérapeutique à part entière avec son cadre, ses finalités et ses modes de financement dans une loi de santé publique.

Plusieurs institutions comme la Société Française de Santé Publique (SFSP), l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) et la HAS ont contribué à préciser le champ d'action de l'ETP et à proposer un cadre pour son développement en élaborant, en particulier, un cahier des charges pour les projets élaborés soit au niveau des services hospitaliers, soit au niveau libéral [96].

En France, ce sont les Agences Régionales de Santé (ARS) qui autorisent les programmes d'ETP [97].

Toutefois, toute cette volonté politique pour changer les pratiques ne suffit pas. Force est de constater que les soignants ne sont pas devenus spontanément des éducateurs.

7.3- Fonctionnement

L'ETP nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

Les pratiques d'éducation thérapeutique reposent sur une approche systématisée, incluant des outils techniques précis :

- un diagnostic éducatif ;
- une alliance thérapeutique ;
- un plan d'apprentissage autour d'objectifs spécifiques et de sécurité ;
- des pratiques d'évaluation de processus et de résultats négociés avec le patient.

La place occupée par le patient et son entourage est centrale dans un parcours qui doit être clairement précisé.

7.4- Objectifs

L'ETP cherche dans un premier lieu à établir un accord sur le rôle de chacun (le patient d'un côté et le(s) professionnel(s) de santé de l'autre). Puis, conformément aux recommandations de la HAS, les finalités spécifiques de l'éducation thérapeutique chez les patients sont [92] :

- l'acquisition et le maintien de compétences d'autosoins :
 - soulager les symptômes ;
 - prendre en compte les résultats d'une automesure ou d'une autosurveillance ;
 - adapter des doses de médicaments ;
 - réaliser des gestes techniques et des soins ;
 - mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.) ;
 - prévenir des complications évitables ;
 - faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ;
 - impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, du traitement et des répercussions qui en découlent ;
- la mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation :
 - se connaître soi-même et avoir confiance en soi ;
 - savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress ;
 - développer un raisonnement créatif et une réflexion critique ;
 - prendre des décisions et résoudre un problème ;
 - se fixer des buts à atteindre et faire des choix ;
 - s'observer, s'évaluer et se renforcer.

7.5- Pourquoi une éducation thérapeutique ?

Vivre avec une maladie chronique, une fois un traitement institué, nécessite de la part du patient un ensemble d'aménagements qui révèlent de la connaissance de sa maladie et de son traitement, de compétences d'autosoins et d'auto-adaptation du traitement en fonction des circonstances même de sa vie. Ainsi, le sujet, habituellement passif dans une situation de maladie aiguë, est confronté dans le cas d'une maladie chronique, à la nécessité de tenir tôt ou tard un rôle actif et quasi permanent [98].

Ce changement de statut va, quasiment en miroir, obliger le professionnel de santé à modifier ses attitudes le plus souvent directives et paternalistes en situation aiguë, vers la recherche d'une relation de véritable partenariat.

Soigner et éduquer une personne atteinte d'une maladie chronique sont deux activités liées et indispensables.

7.6- Distinction entre éduquer et informer un patient

La simplification apparente du traitement des maladies chroniques masque une complexification de toutes les données qu'un patient doit prendre en compte et maîtriser : alimentation, activité physique, technique de soins, protocoles de surveillance, rôle des émotions, effets secondaires des traitements, *etc.*

Ce qui distingue l'éducation de l'information est la nature et le sens des connaissances que le patient s'approprié. L'ETP vise ainsi à aider le sujet à devenir le premier acteur de ses soins. Il va non seulement acquérir des compétences spécifiques mais aussi apprendre à maintenir un projet de vie, à le construire ou à le reconstruire. Il devient ainsi un véritable partenaire thérapeutique [98].

7.7- Population pouvant bénéficier d'une éducation thérapeutique

La proposition d'une éducation thérapeutique initiale au patient se fait soit à un moment proche de l'annonce du diagnostic de sa maladie chronique, soit à tout autre moment de l'évolution de sa maladie (dans le cas où la proposition ne lui a pas déjà été faite ou s'il l'a refusée auparavant).

Cette proposition doit être établie :

- pour toute personne (enfants, parents, adolescents, adultes) ayant une maladie chronique, quel que soit son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie ;
- pour les proches du patient (s'ils le souhaitent), et si celui-ci souhaite les impliquer dans l'aide à la gestion de sa maladie.

Une éducation thérapeutique de suivi régulier (ou de renforcement) et si besoin de suivi approfondi (ou de reprise) tout au long de la maladie chronique peut aussi être proposée. Elle se déroule après une évaluation individuelle et une actualisation du diagnostic éducatif.

À noter que les difficultés d'apprentissage (lecture, compréhension de la langue, handicap sensoriel, mental, troubles cognitifs, dyslexie, *etc.*), le statut socio-économique, le niveau

culturel et d'éducation, ainsi que le lieu de vie du patient ne doivent pas le priver à priori d'une ETP [92].

7.8- Contenu d'un programme d'éducation thérapeutique des patients traités par antivitamines K

L'ETP des patients traités par AVK consiste en partie à exposer les principes fondamentaux de leur traitement médicamenteux.

Durant les différents entretiens avec les professionnels de santé (infirmières, médecins, pharmaciens), plusieurs thèmes sont abordés.

7.8.1- Ce qu'il faut connaître sur son traitement

- Quel est le but de l'anticoagulation, qu'est ce qu'un AVK ?
- Quel est le mécanisme d'action des AVK ?
- Quand prescrit-on un AVK ?
- Quelles sont les posologies prescrites (comprimé, 3/4 de comprimé pour la fluindione, milligrammes pour la warfarine, etc.) ?
- Quels sont les bénéfices et les risques du traitement ?
- Pourquoi faut-il surveiller ce traitement ?

7.8.2- Ce qu'il faut connaître sur les modalités de surveillance

- Qu'est-ce que l'INR ?
- Quelle est la zone thérapeutique, la valeur de l'INR « cible » ?
- À quelle fréquence doit-on contrôler l'INR ?
- Dans quels cas suspecte-t-on une hémorragie ?

7.8.3- Ce qu'il faut connaître sur la conduite à tenir dans la vie quotidienne

- Faut-il changer son régime alimentaire lorsque l'on est traité par AVK ?
- Quels sont les dangers de l'automédication, quels sont les médicaments à proscrire ?
- Quelles sont les consignes à connaître pour éviter une hémorragie ?
- À qui faut-il signaler que l'on prend un traitement AVK ?
- Quelles sont les attitudes à adopter en cas de blessure, coupure, saignement, etc. ?
- Quelle est l'attitude à adopter en cas de soins ?
- Que faire en cas d'oubli de prise ?
- Que faire en cas de fièvre ou de douleurs ?

- Que faire en cas de grossesse ou de désir de grossesse ?
- Quelles sont les activités à risque hémorragique lorsque l'on est sous AVK (sports violents, bricolage) ?
- Comment se préparer à un voyage ou un déplacement à l'étranger ?

7.8.4- Ce qu'il faut savoir

Le patient doit retenir plusieurs points essentiels à son traitement afin d'assurer l'efficacité et la sécurité des soins, tels que :

- un traitement AVK doit être pris tous les jours à la même heure (le soir de préférence) ;
- il doit être équilibré : un surdosage est lié à un risque hémorragique et un sous-dosage à un risque thrombotique ;
- il doit être surveillé par le contrôle de l'INR au moins une fois par mois, si possible effectué dans le même laboratoire ;
- l'INR cible se situe en général entre 2 et 3 ;
- en cas de signe hémorragique, il faut immédiatement prendre contact avec un professionnel de santé ;
- il ne faut pas prendre d'autres médicaments de sa propre initiative.

Tous ces points sont rappelés dans le carnet d'information et de suivi du traitement AVK qui est remis au patient durant ces entretiens.

7.8.5- Ce qu'il faut connaître sur l'utilisation d'un appareil d'automesure

Les patients doivent être éduqués au bon fonctionnement de l'appareil et aux modalités de surveillance.

Un guide d'entretien éducatif sur les AVK, tiré du programme « Educ'AVK », est présenté sur la figure 17 [99]. Il permet aux professionnels de santé de garder le fil conducteur de l'entretien tout en évitant d'omettre des items importants.

Guide d'entretien éducatif sur les AVK

PRÉSENTATION

- Qui suis-je ? Un pharmacien.
- Quel est mon rôle ? « Je m'intéresse à votre traitement... et en particulier, je viens vous apporter des informations, des conseils sur un médicament que vous prenez depuis quelques jours : c'est un anticoagulant... j'effectue ces entretiens dans le cadre d'une petite étude qui consiste à essayer de voir si les informations que je vais vous transmettre vous permettent de mieux gérer votre traitement... est-ce que vous êtes d'accord pour faire partie de l'étude ? »

DIAGNOSTIC ÉDUCATIF

- Dimension cognitive : connaissances antérieures sur la maladie et le traitement, croyances.
 - Dimension socio-professionnelle : situation familiale, professionnelle, mode de vie.
 - Dimension psychologique : anxiété, déni, révolte, acceptation...
- « idée sur l'observance »

INFORMATIONS COMMUNES À TOUS LES PATIENTS (SUPPORTS : CLASSEUR IMAGIER + CARNET DE SUIVI)

- But du traitement : Pouvez-vous me dire à quoi sert cet anticoagulant ?
- Modalités de prise (moment de la prise et que faire en cas d'oubli ?)
- Contrôle biologique (pourquoi ? comment ? expression du résultat en INR, valeurs cibles et remplissage du tableau de suivi avec exemples)
- Régime alimentaire
- Interactions médicamenteuses
- Attitudes en cas de soins

INFORMATIONS SPÉCIFIQUES (CLASSEUR IMAGIER)

- Grossesse, contraception
- Sports à risque
- Voyages

CAS PRATIQUE

A partir d'une liste de cas cliniques, choisir une situation adaptée au contexte et au mode de vie du patient.

Figure 17 : Guide d'entretien éducatif sur les AVK [99]

7.9- Évaluation de l'éducation thérapeutique des patients sous antivitamines K

Concernant l'efficacité de l'éducation thérapeutique chez les patients traités par AVK, la littérature fondée sur des essais contrôlés et randomisés est peu fournie. Les programmes d'éducation ne sont pas standardisés, sont variés et difficilement comparables [100].

L'efficacité de l'ETP est évaluée sur des critères variables d'une étude à l'autre. Ils peuvent être [101] :

- la stabilité de l'INR ;
- le taux de complications hémorragique ;
- le taux de récurrences thrombotiques ;
- le nombre de décès ;
- l'évolution des connaissances du patient ;
- la mesure de la qualité de vie du patient.

Par ailleurs, l'évaluation d'un programme d'ETP est souvent réalisée sans pouvoir distinguer l'impact des différentes interventions (séances individuelles associées à une prise en charge comme une autosurveillance de l'INR, un suivi de l'INR par un centre spécialisé comme les CAC, etc.) [101].

Les résultats des différentes études retrouvées sont détaillés ci-dessous.

Une étude cas/témoin réalisée en 2005 [102] montre qu'une compréhension insuffisante du traitement par AVK est un facteur de risque important d'instabilité du traitement. En effet, plus le patient a été éduqué dans la connaissance de son traitement, moins il y a eu d'accidents.

Une étude randomisée [101] a mis en évidence une plus grande stabilité de l'INR dans les 6 mois suivant une intervention éducative, associée ou non à une autosurveillance de l'INR, par rapport aux 6 mois précédents, chez des patients de plus de 65 ans qui ont, depuis plus d'un an, un traitement par AVK pour fibrillation auriculaire.

Une seconde étude randomisée [101] a, quant à elle, mis en évidence une moins grande fréquence d'événements hémorragiques majeurs et une plus grande stabilité de l'INR dans les 6 mois suivant une prise en charge associant intervention éducative et autosurveillance de l'INR, mais avec un effet disparaissant au-delà de 6 mois, le taux d'hémorragie étant identique après.

Enfin, une étude pilote [103] évaluant l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène des patients traités par AVK dans le cadre d'une maladie thromboembolique a montré que la probabilité à 3 mois d'avoir une hémorragie sous AVK était en moyenne 4 fois moins élevée chez un patient ayant suivi le programme d'éducation. Cette étude était valable chez des patients jeunes, moyenne de 65 ans, susceptibles de pouvoir recevoir ce type d'éducation.

7.10- Avantages et limites de l'éducation thérapeutique du patient

L'évaluation de l'ETP amène à des avantages et des limites qui doivent être connus des utilisateurs.

7.10.1- Avantages

Les avantages de l'ETP sont [90] [104] [105] :

- le devenir du patient comme un véritable acteur de sa thérapeutique amenant à des répercussions bénéfiques sur l'observance et la bonne gestion du traitement (suivi biologique, contre-indications, automédication, etc.) ;
- une amélioration de la santé du patient ;
- une réduction de la mortalité ;

- un retard de l'apparition des complications ;
- une amélioration de la qualité de vie du patient en lui permettant notamment de réaliser ses projets ;
- une amélioration du temps passé en zone thérapeutique.

7.10.2- Limites

Les limites potentielles à l'ETP sont [97] [104] :

- l'âge des patients (souvent âgés : présence de troubles de la mémoire et de capacité d'apprentissage limitée) ;
- l'absence de relais formalisé ville-hôpital pour un suivi favorable au long cours ;
- la perte de vue des patients ;
- la nécessité d'un programme de formation pour les professionnels de santé ;
- les contraintes telles que le manque de ressources humaines en milieu hospitalier ;
- les difficultés de reconnaissance (tarification), tant en milieu hospitalier qu'en exercice libérale.

Un processus d'éducation thérapeutique représente bien plus qu'une simple information donnée au patient. L'information est certes un temps indispensable mais l'éducation thérapeutique permet d'adapter les messages éducatifs aux particularités du patient et à son quotidien et d'impliquer directement le patient et/ou son entourage dans la gestion du traitement. L'éducation comprend un temps d'écoute et de compréhension du patient, elle évalue l'acquisition des connaissances et des compétences acquises ou non par le patient et permet d'impliquer si besoin une personne ressource dans la gestion du traitement. Selon les recommandations de l'ANSM, l'information et l'éducation doivent faire partie de la prise en charge des patients traités par AVK. Elles sont un des éléments visant à faire diminuer le risque iatrogénique important de ce traitement. La démarche éducative, en favorisant le dialogue entre patients et professionnels de santé est par ailleurs une source d'amélioration des connaissances pratiques des soignants. L'ETP doit être multiprofessionnelle et assurée par des professionnels de santé qualifiés.

La réalisation de l'éducation thérapeutique aux patients traités par AVK reste encore réservée aux établissements de santé type hôpitaux ou cliniques et aux structures

spécialisées dans la gestion des traitements anticoagulants (CAC, CREATIF, *etc.*). Il pourrait être intéressant d'aboutir dans un avenir proche à un relais pharmaceutique hôpital-ville.

En 2007, cette démarche originale a été initiée au CHU de Saint-Étienne [105]. L'ensemble des officinaux s'est révélé favorable à cette collaboration et les patients ont eu une impression de sécurité et se sont sentis plus entourés. Effectivement, les pharmaciens de ville, par la mise en place de ce relais pharmaceutique, sont directement impliqués dans le suivi et l'accompagnement de leurs patients, et les patients ressentent une réelle prise en charge leur permettant un cheminement logique dans le « parcours de soins pharmaceutiques » de l'hôpital vers la ville.

8- Le dossier pharmaceutique

Le Dossier Pharmaceutique (DP), devenu premier dossier de santé national [106], est un outil professionnel mis à disposition des pharmaciens d'officine.

8.1- Historique et état des lieux du dossier pharmaceutique en France

Le DP est né en septembre 2005 après délibération par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). Ce sont après des années d'efforts collectifs que la loi du 30 janvier 2007 confie à l'Ordre la mise en œuvre du DP. Ensuite, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a autorisé la généralisation du déploiement le 2 décembre 2008. Le décret relatif au DP a alors été publié le 15 décembre 2008.

Au 6 mai 2010, la CNIL a autorisé, à titre expérimental sur 9 mois dans quelques départements français, l'utilisation du DP dans les pharmacies hospitalières. À la date du 29 décembre 2011, les pharmaciens de Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) peuvent consulter et alimenter le DP dans les mêmes conditions que les pharmaciens d'officine. De plus, certains médecins hospitaliers pourront consulter le DP sur une expérimentation de 3 ans et l'accès aux données anonymisées du DP est autorisé pour l'ANSM, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et le ministre de la santé.

Au 22 juillet 2013, 27 453 381 DP ont été créés dans 22 238 officines françaises [107].

8.2- Objectifs

Les objectifs du DP (article L.1111-23 du Code de la Santé Publique (CSP)) sont de favoriser la coordination, la qualité, la continuité des soins et la sécurité de la dispensation des médicaments, produits et objets définis dans l'article L.4211-1 [107].

8.3- Rôles du dossier pharmaceutique face à la iatrogénie liée aux antivitamines K

Le DP réunit pour chaque patient l'historique de tous les médicaments qui lui ont été dispensés, si présentation de la carte vitale, au cours des quatre derniers mois (sur prescription médicale ou sur conseil officinal, dans n'importe quelle officine). Il comprend comme informations le nom du médicament, son code CIP, la quantité délivrée et la date de délivrance.

Le DP apporte ainsi les éléments nécessaires au pharmacien pour agir efficacement contre la iatrogénie médicamenteuse « évitable » due au traitement par AVK. Cet outil, maintenant disponible en ville et à l'hôpital, permet en effet d'assurer le suivi des dispensations entre ces deux lieux, ainsi qu'une continuité dans l'ETP.

En 2010, une étude a d'ailleurs été réalisée par le CNOP en partenariat avec les trois syndicats officinaux et la Société Française de Pharmacie Clinique [106]. Son objectif a été d'étudier l'évolution de l'intérêt du DP à l'aube de son extension aux pharmacies hospitalières. La procédure mise en œuvre ciblait les interventions effectuées par un panel de pharmaciens d'officine volontaires suite à la détection d'un risque pour le patient lié à la prise d'un médicament AVK grâce au complément d'informations issues du DP.

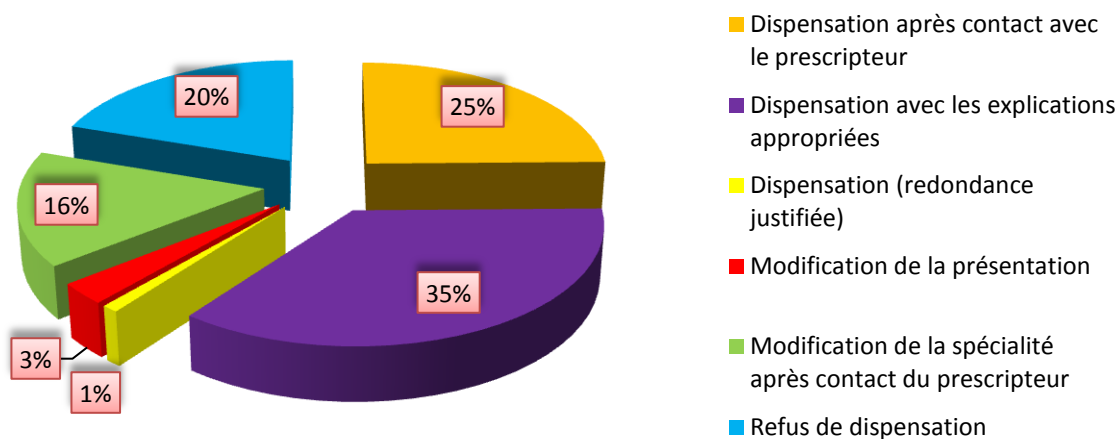
Sur une période de 180 jours, 106 questionnaires ont été retournés par les officinaux. Ils concernent 72 hommes (68 %) et 34 femmes (32 %) âgés de 68 ans en moyenne, dont 65 % sont suivis pour une Affection Longue Durée (ALD). Les données recueillies sont illustrées par les diagrammes de la figure 18 se trouvant sur la page suivante.

Ces résultats confirment ainsi l'impact du DP sur le conseil qu'apporte le pharmacien à ses patients.

Toutefois, un travail pédagogique auprès du patient est nécessaire. Le pharmacien d'officine se doit de l'informer sur l'existence du DP en lui expliquant concrètement son intérêt et son fonctionnement tout en s'assurant de son accord sous-entendu avant l'ouverture de son dossier.

IAM AVK tous niveaux confondus

sur 102 événements signalés



IAM AVK niveaux 3 et 4

sur 69 événements signalés

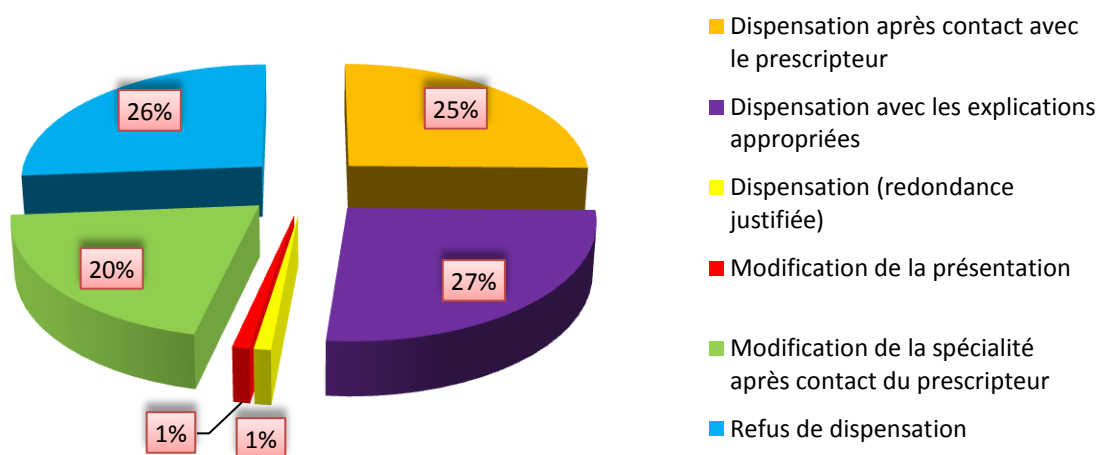


Figure 18 : Actes pharmaceutiques réalisés lors de la détection d'un risque d'interaction médicamenteuse (IAM) entre un médicament de l'historique du DP du patient et un médicament de la dispensation en cours, un des deux étant un AVK [106]

9- Exemples de suivi des patients traités par antivitamines K : Canada et Angleterre

Au niveau international, chaque pays a sa propre manière de gérer et suivre les patients traités par AVK. Afin d'en donner une illustration, les suivis de ces patients au Canada et en Angleterre ont été pris comme exemple.

9.1- Le Canada

En 2007, environ 209 000 canadiens inscrits au régime d'assurance médicaments public étaient traités à long terme par la warfarine, dont 45 095 au Québec [108].

Après équilibration du traitement par AVK, la pratique courante en matière de surveillance de l'INR veut que le patient se rende toutes les 4 à 6 semaines à l'hôpital ou en clinique externe, où il subit une prise de sang. Le prélèvement est ensuite envoyé au laboratoire qui procède à la mesure de l'INR, puis les résultats sont transmis au médecin ou au professionnel de santé responsable du suivi du patient traité par AVK.

En revanche, l'année 1990 a connu l'arrivée sur le marché des appareils d'automesure qui a ouvert la voie au développement de nouveaux modèles d'organisation des services pour le suivi de ces patients. Les appareils d'automesure sont soit utilisés par le patient à domicile ou par les professionnels de santé dans le cadre de leur pratique en établissements de santé, en CAC ou encore en cabinet privé. En autosurveillance, le patient transmet le résultat de l'INR à son médecin ou à un professionnel de santé qui prend la décision d'ajuster ou non la dose d'anticoagulants (possibilité d'un pharmacien). En autocontrôle, le patient interprète et modifie lui-même au besoin la dose du médicament selon un protocole préétabli par l'équipe clinique. Les appareils disponibles au Canada sont les mêmes qu'en Europe, soit le CoaguChek[®] S, le CoaguChek[®] XS, le ProTime[®] et l'INRatio[®] [108].

Au Québec, province francophone du Canada, plusieurs établissements de santé considèrent la possibilité d'offrir le suivi des AVK à l'aide d'appareils d'automesure dans le but de résoudre certains problèmes encourus avec l'organisation actuelle des services du pays. Les problèmes identifiés sont la difficulté pour certains patients traités en ambulatoire de se rendre à l'hôpital pour y subir la prise de sang nécessaire, les délais de transmission des résultats de l'INR, la gestion entourant la réception des résultats d'examen, la

communication de résultats aux patients ainsi que l'impact important sur les ressources cliniques disponibles.

Toujours au Québec, l'évolution majeure de la pratique officinale a été le passage de la notion de conseil à celle de consultation. Trois nouvelles missions ont en effet été confiées aux officinaux en 2003 : le suivi, l'initiation et l'ajustement de la thérapie médicamenteuse par le biais notamment d'ordonnances collectives (OC) [109].

Une OC est une prescription donnée par un médecin à un professionnel habilité, lui permettant d'initier des mesures diagnostiques et des traitements. On dit ces ordonnances « collectives », car elles s'appliquent à une « collection » de patients, elles s'adressent à une « collection » de professionnels habilités et peuvent être signées par une « collection » de médecins [110].

Le pharmacien d'officine québécois se doit d'assurer le suivi de son patient traité par AVK et de modifier, si besoin, le plan de soins pharmaceutiques, en [111] :

- respectant l'échéancier des suivis établis ;
- évaluant efficacement l'atteinte des objectifs pharmacothérapeutiques déterminés ;
- ajustant le plan de soins en fonction de l'évolution de son patient.

Plus concrètement, le patient s'adresse directement et exclusivement à son pharmacien. En tant que professionnel de santé, celui-ci questionne le patient, analyse son dossier-patient, assure son suivi, procède à l'ajustement posologique en fonction du résultat de l'INR fourni par le laboratoire ou mesuré à l'officine à l'aide d'un appareil d'automesure et en tenant compte des facteurs temporaires ou permanents susceptibles d'influencer l'INR, et remet le médicament avec la dose ajustée ou, mieux, prépare le pilulier hebdomadaire [109].

Concernant les renouvellements, le pharmacien doit prendre contact avec le médecin prescripteur au moment venu du renouvellement de l'AVK ou doit indiquer au patient qu'il est temps de demander une nouvelle ordonnance à son médecin. Le pharmacien québécois doit également rappeler au patient quand il doit consulter son médecin [112].

Depuis 2006, l'anticoagulothérapie en ambulatoire est une réussite dans le domaine de l'interprofessionnalité. Le collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec ont créé conjointement un outil commun performant sous forme d'un livret,

accessible, avec des objectifs et actions clairs afin de cadrer très précisément cette nouvelle démarche. Le pharmacien est ainsi capable de :

- suivre un patient sous AVK (observance, iatrogénie, gestion du traitement) ;
- modifier si nécessaire la posologie concernée ;
- concevoir un relais héparines/AVK, ainsi qu'un arrêt temporaire (chirurgie) ou définitif des anticoagulants ;
- programmer un prochain INR dans le cadre de l'entretien pharmaceutique.

La consultation pharmaceutique telle qu'elle est conçue au Québec semble répondre aux attentes des patients. Sa rétribution par les organismes de sécurité sociale compense le surcroît de travail et la dépense de temps entraînés par une telle implication du pharmacien, tandis qu'en France, la qualité des conseils peut pâtir de ce que seuls les médicaments sont facturés.

En effet, le mode de rémunération à la française ne prend pas en compte l'acte pharmaceutique dans son ensemble, puisqu'en étant basé sur une marge commerciale, il ne dépend que du volume des ventes. Le système québécois se situe à l'opposé puisqu'on y vend les médicaments à prix coûtant, soit avec une marge commerciale nulle [113]. Le pharmacien perçoit alors des honoraires, qu'il y ait délivrance ou non. Il perçoit ainsi une rémunération par acte, synonyme de reconnaissance de la part des autorités de santé.

Voici parmi tant d'autres quelques actes pharmaceutiques facturables [113] :

- modification de la dose pour efficacité (opinion pharmaceutique) ;
- ajout d'une pharmacothérapie complémentaire (opinion pharmaceutique) ;
- arrêt d'un médicament pour effets graves potentiels (opinion pharmaceutique) ;
- établissement d'un profil pharmacologique (dossier patient) ;
- identification d'un effet indésirable (dossier patient).

Quoi qu'il en soit, le pharmacien québécois aura été payé pour chacune des étapes de sa réflexion sur l'ordonnance (substitution, augmentation de dose, ajouts au dossier du patient, notification de pharmacovigilance, *etc.*), mais n'aura pas plus d'intérêt à délivrer une, trois ou cinq boîtes de médicament à son patient.

9.2- L'Angleterre

En 2007, la population anglaise sous AVK au long cours était estimée à 950 000 personnes, soit 2 % de la population générale. Le nombre augmente d'environ 10 % chaque année [70].

Le modèle conventionnel du suivi des patients dans ce pays est basé sur les CAC. Le patient s'y déplace toutes les 4 à 6 semaines pour subir une prise de sang. L'échantillon est envoyé en laboratoire où la mesure de l'INR est réalisée, puis l'ajustement de la dose d'AVK est recommandé si besoin.

Les appareils d'automesure utilisés en Angleterre sont : le CoaguChek[®] S, le CoaguChek[®] XS, le ProTime[®] 3 et l'INRatio[®]. Cependant, dans le système de soins anglais, l'autocontrôle est jugé moins rentable que le suivi habituel des patients au sein des CAC. L'utilisation de ces dispositifs est donc encore restreinte à ce jour. Elle est réservée aux patients pour qui ce système pourrait améliorer leur qualité de vie, notamment ceux habitant loin des CAC ou se déplaçant souvent loin de chez eux (vacances, déplacements professionnels), la condition étant une bonne éducation du patient.

Concernant l'officine, le domaine d'action des pharmaciens anglais s'est modifié au gré des nouvelles mesures. Il a connu trois évolutions majeures entre 2004 et 2006 [113] [114].

En 2004, le programme « *supplementary prescriber* » permet le transfert des compétences entre un professionnel de santé et un médecin responsable. Le médecin se porte garant pour la prescription au sein d'une classe thérapeutique (cas par exemple des AVK) ou dans une indication précisée par le contrat (une pathologie chronique ou une maladie à longue convalescence). Les termes du contrat prévoient que le médecin doit voir au moins une fois le patient et que le *supplementary prescriber* doit avoir suivi une formation spécifique qui a abouti à un diplôme. Le pharmacien d'officine peut obtenir ce statut à condition qu'il notifie toutes ses interventions dans le dossier médical du patient. Ce programme intègre les notions de collaboration médecin-pharmacien, de consultation pharmaceutique, de suivi du patient, de maîtrise du coût de la santé, de réseau de soins et de lien privilégié avec le patient.

Par la suite, une nouvelle convention signée en 2005 entre le système de santé publique anglais (NHS pour *National Health Service*) et la communauté des pharmaciens scinde l'activité de ces derniers en trois niveaux :

- les services obligatoires (mise à disposition des médicaments, dispensation, renouvellement d'ordonnance, collecte des médicaments usagés et pharmacovigilance) ;
- les services optionnels (suivi des traitements chroniques par l'observance ou encore le respect des précautions d'emploi avec un compte-rendu envoyé au patient et au médecin) ;
- les services supérieurs (prise en charge complète des pathologies mineures, consultation de sevrage tabagique, maintien à domicile).

Enfin, depuis 2006, le pharmacien peut devenir prescripteur indépendant en suivant une formation longue et continue délivrée par les facultés des sciences pharmaceutiques. Le pharmacien a ainsi le droit de prescrire tout médicament, excepté les stupéfiants, sans l'intervention préalable d'un médecin. À noter que depuis le 1^{er} mai 2004, le pharmacien a toutefois le droit de prescrire la plupart des stupéfiants, s'il le fait dans le cadre du « *supplementary prescribing* ».

Le pharmacien d'officine anglais peut donc renouveler l'ordonnance de son patient sous AVK sans que le médecin traitant ne soit consulté (recommandation d'une visite annuelle), voire établir le diagnostic et lui prescrire directement son traitement par AVK.

Comme dans notre pays, les volets de la rémunération et de la formation des pharmaciens d'officine anglais font l'objet d'une convention [115]. Leur financement émane de l'État. En effet, pour les services pharmaceutiques, le pharmacien d'officine anglais touche [115] :

- 28 livres (35 €) par patient, financé par la NHS, pour un entretien pharmaceutique ;
- 25 livres (31 €), financé par la NHS, pour un entretien de suivi pharmaceutique.

10- Les pharmaciens d'officine correspondants

En France, le décret relatif aux missions des pharmaciens d'officine correspondants a été publié le 7 avril 2011 [116].

L'article 38 de la loi HPST a introduit la notion de pharmacien correspondant qui s'exerce dans le cadre des protocoles de coopération entre professionnels de santé prévus à l'article 51 de la même loi [117]. Un protocole de coopération détaillé doit être rédigé par le médecin et le pharmacien. Il est soumis à l'ARS qui vérifie qu'il correspond à un besoin de santé et à la HAS, qui apprécie sa pertinence en termes de qualité des soins. Si le protocole

est approuvé, les deux professionnels sont tenus de faire enregistrer leur demande d'adhésion auprès de l'ARS. Ils s'engagent ainsi à procéder pendant un an au suivi de la mise en œuvre du protocole et à transmettre les informations relatives à ce suivi à l'ARS et la HAS [118].

Lorsque ce protocole de coopération porte sur un traitement chronique, le pharmacien d'officine correspondant peut renouveler le traitement et en ajuster la posologie en se basant sur les prescriptions médicales des médecins. Cette prescription médicale rédigée dans le cadre du protocole précise notamment les posologies minimales et maximales, ainsi que la durée totale du traitement comprenant les renouvellements. Le pharmacien d'officine correspondant tient le médecin prescripteur informé. Le DP du patient, lorsqu'il existe, doit prendre en compte toutes ces adaptations.

Le protocole peut également prévoir que le pharmacien correspondant effectue des bilans de médications : évaluation de l'observance et de la tolérance du traitement, recensement des effets indésirables, identification des interactions médicamenteuses, suivi du déroulement des prestations associées au traitement, *etc.* Ces bilans sont transmis au médecin prescripteur.

Cette disposition devient applicable dès lors que le patient a désigné un pharmacien d'officine correspondant. Le protocole détermine également le nombre de renouvellements autorisés et leur durée. Ceux-ci ne peuvent excéder douze mois.

Toutefois, aucun cadre de rémunération n'est clairement défini et ce dispositif n'est rattaché à aucune politique de formations diplômantes adéquates [118] [119]. Malgré ces limites potentielles à la mise en place de tels protocoles, les pharmaciens doivent désormais saisir cette opportunité. En effet, ces coopérations doivent permettre d'améliorer les parcours de soins et les modes de fonctionnement interprofessionnels. Elles impliquent en contrepartie un transfert d'activités ou d'actes de soins, ainsi qu'un développement des compétences des professionnels.

Ce nouveau rôle attribué au pharmacien d'officine constituera peut-être une véritable clé dans la surveillance du traitement par AVK en France. Il faut pour cela attendre les différents retours d'expériences dans les années futures.

Loin de s'exclure, ces différents moyens se complètent. Leur mise en application doit permettre d'offrir à tous les patients traités aux long cours par AVK des conditions optimales de sécurité.

En somme, plusieurs paramètres sont incontournables pour l'optimisation des pratiques actuelles et le développement des nouvelles approches pour le suivi de l'INR. Tout modèle d'organisation du suivi des patients sous AVK devrait aujourd'hui s'appuyer sur une analyse des besoins réels des patients de même que prévoir la formation des acteurs concernés (patients et professionnels de santé). Il faut également une coordination concrète entre les professionnels impliqués, une organisation optimale des ressources et le contrôle qualité des analyses et des soins prodigués.

Plusieurs améliorations sont à prédire en France pour les années à venir concernant le suivi des patients traités par AVK. Cependant, toutes les initiatives sont à analyser au cas par cas. L'exemple du pharmacien anglais qui peut établir un diagnostic, d'une pathologie bénigne ou non, est inimaginable en France. En effet, cette pratique irait à l'encontre de ce que prévoit l'article R.4235-63 du CSP [120], « Le pharmacien doit s'abstenir de formuler un diagnostic sur la maladie au traitement de laquelle il est appelé à collaborer », et serait considérée comme un exercice illégal de la médecine.

Les pharmaciens d'officine se doivent de démontrer une grande ouverture à assumer de nouvelles responsabilités.

Établi par la convention pharmaciens d'officine - Assurance Maladie, dans l'esprit de la loi HPST, qui reconnaît au pharmacien d'officine de nouvelles missions, le premier protocole d'accompagnement pharmaceutique a débuté au 1^{er} janvier 2013. Il concerne un million de patients sous anticoagulants oraux [121], et implique le pharmacien d'officine, titulaire ou adjoint.

PARTIE III - LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT SOUS ANTIVITAMINES K À L'OFFICINE

Les connaissances des risques et des conditions de succès d'un traitement, ainsi que l'accès favorisé aux divers médicaments consommés que possède le pharmacien d'officine constituent des atouts majeurs de sa profession.

Au même titre, sa disponibilité envers le public et les possibilités particulières créées par cette situation lui donnent l'opportunité d'effectuer un excellent suivi de la réponse thérapeutique. À noter qu'un patient atteint de maladie chronique rencontre son pharmacien plus souvent que son médecin traitant. Les contacts réguliers du pharmacien avec les personnes nécessitant des soins pharmaceutiques permettent ainsi une meilleure sensibilisation des patients, tout en répondant aux besoins de ceux-ci d'être informés et réorientés parfois vers d'autres professionnels de santé.

Ces avantages placent le pharmacien en situation privilégiée pour effectuer des interventions d'éducation auprès du public, de prévention des risques liés aux traitements, de dépistage des complications et de réorientation vers les ressources appropriées.

La prise en charge du patient sous AVK est définie par l'article 28 de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'AM. Les organismes sociaux, en échange d'une rémunération s'élevant à 40 euros par an et par patient, souhaitent un retour sur investissement concrétisé par un meilleur encadrement et une diminution de la iatrogénie correspondante. En effet, la prise des AVK représente la première cause des hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments [122]. Cette mission, pour être réussie, devra s'effectuer avec une réelle et effective coopération entre tous les professionnels de santé, notamment au premier rang le médecin traitant.

Il est bon de souligner que ce suivi est une possibilité de la convention mais n'est en aucun cas une obligation pour le pharmacien. Tout pharmacien inscrit à l'Ordre comme titulaire ou adjoint y est éligible. S'il ne souhaite pas y participer, aucune démarche particulière n'est requise. Un courrier présentant ce nouvel acte pharmaceutique a été adressé aux officines courant juin 2013 (Annexe 4).

La participation au protocole de suivi est proposée aux patients traités par AVK au long cours. L'engagement d'accompagnement est cosigné par le patient et par le pharmacien, qui en informe le médecin traitant (le bulletin d'adhésion à remplir se trouve en annexe 5). Concrètement, le pharmacien d'officine réalise deux entretiens de suivi par an, à au moins trois mois d'intervalle. Il contrôle à chaque délivrance le carnet de suivi et prendra contact, si besoin, avec le médecin traitant.

Un avenant à la convention nationale a été signé le 10 janvier 2013. Il permet d'organiser les entretiens pharmaceutiques dans les officines. Il a été publié au JO à la date du 27 juin 2013 [5]. L'avenant n° 1 à la convention est accompagné de deux supports établis à partir des référentiels de l'ANSM :

- un guide d'accompagnement du patient, soit « un référentiel à l'usage du pharmacien » (Annexe 6) ;
- une fiche de suivi de l'entretien constituant « un support d'échanges avec le patient » (Annexe 7).

Communiquer avec un patient et, particulièrement, un patient malade chronique avec ses inquiétudes, ses peurs et ses croyances face à la maladie, fait appel à des techniques et des connaissances en communication précises qui s'apprennent et se développent. Ainsi, le pharmacien devra faire preuve de patience et d'engagement afin de pouvoir relever ce défi.

1- Obstacles aux entretiens pharmaceutiques

Avant de développer les éléments nécessaires à la réussite des entretiens pharmaceutiques, il est essentiel de faire un état des lieux des barrières potentielles à leur développement.

1.1- Environnement et organisation du travail

Les barrières liées à l'environnement sont bien identifiées par les pharmaciens et sont causées en majeure partie du fait que le système favorise davantage le volume d'ordonnances que la relation pharmacien - patient. Dans un tel contexte, les pharmaciens se heurtent constamment à des problèmes d'organisation du travail, à un manque d'espace et de personnel, sans compter une charge de travail souvent très élevée et les remboursements insuffisants pour ces services de plus en plus personnalisés. En effet, quand la productivité est basée sur le volume d'ordonnances, « servir les clients le plus

rapidement possible » a malheureusement préséance sur des activités pourtant essentielles telles que les entretiens pharmaceutiques.

Les pharmaciens sont continuellement confrontés à ce type de barrières et ils doivent tenter par tous les moyens de les éliminer. C'est la condition essentielle à l'avancement et à la reconnaissance de la profession. Comme ce projet est ambitieux, les enjeux importants et les difficultés nombreuses, il faut s'attendre à des réalisations à long terme. Cependant, la convention étant déjà signée, les entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK peuvent débuter.

Il est important de rappeler que tout patient a le droit de refuser un entretien pharmaceutique. Ce droit doit être respecté, mais le pharmacien doit faire preuve de pédagogie et sensibiliser le patient sur l'importance de cet entretien pour le maintien et l'amélioration de sa santé. Il convient alors que le pharmacien remette au patient sa carte de visite au cas où celui-ci changerait d'avis et souhaiterait effectuer cet entretien à un autre moment.

1.2- Le patient

Les barrières dressées par le patient peuvent être d'origine fonctionnelle ou émotionnelle.

Parmi les barrières fonctionnelles, on retrouve des handicaps tels que la vision et l'audition, les différences de cultures, les différences homme - femme, les problèmes de langage, de disponibilités, des troubles mentaux (sénilité, problèmes de mémoire, retard mental, *etc.*).

Les barrières émotionnelles sont plus fréquentes et peuvent revêtir plusieurs formes. Il peut s'agir d'un simple regard gêné, de poings serrés ou d'éclats de voix. Les signaux non verbaux émis par le patient peuvent ainsi indiquer au pharmacien la présence d'un éventuel problème de communication. Avant d'amorcer l'entretien proprement dit, si le pharmacien réussit à éliminer ces barrières émotionnelles, le patient sera plus apte à se concentrer.

1.3- Le pharmacien

La distance, l'attitude non verbale (habitudes nerveuses, comportement distant, absence de contact visuel, bras et jambes croisés, *etc.*), ainsi qu'un ton inadéquat (désintéressé, air pressé, ton cassant, voix trop forte, *etc.*) peuvent constituer autant d'obstacles à un entretien pharmaceutique efficace et réussi.

Attitude du pharmacien (d'après Muldary, 1983) [123] :

Position bienveillante, penchez-vous vers le patient.

Regard franc.

Ouverture corporelle (ne croisez ni les bras, ni les jambes).

Contact visuel (50 à 75 % du temps).

Habitudes nerveuses maîtrisées (toux inopportune, craquement de doigt, coups de crayon sur le bureau, *etc.*).

État de relaxation, détendez-vous.

La personnalité du pharmacien et sa façon de communiquer peuvent également être considérées comme des obstacles à l'entretien pharmaceutique. Certains préfèrent les aspects techniques de leur profession, tandis que d'autres obtiennent davantage de satisfaction professionnelle par l'interaction avec les patients. La combinaison de ces deux tendances peut cependant contribuer à un équilibre. En effet, l'entretien pharmaceutique nécessite non seulement des connaissances pharmacologiques, mais également le développement d'une aisance en communication et des connaissances de technique d'apprentissage et de pédagogie qui doivent être acquises. L'acquisition de ces connaissances passera essentiellement par une formation précise et ciblée. En effet, même les pharmaciens qui aiment communiquer avec leurs patients peuvent se sentir intimidés et en manque de confiance s'ils n'ont pas reçu une formation adéquate.

1.4- Le manque de coordination

Le manque de coordination entre les institutions de santé et les professionnels qui donnent de l'information aux patients constitue une autre barrière importante. Le virage ambulatoire et les problèmes relatifs à la continuité des soins en présentent les plus beaux exemples. Les liens entre pharmaciens et autres professionnels de santé ne sont, en effet, pas suffisamment développés et définis.

Des efforts doivent être faits afin de pallier tous ces verrous et garantir une continuité parfaite des soins et un travail en équipe multidisciplinaire.

1.5- La recherche inadéquate

Le manque de données empiriques mesurant l'efficacité, le coût et l'impact de l'intervention des pharmaciens dans ce programme constituent un autre obstacle considérable. Tant que ce type de recherche ne sera pas mené, il sera extrêmement difficile d'établir des comparaisons entre le besoin de productivité, l'utilisation maximale de ressources professionnelles et techniques limitées et la rémunération inadéquate. Même s'il n'est pas possible, pour l'instant, d'agir sur ces questions, il faut toutefois continuer de clamer bien haut que de futures recherches sur les entretiens pharmaceutiques devront porter sur trois domaines en particulier :

- la clarification des données existantes relatives à l'efficacité des interventions des pharmaciens, lesquelles sont conflictuelles et comprennent d'importantes lacunes ;
- l'évaluation de l'efficacité de nouvelles techniques d'approche du patient ;
- l'évaluation des modèles intégrés d'entretien pharmaceutique auprès des patients.

2- Les techniques de communication

Un entretien pharmaceutique réussi sous-tend l'utilisation de techniques de communication sûres et efficaces, de même qu'une approche patient permettant d'établir une relation de confiance, d'obtenir l'information pertinente, de maintenir le contrôle de l'entrevue et, enfin, de communiquer les renseignements destinés à responsabiliser le patient face à son traitement par AVK. Encore faut-il savoir communiquer cette information.

Les techniques de communication qui doivent faire partie intégrante de l'entretien pharmaceutique comprennent les éléments suivants :

- savoir établir non seulement une relation de confiance avec le patient, mais également une relation thérapeutique ;
- manifester de l'intérêt envers le patient (empathie et compréhension) ;
- avoir en tête un plan d'entrevue logique et précis ;
- utiliser un langage compréhensible par le patient ;
- donner une information adaptée aux besoins du patient ;
- utiliser, au besoin, des outils pour compléter l'entretien pharmaceutique (classeur imagier, jeu de cartes, piluliers, appareils d'automesure, etc.) ;
- mener et contrôler l'entretien pharmaceutique ;

- adopter des comportements non verbaux appropriés : contact visuel, ton de la voix, langage corporel, distance ;
- utiliser des questions ouvertes et des techniques de communications appropriées.

3- Les outils

Le patient s'investit d'autant plus dans une démarche d'apprentissage que les thèmes proposés et les moyens de les aborder l'intéressent ou suscitent sa curiosité. Lors des entretiens pharmaceutiques, il pourrait être intéressant d'utiliser les outils d'information et les outils d'animation déjà utilisés dans le cadre de l'ETP [124].

Leur conception par l'équipe officinale peut être envisagée. Dans ce cas, le contenu de l'outil doit être basé sur la littérature, les recommandations ou les textes de référence et validé par le pharmacien titulaire. Un travail de veille doit être effectué régulièrement afin d'assurer la mise à jour continuellement.

3.1- Les outils d'information

Ils se présentent sous forme de support papier (dépliants, affiches, guides, fiches conseils, brochures, etc.) ou sous forme audio-visuel (vidéos, pages internet) et contiennent des informations médicales et pratiques.

En effet, les recherches en éducation établissent que toute personne retient [125] :

- 10 % de ce qu'elle lit ;
- 20 % de ce qu'elle entend ;
- 30 % de ce qu'elle voit ;
- 50 % de ce qu'elle voit et entend simultanément ;
- 80 % de ce qu'elle dit ;
- 90 % de ce qu'elle dit en effectuant une tâche qui s'y rapporte.

Il est préférable de fournir les outils informatifs à la fin de l'entretien, en complément de ce qui a été présenté. Il est effectivement plus profitable de s'interroger avant de recueillir des informations.

Distribués seuls, l'impact de ces outils est limité.

3.2- Les outils d'animation

Les outils d'animation aident à la dynamisation des entretiens en interpellant le patient, provoquant son interrogation, remettant en cause des idées reçues, suscitant sa curiosité et lui donnant envie d'apprendre.

Concernant les supports adaptés à l'animation en individuel, on peut y retrouver par exemple une bande dessinée, un quizz, un jeu de l'oie, un puzzle ou encore un classeur imagier.

Dans tous les cas, le pharmacien se doit auparavant de s'approprier les outils pour les adapter aux besoins de chaque patient.

4- Élaboration d'un protocole d'entretiens pharmaceutiques pour les patients traités par antivitamines K au long cours

Ce suivi pharmaceutique concernant les AVK intègre une démarche de sécurisation du patient ainsi qu'une posture éducative, en offrant des propositions d'intervention adaptées aux besoins exprimés par les patients. Ce protocole devra être testé en officine afin d'évaluer sa faisabilité et de réfléchir à son intégration dans le maillage pluriprofessionnel.

4.1- Relation entre professionnels de santé

Avant tout commencement, il est judicieux que le pharmacien titulaire (accompagné ou non de son (ses) adjoint(s)) aille présenter et expliquer aux professionnels de santé se trouvant à proximité (médecins généralistes, infirmiers et biologistes) son projet de mettre en place, au sein de son officine, le suivi des patients sous AVK par ces entretiens pharmaceutiques. Selon la relation établie entre le pharmacien et ces derniers, cela peut faire l'objet d'un appel téléphonique, d'un courrier explicatif, d'un mail ou même de vive voix autour d'une réunion commune.

Il doit insister sur le fait que les AVK sont la première classe de médicaments en matière de iatrogénie et les convaincre à coopérer pour optimiser leurs compétences. Le pharmacien doit leur expliquer en quoi consiste ce nouveau rôle et rassurer les médecins généralistes sur le fait que l'adaptation de la posologie du traitement reste interdite au pharmacien.

À la demande des syndicats de pharmaciens, l'AM a néanmoins prévu d'informer les médecins de la mise en place de ces entretiens dans un cadre conventionnel [126]. Mais s'en contenter serait une erreur. Il est primordial que le pharmacien prenne l'initiative de la

démarche pour notamment inciter les médecins à prévenir leurs patients. Le recrutement dans le cadre du protocole des entretiens pharmaceutiques serait ainsi plus aisé et éliminerait le risque de confusion du « pharmacien qui prend la place du médecin » dans l'esprit du patient au prétexte qu'il propose des « consultations ».

Enfin, après accord express des patients ayant adhéré au programme d'accompagnement, le pharmacien peut envoyer un courrier personnalisé par lettre, mail ou fax à leurs médecins traitants respectifs.

4.2- Méthode de sélection

Les patients éligibles à ce dispositif national d'accompagnement sont ceux sous traitement au long cours par AVK pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois. À noter que l'appréciation de la durée de traitement de ces patients est fondée sur les données de remboursement de l'AM obligatoire.

Compte tenu de l'absence de référentiels relatifs au bon usage des nouveaux anticoagulants oraux (NACO), les patients traités par ces médicaments ne sont, à ce jour, pas concernés.

4.3- Méthode de recrutement

Au 28 juin 2013, l'AM a envoyé un courrier aux patients éligibles qui les informe de l'existence de ces entretiens et les invite à solliciter le pharmacien de leur choix [127]. Le bulletin d'adhésion (non nominatif) joint à ce courrier doit alors être signé entre le patient et le pharmacien d'officine qui se chargera des entretiens (Annexe 5).

Toutefois, il semble pertinent de devancer l'envoi de ce courrier et de commencer dès que possible à informer les patients concernés. Les caisses fournissent aussi aux pharmaciens des flyers destinés aux patients (Annexe 8) ainsi que des bulletins d'adhésion sous format électronique. Ces documents sont mis en ligne sur le portail internet de l'AM dans « espace pro » en suivant l'onglet « Commandes », puis « Formulaire en ligne » [128].

Un listing des patients habituels de l'officine sous AVK au long cours peut alors être imprimé. Il suffit pour cela d'observer les ventes d'AVK (Préviscan[®], Coumadine[®] 2 et 5 mg, Sintrom[®], Minisintrom[®]) en entrant dans la fiche produit du logiciel informatique de l'officine. Le pharmacien peut ainsi avoir accès au nombre de patients concernés, mais aussi au nombre de boîtes délivrées sur les précédents mois, à l'identité de ces patients et à celles des prescripteurs.

Afin de répondre aux exigences de la CNIL en matière d'information des personnes concernées, l'AM joint aux pharmaciens dans un communiqué du 16 juillet 2013 une affichette d'information sur la mise en œuvre du dispositif d'accompagnement qui doit obligatoirement être apposée à l'intérieur de l'officine [127].

Tout affichage en vitrine est quant à lui strictement interdit. Comme pour toute communication, le CSP précise dans son article R.4235-30 [120] que toute information vers le public doit se faire avec tact et mesure.

Cette mention est la suivante :

« Dispositif d'accompagnement par les pharmaciens des patients sous traitement anti-vitamine K »

Le dispositif d'accompagnement par les pharmaciens des personnes sous traitement anti-vitamine K est mis en place par la Caisse d'Assurance Maladie.

Les informations nécessaires à sa mise en œuvre sont recueillies et traitées dans des conditions conformes au décret du 9 novembre 2012 et à la loi du 6 janvier 1978 sur l'Informatique et les Libertés.

Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification auprès du service médical en vous adressant au Directeur de votre caisse d'assurance maladie (CPAM ou CGSS).

Renoncer à participer à ce dispositif n'entraîne aucune conséquence sur vos droits au remboursement.

4.4- Méthode d'intervention

Le premier temps de préparation consiste à structurer les nouvelles modalités d'interventions afin de réussir ces entretiens pharmaceutiques (formation des intervenants, durée, lieu et niveau d'entretien, etc.).

4.4.1- Travail préparatoire

Auparavant, l'officine doit apprendre à se réorganiser autour de cette nouvelle mission. Pour cela, il faut :

- mettre au point la nouvelle organisation entre les pharmaciens, c'est-à-dire savoir si les entretiens sont confiés à une seule ou à plusieurs personnes ;
- mettre en place un outil permettant à toute l'équipe officinale d'avoir connaissance de l'identité des patients qui ont adhéré au programme d'accompagnement et du pharmacien de l'équipe qui suit le patient. Cette traçabilité est en effet importante pour les délivrances au comptoir dans les intervalles entre les entretiens ;

- prévoir une réunion d'information avec toute l'équipe afin que chaque membre soit mis au courant des modalités d'entretiens et de la nouvelle organisation que cela impose ;
- prévoir une actualisation des connaissances sur les AVK non seulement pour le ou les pharmaciens qui feront les entretiens mais aussi pour toute l'équipe officinale ;
- former le(s) pharmacien(s) référent(s) responsable(s) de ce protocole sur la manière de mener à bien un entretien pharmaceutique ;
- imprimer et archiver dans un classeur « AVK » créé pour l'occasion les documents relatifs aux AVK destinés aux professionnels de santé. Ils peuvent être téléchargés sur les sites internet de nos autorités de santé, comme notamment celui de l'ANSM.

4.4.2- Durée des entretiens

La durée des entretiens, volontairement limitée, doit être au maximum de 45 minutes.

Les plages horaires à proposer doivent être définies auparavant entre les membres de l'équipe officinale. Le moment choisi ne doit pas nuire à la fluidité du service au comptoir, ni à la qualité perçue par la clientèle. Ce peut être par exemple le jour de la semaine où la fréquentation de la pharmacie est au plus bas, de proposer n'importe quelle après-midi de la semaine dans le créneau le plus calme de l'officine (14h-16h) ou encore de proposer ces entretiens en dehors des horaires d'ouverture de l'officine (avant l'ouverture ou pendant la coupure du midi, notamment pour les petites officines où il y a un seul pharmacien).

On soulignera que les entretiens organisés aux horaires d'ouverture de l'officine obligent à avoir deux pharmaciens travaillant en même temps. Quant à la possibilité de mener les entretiens en dehors des horaires d'ouverture, elle pose la question de l'assurance en responsabilité civile de l'officine. Le pharmacien doit dans ce cas prévenir son assureur et faire notifier dans le contrat la possibilité d'un accueil des patients en dehors des heures d'ouverture.

En pratique, un système de rappel pour ne pas oublier les rendez-vous doit être mis en place (agenda électronique, etc.) et toute l'équipe doit être au courant des horaires d'indisponibilité au comptoir du pharmacien qui procédera aux entretiens.

4.4.3- Lieu des entretiens

Les entretiens pharmaceutiques initiaux et suivants doivent être menés au sein de l'officine où le patient est suivi régulièrement. Ils doivent se dérouler dans un lieu calme, à l'abri des tiers, dans un espace de totale confidentialité, à l'instar d'une consultation médicale. Le patient doit en effet se sentir en confiance pour que cet entretien lui soit bénéfique. Le patient est reçu seul ou en présence d'un proche ou d'un aidant lorsqu'il le souhaite. Le minimum à avoir à disposition est donc une table et deux ou trois chaises. Rien n'interdit de faire les entretiens dans le local orthopédique si toutes les conditions y sont réunies. Cependant, nul ne devra interrompre l'entretien même si un patient se présente au comptoir pour une orthèse ou un petit appareillage.

L'entretien peut aussi se faire au domicile du patient ou au sein d'un EHPAD. Cependant, la convention nationale, ainsi que l'avenant signé le 10 janvier, ne prévoient aucune rémunération spécifique à ces déplacements [126].

4.4.4- Niveau d'entretien

Le premier entretien permet de faire plus ample connaissance avec le patient, de le mettre en confiance, de déterminer ses attentes, ses besoins et d'envisager les thèmes à aborder avec lui.

Dans un premier temps, l'échange est mené de façon à ce que le patient puisse s'exprimer sur différentes thématiques relatives à son quotidien. Les problématiques mises en évidence permettront d'identifier les besoins du patient, exprimés ou non. En effet, les patients peuvent verbaliser certaines de leurs difficultés, alors que certaines problématiques peuvent être observées par le pharmacien sans qu'elles soient perçues par le patient.

Dans un second temps, face aux problèmes exprimés par le patient ou identifiés par le pharmacien, les actions à entreprendre sont explorées.

La notion d'un suivi pharmaceutique implique la réalisation de plusieurs entretiens. Il est convenu d'après la convention de réaliser deux entretiens annuels. Cela permet entre autre de faire le point sur ce que le patient a retenu et compris de(s) entretien(s) précédent(s), sur ses objectifs, mais aussi de soutenir sa motivation et d'identifier de nouveaux besoins.

Après l'entretien initial, le suivi se fera selon une fréquence moyenne de 5 mois. En réalité, le suivi de l'accompagnement est variable et doit être adapté à chaque patient.

4.5- Recrutement du patient : au comptoir

L'objectif est tout d'abord de proposer les entretiens pharmaceutiques à tous les patients traités par AVK au long cours se présentant au comptoir.

Afin d'éviter de proposer le suivi plusieurs fois au même patient ou au contraire de le relancer quand cela s'avère nécessaire, il est pertinent d'intégrer un repère informatique dans la fiche patient en y mentionnant la date de la proposition, la réponse du patient (accord ou refus) et le pourquoi au besoin.

Formé au préalable, l'ensemble des membres de l'équipe officinale se doit de proposer à chaque présentation d'ordonnance d'AVK le suivi par des entretiens pharmaceutiques aux patients traités au long cours.

Il faut pour cela :

- demander à qui l'ordonnance est destinée ;
- revoir le dossier pharmacologique (consultation du dossier pharmaceutique) ;
- se présenter, expliquer le but de la démarche et recueillir l'accord du patient.

Dans le cas où la personne se présentant à l'officine n'est pas celle à qui est destinée l'ordonnance (mandataire), l'entretien pharmaceutique est décrit. Le mandataire est alors chargé de demander au patient s'il serait intéressé par ce suivi.

Si le mandataire est un proche du patient (conjoint, enfant) qui s'implique dans sa prise en charge, la participation de cette personne peut être envisagée. Cela peut se produire par exemple si le patient ne peut s'impliquer lui-même dans sa prise en charge (déficit cognitif, etc.), si le patient et son proche souhaitent être présents ensemble à ce moment ou si le patient préfère que ce soit cette personne seule qui participe.

4.6- Entretien privé entre le pharmacien et le patient

Ce dispositif d'accompagnement se fait sous forme d'entretiens privés entre le pharmacien et le patient.

4.6.1- Thématiques à aborder au cours de l'entretien

Les thématiques à aborder sont celles des guides d'entretien servant de fil conducteur.

Le **guide de l'entretien d'initiation** (Annexe 9) est structuré selon 3 ou 4 axes :

- présentation de l'intervenant et des objectifs de l'entretien ;

- recueil de données propres à l'observation pharmaceutique ;
- information des patients et réponses aux questions ;
- +/- tolérance au traitement (cas où le traitement par AVK est déjà engagé).

Le **guide des entretiens de suivi** (Annexe 10) est structuré selon 3 axes :

- recherche de changements éventuels dans les données préalablement recueillies ;
- tolérance du traitement en cours ;
- information des patients et réponses aux questions.

4.6.1.1- Renseignements généraux sur le patient

Il s'agit de relever un certain nombre de renseignements comme le nom, prénom, sexe et la date de naissance (peut être rempli à l'avance, après le recrutement du patient). La taille et le poids doivent également être demandés.

4.6.1.2- Suivi médical du patient

L'objectif est de recueillir les données suivantes : médecin traitant, infirmière, cardiologue, appartenance à une association de patients ou un réseau.

4.6.1.3- Pathologies chroniques du patient

Les antécédents médicaux et chirurgicaux du patient doivent être recueillis.

4.6.1.4- Suivi biologique

Le pharmacien doit questionner le patient sur le lieu où il fait ses dosages et noter les derniers résultats d'INR obtenus. Pour recueillir ces données, il est demandé au patient de venir à l'entretien avec ses dernières analyses et son carnet de suivi s'il en possède déjà un. Il est aussi demandé au patient si ses résultats lui semblent corrects.

4.6.1.5- Habitudes de vie du patient

Le pharmacien échange avec le patient sur ses habitudes de vie : activité professionnelle, loisirs (sports, jardinage, voyage, etc.), allergies non médicamenteuses, tabac, alcool, etc.

4.6.1.6- Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux parvenant d'une prescription ou d'automédication doivent être abordés.

4.6.1.6.1- Médicaments sur ordonnance

Le pharmacien peut récupérer l'ordonnance la plus récente et pour chacun des médicaments, indiquer s'il s'agit de la première délivrance ou d'un renouvellement (peut être rempli à l'avance, après la phase de recrutement).

4.6.1.6.2- Automédication

Tous les produits pris sans ordonnance doivent être relevés.

4.6.1.7- Connaissance du traitement

Pour ce faire, l'ordonnance est utilisée comme outil. Il est demandé au patient de citer les indications des médicaments figurant sur sa prescription et les effets secondaires principaux concernant son AVK.

4.6.1.8- Expériences antérieures du patient avec les médicaments

Il doit être inscrit :

- le(s) effet(s) indésirable(s) iatrogène(s) lié à son AVK ;
- le(s) allergie(s) médicamenteuse(s) ;
- la gestion des médicaments au quotidien (utilise-t-il un pilulier ?) ;
- l'évaluation de l'observance.

L'évaluation de l'observance médicamenteuse peut être réalisée en utilisant les items de l'autoquestionnaire de Morisky, adapté par X. Girerd (Tableau 12) [129]. Il se présente sous la forme de 6 questions auxquelles le patient répond par « OUI » ou par « NON ». Le nombre total de « OUI » permet d'apprécier le profil d'observance du patient.

Tableau 12 : Évaluation de l'observance par l'autoquestionnaire de Morisky adapté par X. Girerd [129]

Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?	OUI	NON	<p><u>Aucun OUI</u> :</p> <p>bonne observance</p> <p><u>1 ou 2 OUI</u> :</p> <p>minime problème d'observance</p> <p><u>3 OUI ou plus</u> :</p> <p>problème d'observance</p>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	OUI	NON	
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	OUI	NON	
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	OUI	NON	
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	OUI	NON	
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	OUI	NON	
Profil d'observance :			

4.6.1.9- Conseils diététiques

Le pharmacien doit renseigner si le patient est suivi par une diététicienne et doit connaître ses habitudes alimentaires. Les éventuelles problématiques mises en évidence doivent être notifiées.

4.6.1.10- Autosurveillance de l'INR (si le patient dispose d'un appareil d'automesure de l'INR)

Le pharmacien doit rechercher la fréquence de l'autosurveillance, la personne effectuant cette automesure, les références et la date d'acquisition du lecteur, et doit savoir si le patient reporte ses résultats d'INR dans un carnet d'autosurveillance.

4.6.2- Organisation de l'entretien

L'entretien est organisé en deux temps.

4.6.2.1- Compréhension des problématiques du patient

La première partie de l'échange doit permettre au pharmacien de cibler les problématiques rencontrées par le patient.

4.6.2.1.1.- Mode opératoire – technique de communication

L'entretien est mené de façon semi-directive (ou entretien guidé). L'entretien semi-directif combine attitude non directive pour favoriser l'exploration de la pensée dans un climat de confiance et projet directif pour obtenir des informations sur des points définis à l'avance [130].

La pratique de l'entretien entre le pharmacien et le patient se base sur l'utilisation de la technique d'écoute active, fondée sur la théorie centrée sur la personne de Carl Rogers, thérapeute rattaché au courant humaniste [131] [132]. Cette posture d'écouter, témoignant respect, empathie et attention au patient, permet de créer un environnement sécurisant propice à la libération de la parole et à l'installation d'un lien de confiance. L'écoute active est constituée de trois phases :

- l'écoute active : tandis que la personne en difficulté parle, son interlocuteur l'écoute sans l'interrompre. L'émetteur peut ainsi aller jusqu'au bout de son expression ;
- la reformulation : quand la personne a fini de parler, son interlocuteur reformule ce qu'il a compris de façon neutre, sans émettre de jugement. L'écouter vérifie ainsi qu'il a bien compris ce qu'a voulu dire la personne. L'émetteur peut quant à lui se rendre compte que son message a bien été interprété ;
- le reflet du sentiment : l'écouter exprime le sentiment qu'il perçoit chez la personne, qui peut ainsi se rendre compte qu'elle a été entendue dans ses émotions.

L'émetteur prend en considération le fait qu'il a été écouté et compris sans être jugé. Il est donc dans de meilleures dispositions pour écouter à son tour et de la même manière le récepteur. Ainsi, le développement chez le récepteur d'attitudes comme l'acceptation, l'empathie, le respect, déclenchent chez l'émetteur le processus d'actualisation de soi, de croissance personnelle [132].

L'idée est donc d'aborder l'entretien par une question ouverte : « De quoi voudriez-vous parler ? », « Quelles sont vos questions/préoccupations au sujet de votre traitement par AVK ? ». Il s'agit ainsi d'amener le patient à exprimer de lui-même ses préoccupations, ses besoins. Cela permet au pharmacien d'avoir une idée des problématiques qu'un patient sous AVK désire aborder avec son pharmacien à l'officine.

Pour la suite, le guide n'est pas un cadre rigide. Il ne s'agit donc pas de compléter les thématiques du livret d'entretien pharmaceutique dans l'ordre, mais plutôt au rythme du patient et des problématiques qu'il aborde spontanément. Il est primordial que toutes les thématiques soient abordées avant de terminer l'entretien. Ainsi, si une thématique n'est pas abordée spontanément par le patient, elle le sera par le pharmacien qui dirige l'entretien, au moyen d'une question d'ordre générale, en faisant de préférence un lien avec le discours antérieur. Cette première partie nous permet de savoir ce que le patient a à dire

sur chaque thématique, quelles sont ses préoccupations, son quotidien, les difficultés qu'il rencontre, etc.

Les différentes thématiques abordées peuvent également permettre au pharmacien d'identifier des problématiques qui ne seraient pas perçues ou exprimées comme telles par le patient, mais qui pourraient avoir un impact sur la santé de celui-ci. Cela peut être par exemple une interaction entre l'automédication et son traitement médicamenteux.

4.6.2.1.2- Outils utilisés

Afin de renseigner les diverses thématiques abordées au cours de l'échange, deux livrets concernant les compte-rendus des entretiens pharmaceutiques ont été conçus : l'un pour l'entretien d'initiation (Annexe 11) et le second pour les entretiens de suivi (Annexe 12). Il s'agit de remplir toutes les pages, l'avant-dernière page « Notes » étant consacrée à la retranscription des aspects qualitatifs de l'entretien. Il s'agit des *verbatim* du patient comme ses expressions concernant son vécu, ses représentations, ses émotions, ses réactions face à différents évènements, l'objectif étant de recueillir le maximum de données.

Si le pharmacien souhaite être dégagé des contraintes de la prise de notes, les entretiens peuvent être enregistrés au moyen d'un dictaphone après recueil auparavant du consentement du patient. Il est cependant important de souligner que cette méthode est chronophage.

4.6.2.2- Interventions adaptées aux problématiques identifiées et retenues avec le patient

Dans la seconde partie de l'entretien, le pharmacien intervient sur les problématiques retenues entre le pharmacien et le patient.

4.6.2.2.1- Mode opératoire

Les éléments abordés sont en lien avec les attentes exprimées par le patient ou les problématiques détectées par le pharmacien en première partie d'entretien.

Selon leur nombre, une ou deux sont choisies avec le patient et abordées dans la seconde partie de l'entretien.

À l'issue de cette partie de l'entretien, il convient de réaliser un premier point sur ce que le patient a compris à l'aide de questions courtes portant sur les éléments abordés.

4.6.2.2.2- Outils utilisés

Pour cette étape, les problématiques retenues avec le patient, les interventions réalisées et les outils utilisés sont retranscrits sur la dernière page du compte-rendu du livret d'entretien pharmaceutique (Annexe 11 ou 12 selon le stade du suivi).

Différentes techniques et outils peuvent être utilisés pour commencer à apporter quelques notions au patient.

Une explication orale est systématiquement envisagée, au cours de laquelle il est demandé au patient de reformuler pour évaluer sa compréhension. Plusieurs outils peuvent être utilisés et certains de ces supports écrits peuvent lui être remis en fin de rendez-vous :

- le carnet d'information et de suivi du traitement par antivitamines K (Partie II.2) ;
- des fiches d'information interactives concernant différents thèmes du traitement par AVK (Figures 19 à 27) ;
- des mises en situation grâce à un jeu de cartes illustrant différentes situations pouvant être rencontrées au quotidien (Figures 28 et 29) ;
- des ordonnances, boîtes de médicaments, dispositifs d'automesure de l'INR ;
- un plan de prise du traitement (Figure 30).

4.6.2.2.2.1- Fiches d'information

Ces fiches d'information sont des supports permettant une présentation interactive portant sur différents points du traitement AVK entre le pharmacien et le patient. Elles sont accessibles au grand public de part leur simplicité et leurs nombreuses illustrations.

Les thèmes suivant y sont abordés :

- le moment de prise du traitement par AVK ;
- la conduite à tenir en cas d'oubli ;




<p style="text-align: center;"><u>Posologies</u></p> <p>Si 1 prise par jour, prendre son traitement toujours au même moment de la journée (le soir de préférence).</p> 	<p style="text-align: center;"><u>Règle des 8 heures</u></p> <p>Si 1 prise par jour :</p> <p>Oubli < 8h : <i>Je rattrape ma dose « oubliée » et reprendrai mon traitement à l'heure et à la dose habituelle le lendemain.</i></p>  <p>Oubli > 8h : <i>Je saute la prise « oubliée » et prendrai la prochaine prise normalement.</i></p> 
---	--

Figure 19 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 1 : « Moment de prise du traitement et conduite à tenir en cas d'oubli »

- le suivi biologique et le carnet d'information et de suivi du traitement par AVK ;

<p style="text-align: center;"><u>Surveillance du traitement</u></p> <p>Sang trop visqueux Sang trop fluide</p>  <p style="text-align: center;">INR <i>(International Normalized Ratio)</i></p>	<p style="text-align: center;"><u>Carnet de suivi</u></p> <p>Y noter :</p> <p>les signes de surdosages éventuels</p> <p>« j'ai saigné du nez tel jour »</p> <p>les événements particuliers</p> <p>« j'ai oublié mon traitement tel jour »</p> <p>« j'ai mangé du chou vert plusieurs jours de suite »</p> 
---	--

Figure 20 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 2 : « Surveillance du traitement et carnet de suivi »

- les mesures hygiéno-diététiques ;

Mesures hygiéno-diététiques

	<p>Éviter le jus de pamplemousse en grandes quantités au moment de la prise médicamenteuse.</p>	
<p>Certains aliments sont riches en vitamine K.</p> <p>Vous pouvez en manger en quantité raisonnable et le noter sur votre carnet pour expliquer une éventuelle modification de votre INR.</p>		<p>Ne pas consommer d'alcool, ou en consommer régulièrement à une dose inférieure à 2 verres par jour si vous êtes un homme ou 1 verre par jour si vous êtes une femme.</p>

Figure 21 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 3 : « Mesures hygiéno-diététiques »

- les signes de surdosage ;

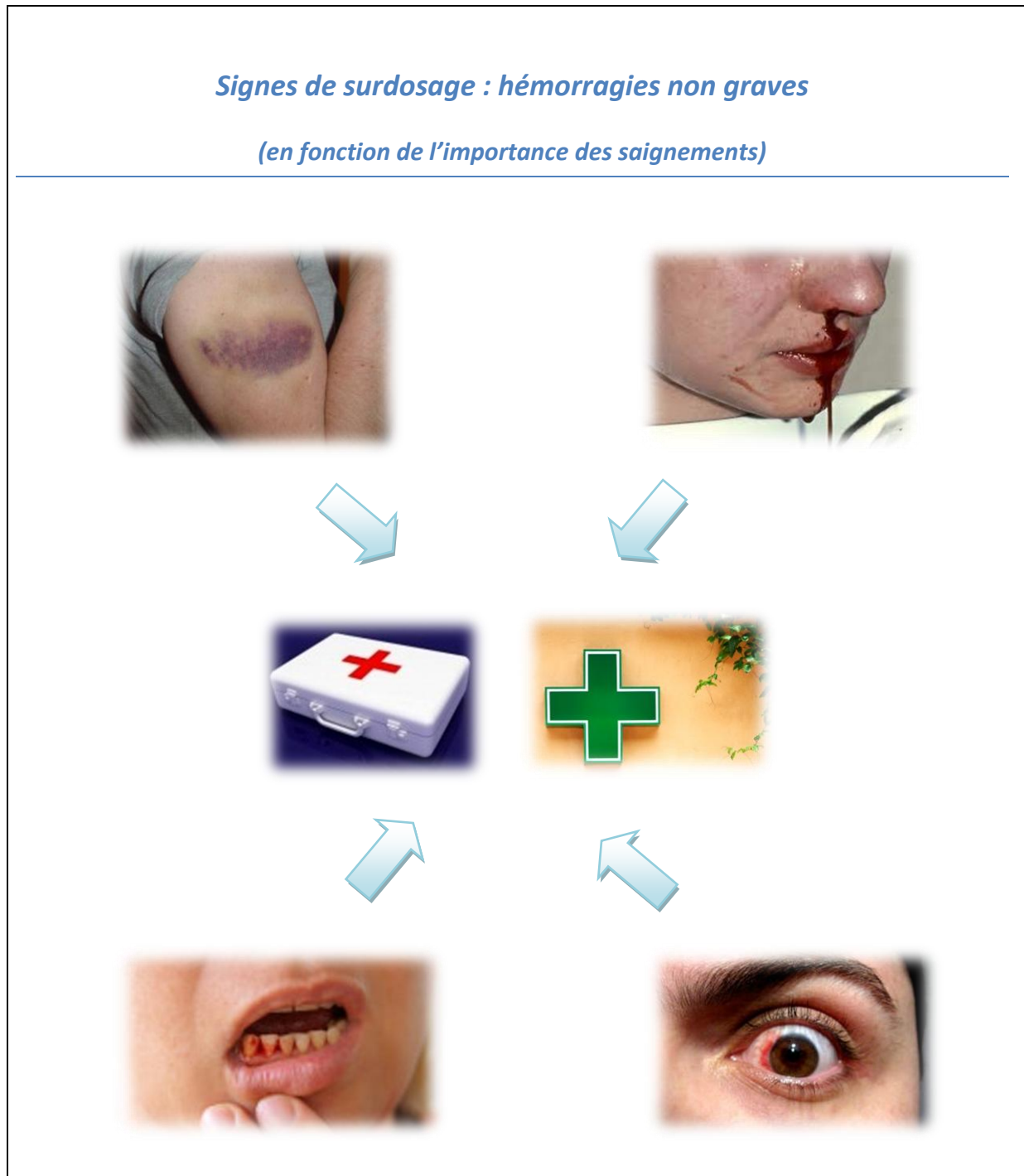


Figure 22 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 4 : « Signes de surdosage : hémorragies non graves »

Signes de surdosage : hémorragies GRAVES



Fatigue et/ou pâleur inhabituelles

Essoufflement anormale

Malaise inexpliqué

Selles rouges ou noires

Urines roses ou rouges

Crachats et/ou vomissements sanglants



Figure 23 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 5 : « Signes de surdosage : hémorragies graves »

- la nécessité de signaler son traitement dès que le patient rencontre un professionnel de santé ;

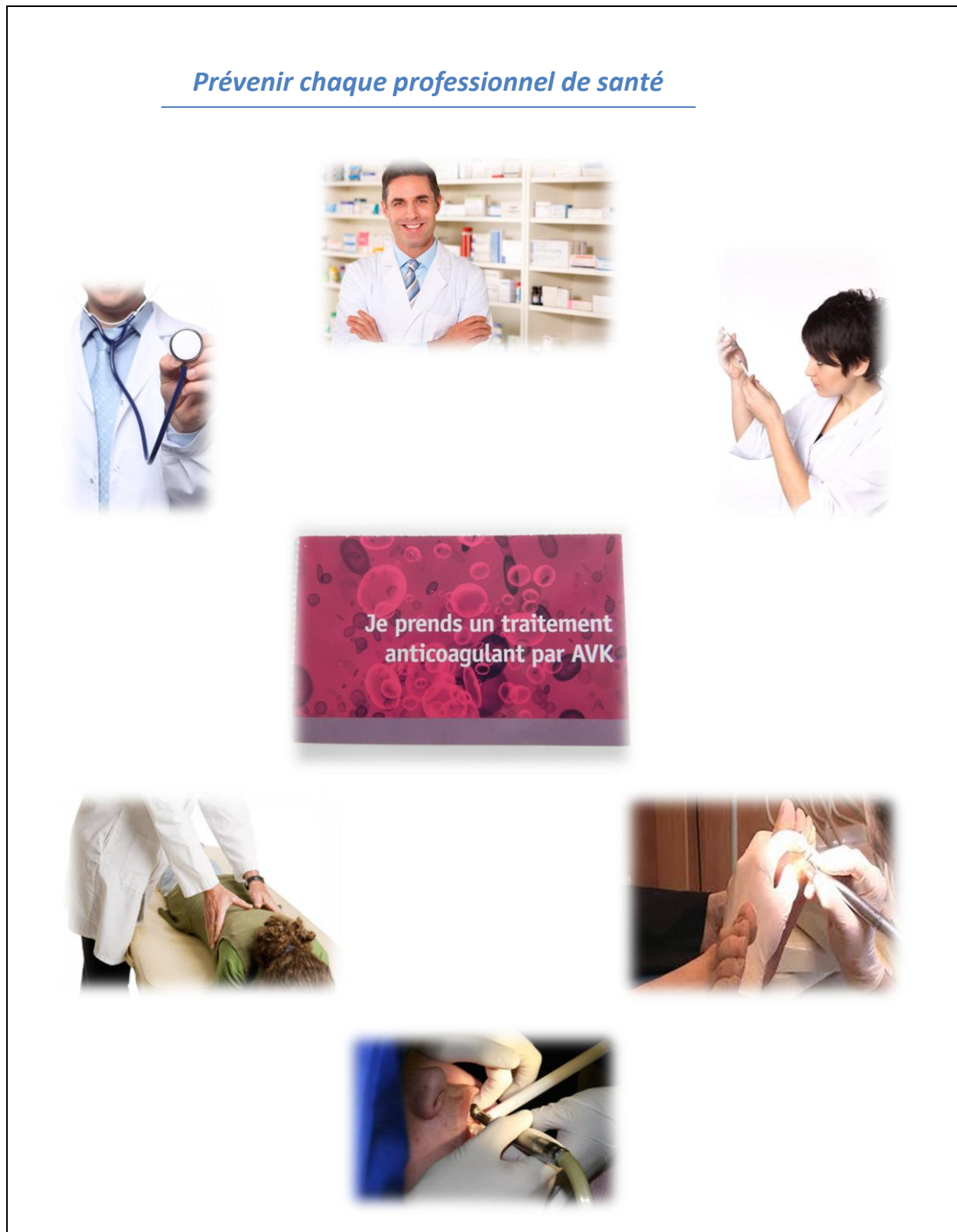


Figure 24 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 6 : « Prévenir chaque professionnel de santé »

- l'importance de doser l'INR à chaque modification du traitement ;
- la contre-indication de l'automédication, y compris en matière de compléments alimentaires en libre accès sur les sites internet ;

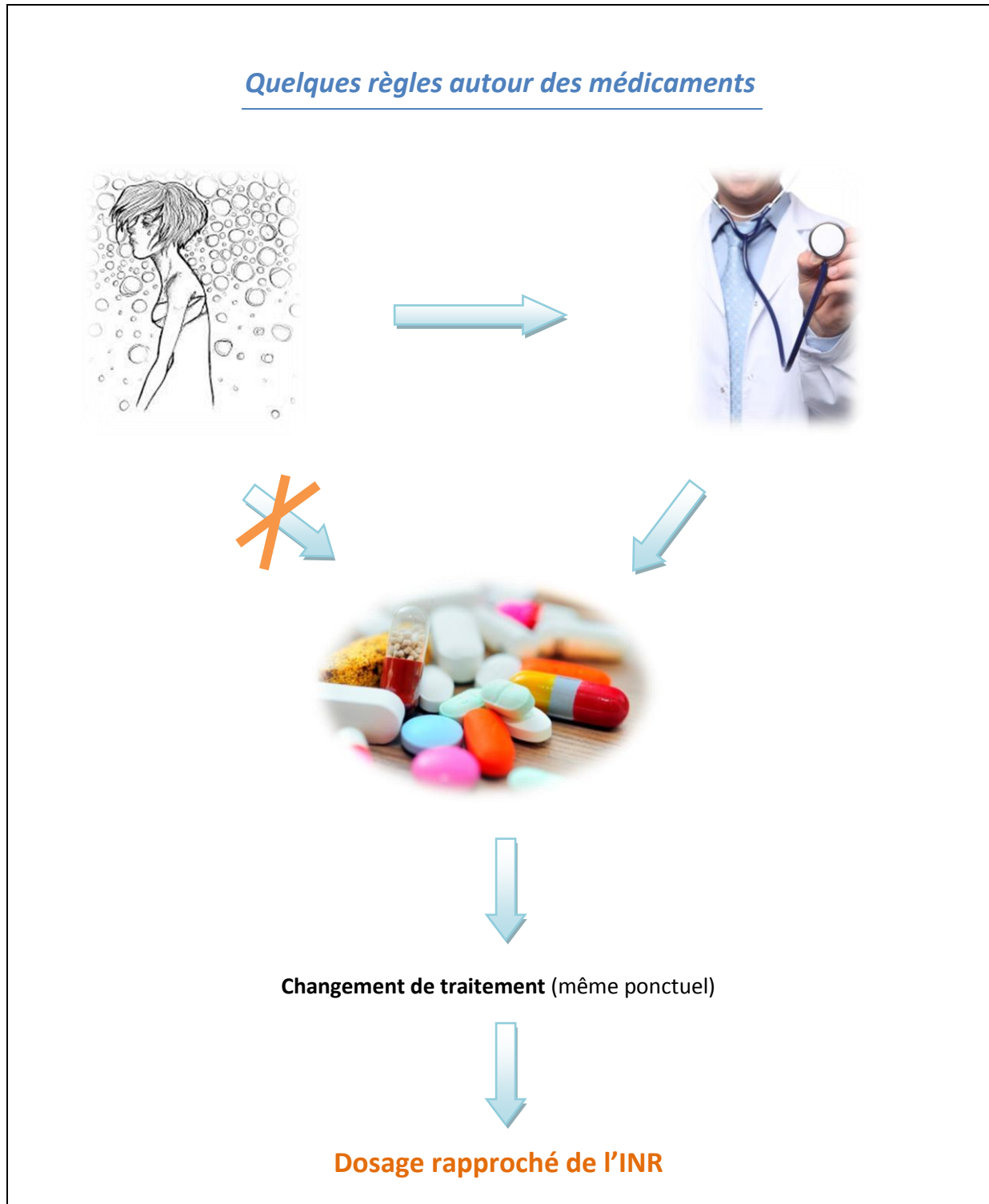


Figure 25 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 7 : « Quelques règles autour des médicaments »

- les déplacements ;

En déplacement ou en voyage, ayez toujours vos traitements et vos ordonnances (médicaments, dosage INR)

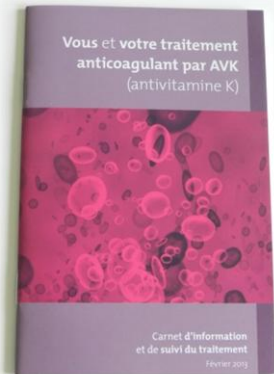
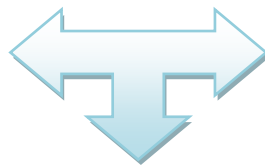


Figure 26 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 8 : « Les déplacements »

- les protections à prévoir pour limiter les risques de blessures.

Quelques règles de protection autour des travaux manuels

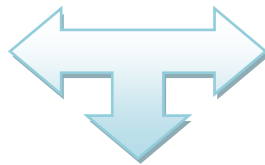


Figure 27 : Fiche d'information interactive sur les AVK n° 9 : « Les protections à prévoir pour limiter les risques de blessures »

4.6.2.2.2- *Jeu de cartes*

Le jeu de cartes peut être créé par n'importe quelle équipe officinale motivée. C'est un support connu du public qui se suffit à lui-même (ne nécessite ni plateau, ni dé, *etc.*) et comme cela est bien connu, les adultes apprennent plus facilement en étant actifs.

Les cartes conçues sont de deux types : 30 cartes « événement » (Figure 28) et 21 cartes « solution » (Figure 29). Elles ont respectivement un fond saumon et un fond bleu et présentent des photographies ou des dessins que le patient doit interpréter. Les commentaires inscrits permettent une compréhension plus précise de la carte, comme le degré de gravité des événements par exemple.

Après avoir cerné la ou les problématique(s) à aborder, le pharmacien présente une carte « événement » au patient qui doit expliquer ce qu'il voit dessus. Une fois la situation présentée définie, le patient choisit parmi les cartes « solution » exposées face visible devant lui celle qui, selon lui, y répond le mieux.

Le jeu de cartes est présenté dans les pages suivantes.



Un hématome sans raison
apparente vient
d'apparaître.

Est-ce grave ?
Que dois-je faire ?



Je saigne beaucoup du nez.

Est-ce grave ?
Que dois-je faire ?



Mes gencives saignent
légèrement.

Est-ce grave ?
Que dois-je faire ?



Mon œil est rouge.

Est-ce grave ?
Que dois-je faire ?



J'ai du sang dans les
urines.

Est-ce grave ?
Que dois-je faire ?



Mes selles sont rouges
ou noires.

Est-ce grave ?
Que dois-je faire ?



Je prends rendez-vous
chez le dentiste.

Que dois-je faire ?



Je me blesse légèrement.

Est-ce grave ?
Que dois-je faire ?



Je me sens très mal.
Quelle peut en être la
cause ?
Que dois-je faire ?



Quand dois-je contrôler mon INR ?

INR < 2

Le résultat de ma prise de sang est inférieur à 2.

Suis-je en surdosage ou en sous-dosage ?
Que dois-je faire ?



À quoi doit penser mon médecin lorsqu'il me prescrit de nouveaux médicaments ?



Puis-je prendre des médicaments ou des compléments alimentaires ?



Quel(s) jour(s) de la semaine dois-je prendre mon traitement ?

OUBLI > 8H

Je me lève. J'ai oublié de prendre mon traitement hier soir.

Que dois-je faire ?

OUBLI < 8H

Je vais me coucher. J'ai oublié de prendre mon traitement tout à l'heure.

Que dois-je faire ?



Puis-je manger de tous les aliments ?
Dois-je suivre un régime particulier ?



Puis-je manger de tous les aliments ?
Dois-je suivre un régime particulier ?



Je prends rendez-vous
pour une pédicure.
Que dois-je faire ?



Je prends rendez-vous
chez le masseur-
kinésithérapeute.
Que dois-je faire ?



Je vais dans une pharmacie
différente de ma
pharmacie habituelle.
Que dois-je faire ?



Je jardine.
Quelles précautions
dois-je prendre ?



Je bricole.
Quelles précautions
dois-je prendre ?



Puis-je pratiquer un
sport violent ?



Puis-je manger de la
choucroute ?



Puis-je boire de l'alcool ?

INR

Quelle est la valeur cible
de mon INR ?



Que dois-je avoir sur moi
quand je me déplace ?
Quelles précautions
dois-je prendre ?



Y'a-t-il des précautions à
prendre en cas de désir de
grossesse ?

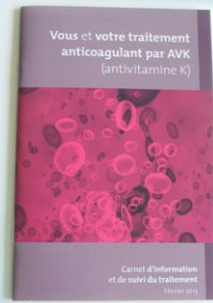


Quel type d'injection
m'est déconseillé ?

Figure 28 : Cartes « événement »



Je suis en surdosage.



Je le note dans mon carnet de suivi.



Dans mon armoire à pharmacie, j'ai du paracétamol et des pansements.



J'appelle mon médecin.



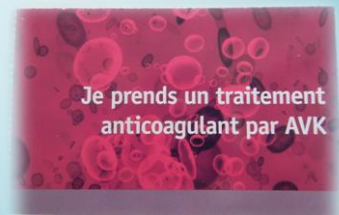
Je vais à la pharmacie.

OUI



J'appelle le 15.

NON



Je suis traité(e) par AVK.

2,5

Mon INR doit être compris entre 2 et 3.

3,7

Mon INR doit être compris entre 3 et 4,5.



Je pratique une prise de sang tous les mois et à chaque modification de mon traitement.



Je suis en sous-dosage.



Je ne dois jamais prendre de médicament ou de complément alimentaire sans avis médical.



Je prends mon traitement tous les jours, le soir de préférence.



Oui, je prends la prise oubliée.



Non, je ne prends pas la prise oubliée.



J'ai toujours mon ordonnance sur moi.



Figure 29 : Cartes « solution »

Les concordances attendues sont résumées dans le tableau 13 ci-dessous. Les cartes « événement » sont numérotées de 1 à 30 en allant de gauche à droite, puis de haut en bas. Les cartes « solution », de la même manière, sont nommées de A à U.

Tableau 13 : Concordances entre les cartes "événement" et les cartes "solution"

1 : A - B - C - D - E	2 : A - B - C - D - E	3 : A - B - C - D - E	4 : A - B - C - D - E	5 : A - G
6 : A - G	7 : I	8 : C - D - E	9 : A - G	10 : I
11 : D - M	12 : I	13 : N	14 : O	15 : Q
16 : P	17 : F - H	18 : F - H	19 : I	20 : I
21 : I	22 : S	23 : S	24 : H	25 : F - H
26 : F - H	27 : J - K	28 : T	29 : F	30 : U

Parfois plusieurs cartes « solution » sont possibles pour une seule carte « événement ». Dans la mesure où plusieurs cas de figure se présentent, le dépôt des cartes « solution » peut être commenté. Par exemple, à la question « Puis-je boire de l'alcool ? » (carte n° 26), le patient posera une carte « OUI » ou « NON ». De la même façon, le pharmacien doit encourager le patient à nuancer son choix qu'il soit affirmatif ou négatif.

Il existe des limites à cet exercice. Le pharmacien doit entre autre faire attention à ce que le patient comprenne bien ce qui lui est demandé, notamment chez les personnes âgées ou en mauvais état de santé.

4.6.2.3- Clôture de l'entretien

Après avoir demandé au patient s'il a des questions, l'entretien pharmaceutique se termine par la délivrance du carnet d'information et de suivi du traitement par antivitamines K si le patient ne le possède pas encore et des supports écrits explicatifs utilisés lors de l'entrevue.

Le patient garde ainsi des traces écrites de ce qui a été évoqué lors de l'entretien et assimilera plus facilement les changements au quotidien.

Ainsi, à la fin de chaque entretien, le patient recevra de nouveaux documents permettant de parfaire ses connaissances sur son traitement AVK. Le pharmacien lui rappelle de penser à remplir son carnet de suivi pour qu'il puisse l'étudier ensemble pendant le prochain entretien pharmaceutique, mais surtout avec son médecin traitant lors de sa prochaine consultation médicale.

Par ailleurs, le pharmacien doit lui proposer un nouvel entretien pharmaceutique de suivi qui pourra être programmé dans les 3 à 6 mois suivants cette entrevue. Une carte de visite de la pharmacie avec le jour et l'horaire convenu pour le prochain entretien peut lui être remise. Dorénavant, ces informations pourront aussi être inscrites à la fin du « carnet de suivi AVK ».

Entre ces deux rendez-vous, le pharmacien fera d'abord un bilan de l'entretien passé (qui pourra être envoyé au médecin traitant), puis préparera l'entretien suivant. Un dossier patient doit être créé au sein de l'officine afin d'archiver chaque compte-rendu.

Un schéma récapitulatif du déroulement des entretiens pharmaceutiques des patients traités par AVK à l'officine est répertorié sur la page suivante (Figure 31). Les entretiens de suivi se font de la même sorte que l'entretien pharmaceutique d'initiation avec, évidemment, les outils adéquats.

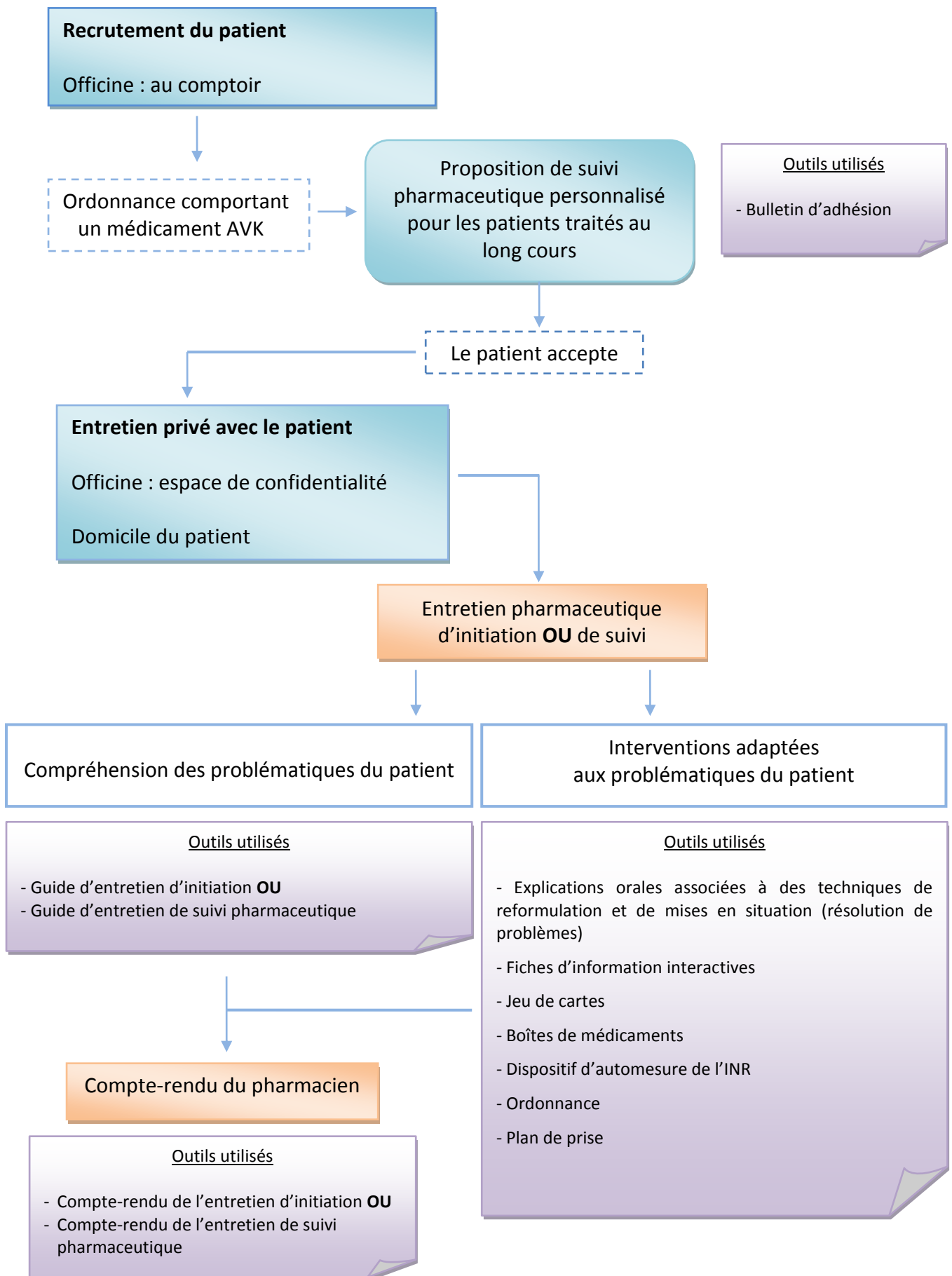


Figure 31 : Protocole des entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK à l'officine

4.7- Méthode de management

Lorsque le pharmacien titulaire délègue la responsabilité de ces entretiens à un pharmacien adjoint, il est nécessaire qu'il ait un retour d'informations. De ce fait, il convient d'instaurer régulièrement des réunions de débriefing afin d'évaluer son ressenti sur le déroulement des entretiens (Combien de temps y a-t-il consacré ? S'est-il laissé déborder ? S'est-il senti à l'aise ? Y'a-t-il eu des objections ? Si oui, lesquelles ?).

Les premiers entretiens nécessiteront probablement quelques ajustements : trop longs lorsque le patient est trop bavard et déborde du sujet en parlant d'autres pathologies ; trop courts si le pharmacien référent est trop directif dans la conduite de l'entretien.

Il convient aussi, lors d'un renouvellement de traitement, de recueillir la perception des patients concernés. Ont-ils l'impression d'une vraie valeur ajoutée grâce à ces entretiens pharmaceutiques ? Ces derniers peuvent-ils entraîner une quelconque confusion avec le rôle de leur médecin traitant ?

5- Tarification des entretiens pharmaceutiques

Pour que le pharmacien soit éligible à la rémunération de cet acte pharmaceutique, il faut que toutes les conditions *sine qua non* au patient soient réunies et il doit informer la caisse d'AM de l'adhésion du patient au dispositif, ainsi que des dates d'entretiens prévues ou effectuées.

5.1- L'adhésion de l'assuré

Le bulletin d'adhésion formalise l'intégration de l'assuré dans le dispositif d'accompagnement et l'engagement du pharmacien à assurer cet accompagnement.

Il permet d'obtenir le consentement du patient sur les éventuelles prises de contact possibles avec le prescripteur et précise que l'adhésion au dispositif ne peut intervenir qu'auprès d'une seule officine [127].

Un téléservice permet de procéder en ligne à l'adhésion du patient via le portail internet de l'AM dans « espace pro » en suivant l'onglet « liens utiles : convention pharmacien - Suivi AVK accédez au bulletin d'adhésion et au suivi de l'entretien » [128]. Dans la nouvelle fenêtre, il suffit de cliquer sur le lien « Suivi AVK » puis de suivre simplement les instructions.

La signature de ce bulletin en ligne par le patient et le pharmacien n'est donc pas obtenue par la lecture de la carte Vitale et de la Carte de Professionnel de Santé (carte CPS) [127]. Le patient doit ainsi donner mandat au pharmacien afin que ce dernier puisse le faire adhérer en ligne à son nom et pour son compte. Le mandat peut être obtenu oralement et il convient d'adapter la rédaction en ligne en fonction du bulletin papier. La saisie en ligne exonère le pharmacien d'un archivage papier. Si le patient souhaite le détenir, il peut être imprimé à sa demande.

Le pharmacien a tout intérêt à privilégier l'adhésion en ligne plutôt que l'adhésion papier car elle permettra à la caisse d'AM d'assurer un suivi optimal de la montée en charge du dispositif. Par conséquent, le bulletin d'adhésion papier n'a pas vocation à être utilisé dans les échanges pharmaciens - AM.

5.2- La déclaration des entretiens

La modalité initialement prévue par l'avenant n° 1 consistant en la transmission de l'information relative à la réalisation des entretiens via la norme de facturation est abandonnée [127].

De la même manière que pour l'adhésion au dispositif, un téléservice permet de déclarer les entretiens en ligne. La connexion au service se fait avec les mêmes étapes précédemment citées. L'accès au service implique que le pharmacien ait préalablement procédé à l'adhésion en ligne du patient [128].

5.3- Le paiement

Pour être rémunéré, le pharmacien doit intégrer dans le dispositif des patients dont la durée du traitement de 6 mois (en date de délivrance) ou plus est avérée ou le sera sans équivoque à la date de laquelle la situation de l'assuré sera appréciée pour le paiement.

L'article 28.1.3.3. de la convention nationale précise également que pour ces patients chroniques et afin d'être éligible au paiement, le pharmacien doit avoir réalisé au cours de l'année civile de référence au moins deux entretiens à l'exception des cas suivants :

- 1^{er} entretien intervenant à compter du second semestre de l'année de référence (1^{er} juillet), dès lors que l'adhésion intervient également à compter du second semestre (1^{er} juillet) ;

- arrêt définitif du traitement par AVK (décès du patient ou changement de traitement impliquant un arrêt du traitement par AVK).

Dans les deux situations rapportées, le pharmacien est bien éligible au paiement alors même qu'il n'a réalisé qu'un seul entretien.

L'article 28.1.3.3. prévoit enfin que le versement de la rémunération intervient au cours du 1^{er} trimestre de l'année N+1 sur la base des entretiens réalisés et déclarés par le pharmacien au cours de l'année N.

6- Objectifs des entretiens pharmaceutiques

L'entretien pharmaceutique doit permettre au pharmacien :

- de renforcer son rôle de conseil, d'éducation et de prévention ;
- de valoriser son expertise sur le médicament ;
- d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement ;
- de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement ;
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement.

À la fin de l'entrevue, le patient doit avoir acquis un minimum sécuritaire. Il doit ainsi savoir :

- que la prise régulière de l'AVK est une nécessité ;
- que la surveillance du traitement anticoagulant se fait par une prise de sang (INR) ;
- que les posologies sont variables en fonction des résultats de l'INR et qu'elles peuvent être différentes chaque jour (3/4, 1/2, etc.) ;
- qu'il existe des interactions médicamenteuses et alimentaires qui peuvent être dangereuses ;
- que la pratique sportive et certains travaux pouvant entraîner une coupure (boxe, jardinage, bricolage, etc.), une chute (ski, vélo, etc.) ne sont pas recommandés afin de limiter le risque hémorragique.

Il doit aussi être capable :

- de savoir quoi faire en cas d'oubli ;
- d'appeler le médecin le jour de l'INR pour adapter les doses ;
- d'appeler en cas de saignement ;
- de manipuler les comprimés.

Néanmoins, il ne faut pas oublier qu'il est possible que le patient ne puisse pas assimiler toutes ces notions dès le premier entretien. Il est donc primordial que le pharmacien s'approprie les guides d'entretien pour s'adapter à la situation réelle.

Si le minimum sécuritaire ne peut être atteint par le patient, le pharmacien doit contacter une personne de son entourage qui assistera aux entretiens suivants ou prévoir le passage d'une infirmière à domicile si le patient est seul.

7- Discussion

Le suivi, tel qu'il est proposé dans cette thèse, conduit probablement à des entretiens d'une durée assez longue (plus de 45 minutes). Les thématiques à aborder, définies dans les livrets d'entretien pharmaceutique annexés à cette thèse, sont nombreuses et les problématiques des patients sont également multiples. Se fixer l'objectif de les identifier et de tenter de répondre à quelques-unes au cours de la même entrevue engendre une quantité d'informations trop importante, tant pour le pharmacien que pour le patient. De plus, cela ne laisse guère le temps d'évaluer la compréhension du patient et de faire le point avec lui sur ce qu'il va pouvoir utiliser pour la gestion de sa pathologie au quotidien.

Par ailleurs, la situation actuelle de l'officine est de plus en plus difficile puisque la rémunération des pharmacies est liée à la consommation du médicament qu'il paraît indispensable de réduire dans le futur. C'est pourquoi les compétences du pharmacien doivent être revalorisées. Le pharmacien doit ainsi se saisir de ce nouveau mode de rémunération. Ceci va sans doute de pair avec une formation continue plus approfondie et obligatoire pour le pharmacien qui souhaitera participer aux nouvelles missions, dont la première est le suivi des patients sous AVK (actuellement, aucune formation commune n'est obligatoire).

Intégrer ce programme dans la pratique courante de l'officine nécessite une organisation spécifique : présence d'un espace de confidentialité, effectifs en nombre suffisant, programmation des entretiens à des moments où les activités ne seront pas perturbées. L'adhésion des patients est également un élément indispensable. Or, la plupart ne connaissent pas les possibilités d'action des pharmaciens, ce qui peut constituer un frein à leur adhésion au suivi. Le pharmacien doit donc travailler sur son image et communiquer sur

les activités qu'il peut proposer aux patients pour les aider dans la gestion de leur maladie et leur traitement.

Quoi qu'il en soit, le pharmacien d'officine reste un acteur indispensable dans la prévention de la iatrogénie liée aux AVK grâce à ses compétences en matière de nutrition, de la physiopathologie des maladies cardio-vasculaires et surtout du médicament.

Les entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK définissent l'essence même du rôle du pharmacien auprès des patients. Les pharmaciens doivent dès à présent s'ajuster à l'évolution de leur pratique et se doter d'outils et de formations nécessaires pour réussir cette nouvelle mission.

CONCLUSION

Les antivitamines K (AVK) sont des médicaments indispensables à l'arsenal thérapeutique, le nombre de patients sous AVK étant d'ailleurs en constante progression en France. Ils restent néanmoins à l'origine de 17 000 hospitalisations et de plus de 5000 décès par an [1] [3]. Compte tenu des risques inhérents à leur usage, le patient traité en ville devient, par son autonomie, un acteur de santé à part entière. Le suivi des patients sous AVK se révèle ainsi un enjeu de santé publique majeur.

Ce traitement est remis en cause par l'arrivée sur le marché des « nouveaux anticoagulants oraux » (NACO). En effet, les NACO ne présentent pas plus d'effets indésirables que les AVK et ne nécessitent aucun suivi. En revanche, le manque de recul, l'absence de moyens de contrôles sur l'adhésion et l'efficacité du traitement via la mesure de l'INR, leur coût d'acquisition et l'absence d'antidote spécifique posent encore beaucoup de questions sur leur place dans la stratégie thérapeutique [133] [134]. Les AVK restent donc à l'heure actuelle la base de référence de l'anticoagulation au long cours et dans l'attente de ces améliorations pour les nouveaux anticoagulants, le bon usage des AVK reste de grande actualité et justifie la plus grande attention de la part de tous les professionnels de santé.

Dans l'optique de limiter la iatrogénie des AVK, il devient urgent de remédier à cette situation en intégrant réellement, d'une part, l'usage de l'ensemble des outils déjà disponibles dans le système de soins français (documents mis en ligne sur les sites internet de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et de la Haute Autorité de Santé (HAS), carnet d'information et de suivi, éducation thérapeutique du patient, dossier pharmaceutique) et, d'autre part en s'ouvrant aux autres moyens déjà développés au niveau international et ayant prouvés leur efficacité (autosurveillance, cliniques d'anticoagulants, pharmaciens d'officine correspondants).

Enfin, compte tenu de la parution de l'arrêté au Journal Officiel du 27 juin 2013, la prise en charge des patients sous AVK à l'officine via les entretiens pharmaceutiques peut débuter. En effet, l'accompagnement des patients chroniques est aujourd'hui au cœur des

préoccupations des organismes de santé, à la fois en termes de santé publique et de coûts pour la collectivité. Cette thèse a permis dans sa troisième partie la conception de différents outils, tels que deux guides d'entretien pharmaceutiques standardisés, des fiches d'information interactives relatives au traitement AVK et un « jeu de cartes » permettant d'assister les pharmaciens à la mise en place de ce nouvel acte officinal.

Fort de ses compétences en matière de thérapeutiques (conventionnelles et complémentaires) et d'assurance qualité, le pharmacien constitue une interface majeure entre médecins et patients. Il convient alors de réfléchir prochainement, dans un consensus pluridisciplinaire, aux mesures à développer quant à la prise d'AVK par les patients. Des études doivent être menées auprès de ces malades, afin d'appréhender si ces entretiens pharmaceutiques vont vraiment amener aux économies attendues par la Sécurité Sociale.

En 2013, l'évolution du rôle du pharmacien le pousse bien au-delà de celui consistant à rendre les médicaments disponibles, à sécuriser les patients quant à leur accessibilité et à transmettre de l'information. Dans ce contexte, le pharmacien devient un membre actif du réseau des soins de santé, puisque ses interventions se situent en continuité et en complémentarité avec celles des autres professionnels ou institutions de ce même réseau.

L'opportunité est donnée au pharmacien d'orienter davantage sa pratique vers les besoins de ses patients, en le rendant plus responsable vis-à-vis de leurs résultats thérapeutiques. C'est une responsabilité extrêmement valorisante, mais qui peut également être inquiétante considérant le contexte de pratique actuelle qui n'est pas favorable à ces changements. Alors, que faire ? L'heure est au choix car les enjeux sont de taille et les obstacles majeurs. Malgré tout, il est possible d'y arriver si la profession se mobilise.

Le pharmacien doit donc faire preuve de rigueur et de professionnalisme dans ce nouvel acte officinal rémunéré que sont les entretiens pharmaceutiques et doit avoir toutes les données lui permettant d'assurer son rôle et de répondre aux attentes du patient. D'autant plus que seront ajoutés progressivement aux AVK les NACO, puis d'autres pathologies chroniques, à commencer par l'asthme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance* - [En ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf>. (21/08/2012)
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Prévention des hémorragies provoquées par les traitements anticoagulants antivitamines K AVK - 2012* - [En ligne]. Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/(offset)/0)>. (19/07/2012)
3. Vidal Recos. *Traitement par AVK* [en ligne]. Disponible sur : <<http://hoptimal-p:8012/showReco.html?Id=1511>>. (27/08/2012)
4. Légifrance - le service public de la diffusion du droit. *Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025804248&dateTexte=&categorieLien=id>>. (25/07/2012)
5. Legifrance.gouv.fr. *Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n°1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027612770&dateTexte=&categorieLien=id>>. (28/06/2013)
6. Wardrop D, Keeling D. *The story of the discovery of heparin and warfarin*. British Journal of Haematology, 2008, vol 141, p.757-763.
7. Agence française de sécurité des produits de santé. *Mise au point sur les AVK - Principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé* [en ligne]. Disponible sur : <<http://catalogue.iugm.qc.ca/GEIDFile/24449.PDF?Archive=103162492134>>. (25/08/2012)
8. Vidal. *Vidal® 2012 Le dictionnaire*. 88^{ème} édition, Issy-les-Moulineaux, VIDAL, 2012, 2594p. ISBN 285091184,9782850911989
9. Prescrire rédaction. *Mieux utiliser les antivitamine K – Entre risque thrombotique et risque hémorragique*. La revue prescrire, 2013, tome 33, n° 353, p.195-202.

10. Agence française de sécurité des produits de santé. *Préviscan - Mise à disposition d'un nouveau conditionnement afin de limiter les risques d'erreurs médicamenteuses – Lettre aux professionnels de santé (05/04/2013)* [en ligne]. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Previscan-Mise-a-disposition-d-un-nouveau-conditionnement-afin-de-limiter-les-risques-d-erreurs-medicamenteuses-Lettre-aux-professionnels-de-sante>>. (25/07/2013)
11. Grange blanche. *Une histoire de petite pilule blanche* [en ligne]. Disponible sur : <<http://grangeblanche.com/tag/avk/page/5/>>. (25/07/2013)
12. Vidal, La Base de données en ligne du médecin libéral. *Nébivolol EG 5 mg cp quadriséc* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.vidal.fr/Medicament/nebivolol_eg-82696.htm>. (26/07/2013)
13. Chemical Book. *Vitamin K1* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3482555.htm>. (23/08/2012)
14. Moualla H, Garcia D. *Vitamin K Antagonists - Current Concepts and Challenges. Thrombosis Research*, 2011, vol 128, p.210-215.
15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. *Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists*. CHEST, 8^{ème} édition, ACCP guidelines, 2008, vol 133, n° 6, suppl., p.161-198.
16. Tie J-K, Jin D-Y, Straight D, et al. *Functional study of the vitamin K cycle in mammalian cells*. Blood Journal, 2011, vol 117, n° 10, p.2967-2974.
17. Moreau C, Siguret V, Lorient M-A. *Pharmacogénétique et antivitamin K aujourd'hui : un débat ouvert*. J rev med, 2010, vol 31, p.361-368.
18. Wikipedia. *Warfarin* [en ligne]. Disponible sur : <<http://en.wikipedia.org/wiki/Warfarine>>. (25/08/2012)
19. Wikipedia. *Acenocoumarol* [en ligne]. Disponible sur : <<http://en.wikipedia.org/wiki/Acenocoumarol>>. (25/08/2012)
20. Wikipedia. *Fluindione* [en ligne]. Disponible sur : <<http://en.wikipedia.org/wiki/Fluindione>>. (25/08/2012)
21. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Bon usage des médicaments antivitamin K (AVK)*, 2012, 10p.
22. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Notice des AVK – notice d'information se trouvant dans les boîtes de traitement (22/07/2011)* - [En ligne]. Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Informations-pour-les-patients-10-questions-pour-eviter-un-accident/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Informations-pour-les-patients-10-questions-pour-eviter-un-accident/(offset)/1)>. (21/08/2012)

23. CRAT Centre de Référence des Agents Tératogènes. *Anticoagulant oral anti-vitamine K (AVK) : warfarine, acénocoumarol, fluindione* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=15>. (25/08/2012)
24. Audhoui J-L, Becchio M, Catala O, et al. *Analyses biologiques (Seconde partie)*. Le moniteur des pharmacies formation, 2009, n° 2800, cahier II, p.10-15.
25. Gozalo C, Pernod G, Sié P. *Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K*. STV, 2008, vol 20, n° spécial, p.21-55.
26. La pharmacologie médicale en ligne. *Hémostase : Antagonistes de la vitamine K* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1856.html>. (25/07/2012)
27. Bourguignon T, Bergöend E, Mirza A, et al. *Remplacement valvulaire par une prothèse mécanique : facteurs de risque des complications liées à la prothèse chez 505 patients suivis au long cours*. Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, 2011, vol 15, p.23-30.
28. Mahé I, Bosquet A, Medjkane A, et al. *Surveillance des traitements anticoagulants chez les patients atteints de cancer*. J Pat Bio, 2008, vol 56, p.239-244.
29. Pham T-T, Saudan P. *Anticoagulants de type antivitamines K : effets délétères potentiels chez les patients avec une IRC*. Rev Med Suisse, 2012, n° 330, p.462-465.
ISSN 1660-9379
30. Haute Autorité de Santé. *Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier – Recommandations* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sfar.org/_docs/articles/183-recommandationAVK-HAS.pdf>. (28/08/2012)
31. Calop J, Fernandez C, Limat S. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3^{ème} édition, Paris, Masson, 2008.
32. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jais C. *Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants oraux*. Les matinées avec la presse - Le rendez-vous presse de l'Afssaps, 2008, 3p.
33. CNHIM. *Banque de donnée sur les médicaments Thériaque* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.theriaque.org/>>. (20/07/2012)
34. Franco V, Polanczyk A, Clausell N, et al. *Role of Dietary Vitamin K Intake in Chronic Oral Anticoagulation : Prospective Evidence from Observational and Randomized Protocols*. The Am J Med, 2004, vol 116, p.651-656.
35. Neu C. *Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales*. 2011, 237p, thèse bibliographique, thème médicament, Faculté de pharmacie de Nancy.
36. Havrda E, Mai T, Chonlahan J. *Enhanced Antithrombotic Effect of Warfarin Associated With Low-Dose Alcohol Consumption*. Pharmacotherapy, 2005, vol 25, n° 2, p.303-307.

37. Robert-Ebadi H, Boehlen F. *Anticoagulation orale au long cours : indications et problèmes*. Revue Médicale Suisse, 2008, vol 4, n° 143, p.343-349.
ISSN 1660-9379
38. Samama M.M, Bodin L, Horellou M.H, *et al.* *Résistance aux antivitamines K (AVK) : à propos d'un patient présentant une mutation du complexe enzymatique de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1)*. J Mal Vasc, 2005, vol 30, suppl 1, p.30-31.
39. Hirsh J, Fuster V, Ansell J *et al.* *Guide to Warfarin Therapy*. JACC, 2003, vol 41, n° 9, p.1633-1652.
40. Batisse A, Helft G. *Résistance aux anticoagulants oraux*. La lettre du cardiologue, 2003, n° 365, p.50-52.
41. Al Hajje A.H, Calop N, Bosson J.L, *et al.* *Quels facteurs associés à la survenue d'un évènement iatrogène hémorragique chez les patients sous antivitamines K ?*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2010, vol 68, p.36-43.
42. Rovani-Panthier M. *Mise au point sur les AVK*. Réalités cardiologiques, 2012, vol 285, cahier 1, p.38-39.
43. Haute Autorité de Santé. *Haute autorité de santé* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012>. (24/07/2013)
44. Cespharm. *Information et suivi des patients traités par AVK* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Connaitre-le-Cespharm/Activites/Participation-a-des-groupes-de-travail/Information-et-suivi-des-patients-traites-par-AVK>>. (20/07/2012)
45. Dreux C. *À l'officine, priorité à la prévention, l'éducation à la santé et l'ETP*. Actualités pharmaceutiques, 2011, n° 508, p.4-5.
46. Minozzo S, Cambou J.P, Bura-Rivière A, *et al.* *Gestion du patient sous anti-vitamine K : rôle du pharmacien d'officine*. J JMV, 2009, vol 34, supp, p.28.
47. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. *Optimal frequency of patient monitoring and intensity of oral anticoagulation therapy in valvular heart disease*. J Thromb Thrombolysis, 1998, vol 5, p.19-24.
48. Stigendal L, André U. *Workshop: patient self-management: update of ongoing studies in Sweden*. J Thromb Thrombolysis, 1998, vol 5, p.63-64.
49. Stigendal L, André U, Christenson B. *Better AVK treatment with self monitoring. Dosage can be regulated in time*. Lakartidningen, 1999, vol 96, p.2485-2487.
50. Heneghan C, Ward A, Perera R, *et al.* *Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data*. Lancet, 2012, vol 379, p.322-334.

51. Reverdin S, Schnetzler B, Gagneux G, et al. *Implementation of an INR self-testing and self-management programme in common ambulatory private practice : our experience with 90 patients*. Swiss Med Wkly, 2011, vol 141, p.1-6.
52. ISMAAP (International Self-Monitoring Association of oral Anticoagulated Patients). *Home monitoring of INR using point-of-care testing is a viable option for patient involvement* [en ligne]. Disponible sur : <<http://ismaap.org/index.php?id=636#c1170>>. (06/09/2012)
53. Haute Autorité de Santé. *Commission d'évaluation des produits et prestations* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-1295.pdf>>. (04/09/2012)
54. INRatio® 2 Système de surveillance en ambulatoire de TP/INR. *Guide de l'utilisateur* [en ligne]. Disponible sur : <https://sdmctrlprod.biosite.com/MC/main/mastercontrol/vault/view_pdf.cfm?ui=072513113918&infocardID=B144767903B1B04411>. (25/07/2013)
55. CoaguChek® XS system. *User manuel* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.poc.roche.com/en_US/pdf/man_04837991001_04_EnUsa_GRIPS.pdf>. (04/09/2012)
56. Haute Autorité de Santé. *Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/coaguChek_xs-12_juillet_2011_3528_avis.pdf>. (04/09/2012)
57. ISMAAP (International Self-Monitoring Association of oral Anticoagulated Patients). *CoaguChek XS Connect* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.ismaap.org/index.php?id=576>>. (04/09/2012)
58. AVK control'. *AVK control'* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.avkcontrol.com/index.html>>. (04/09/2012)
59. ISMAAP (International Self-Monitoring Association of oral Anticoagulated Patients). *CoaguChek XS system* [en ligne]. Disponible sur : <<http://ismaap.org/index.php?id=547>>. (06/09/2012)
60. ISMAAP (International Self-Monitoring Association of oral Anticoagulated Patients). *Reimbursement in European countries* [en ligne]. Disponible sur : <<http://ismaap.org/index.php?id=71#c88>>. (06/09/2012)
61. Legifrance.gouv.fr. *Arrêté du 4 janvier 2012 relatif au renouvellement d'inscription du dispositif d'automesure INR CoaguChek XS de la société Roche Diagnostics au chapitre 1^{er} du titre 1^{er} de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025126287&dateTexte=&categorieLien=id>>. (10/09/2012)

62. Legifrance.gouv.fr. *Arrêté du 18 juin 2008 relatif à l'inscription du dispositif d'automesure de l'INR INRatio de la société Inverness Medical France au chapitre 1^{er} du titre 1^{er} de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019058124&fastPos=2&fastReqId=948589532&categorieLien=id&oldAction=rechTexte>. (10/09/2012)
63. Legifrance.gouv.fr. *Arrêté du 21 juillet 2009 relatif au changement de distributeur du dispositif d'automesure de l'INR INRatio inscrit au chapitre 1^{er} du titre 1^{er} de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020907552&fastPos=1&fastReqId=948589532&categorieLien=id&oldAction=rechTexte>. (10/09/2012)
64. Haute Autorité de Santé. *Évaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K en vue de la prise en charge par l'assurance maladie des dispositifs d'automesure de l'INR* [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/rapport_inr_2009-02-11_11-34-20_386.pdf. (04/09/2012)
65. Newall F, Monagle P, Johaston L. *Home INR monitoring of oral anticoagulation therapy in children using the CoaguChek[®] S point-of-care monitor and a robust education program*. *Thromb Res*, 2006, vol 118, p.587-593.
66. Thot-e-santé. *Automesure.com Mesurez votre santé !* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.automesure.com/index.html>. (04/09/2012)
67. GRANTED Réseau Ville Hôpital de la maladie thromboembolique veineuse. *Les appareils d'automesure de l'INR* [en ligne]. Disponible sur : http://granted.ujf-grenoble.fr/public/auto_mesureINR.pdf >. (10/09/2012)
68. Hentrich D.P, Fritschi J, Müller P.R, *et al.* *INR comparison between the CoaguChek[®] S and a standard laboratory method among patients with self-management of oral anticoagulation*. *Throm Res*, 2007, vol 119, p.489-495.
69. Jackson S.L, Peterson G.M, Bereznicki L.R, *et al.* *Improving the outcomes of anticoagulation in rural Australia : an evaluation of pharmacist-assisted monitoring of warfarin therapy*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2005, vol 30, p.345-353.
70. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, *et al.* *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modeling*. *Health Technol Assess*, 2007, vol 11, n° 38, p.iii-xi et p.1-86.

ISSN 1366-5278

- 71.** Siebenhofer A, Hemkens L.G, Rakovac I, *et al.* *Self-management of oral anticoagulation in elderly patients – Effects on treatment-related Quality of Life.* Throm Res, 2012.
- 72.** Christensen T.D, Larsen T.B. *Precision and accuracy of point-of-care testing coagulomètres used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy.* J Thromb Haemost, 2012, vol 10, n° 2, p.251-260.
ISSN 1538-7836
- 73.** Verret L, Couturier J, Rozon A, *et al.* *Impact of a pharmacist-led Warfarine self-management program on quality of life anticoagulation control: a randomized trial.* Pharmacotherapy, 2012, vol 32, n° 10, p.871-879.
- 74.** Cayley W.E. *Self-monitoring and self-management of anticoagulation therapy.* Am Fam Physician, 2011, vol 84, n° 3, p.266-268.
- 75.** Ryan F, O’Shea S, Byrne S. *The « carry-over » of patient self-testing : positive effects on usual care management by an anticoagulation management service.* Thromb Res, 2010, vol 126, p.345-348.
- 76.** Bussey H.I. *Transforming oral anticoagulation by combining international normalized ratio (INR) self testing and online automated management.* J Thromb Thrombolysis, 2011, vol 31, p.265-274.
- 77.** Nanchen D, Mazzolai L, Peytremann-Bridevaux I. *L’autogestion de l’anticoagulation orale : un avantage pour certains patients.* Revue Médicale Suisse, 2010, vol 6, p.2320.
- 78.** Poller L, Keown M, Ibrahim S, *et al.* *A multicentre randomized clinical endpoint study of PARMA 5 computer-assisted oral anticoagulant dosage.* BJH, 2008, vol 143, n° 2, p.274-283.
ISSN 1365-2141
- 79.** Bocalon H. *La clinique des anticoagulants : un concept incontournable.* Annales de Cardiologie et d’Angéiologie, 2006, vol 55, p.22-26.
- 80.** Poller L, Keown M, Ibrahim S, *et al.* *An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs medical staff dosage.* J Thromb Haemost, 2008, vol 6, p.935-943.
ISSN 1538-7836
- 81.** Anticoagulation forum. *Clinic locations* [en ligne].
Disponible sur : <http://www.acforum.org/clinics_us.htm>. (09/09/2012)
- 82.** Benhamou Y, Le Cam-Duchez V, Schneller J.M, *et al.* *Expérience d’un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans.* J Rev Med, 2009, vol 30, p.567-572.
- 83.** Léger P, Cambus J.P, Boneu B, *et al.* *Les cliniques d’anticoagulants.* STV, 2003, vol 15, n° 6, p.288-290.

- 84.** Chiquette E, Amato M.G, Bussey H.I. *Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care : anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs.* Arch Intern Med, 1998, vol 158, p.1641-1647.
- 85.** Aziz F, Corder M, Wolffe J, et al. *Anticoagulation monitoring by an anticoagulation service is more cost-effective than routine physician care.* Journal of Vascular Surgery, 2011, vol 54, n° 5, p.1404-1407.
- 86.** Garton L, Crosby J.F. *A retrospective assessment comparing pharmacist-managed anticoagulation clinic with physician management using international normalized ratio stability.* J Thromb Thrombolysis, 2011, vol 32, p.426-430.
- 87.** CSCTA Haute Normandie. *Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cscta.fr/qui_sommes_nous.html>. (09/09/2012)
- 88.** GRANTED Réseau Ville Hôpital de la maladie thromboembolique veineuse. *Le réseau GRANTED* [en ligne]. Disponible sur : <<http://granted.ujf-grenoble.fr/fichesinformations.htm>>. (09/09/2012)
- 89.** GRANTED Réseau Ville Hôpital de la maladie thromboembolique veineuse. *Éducation à l'utilisation des appareils d'automesure de l'INR* [en ligne]. Disponible sur : <http://granted.ujf-grenoble.fr/referentiels/E02education_automesure_INRV2.pdf>. (10/09/2012)
- 90.** Juillière Y. *L'éducation du patient: un concept thérapeutique devenu incontournable en cardiologie.* Ann Cardiol Angeiol, 2006, vol 55, p.1-2.
- 91.** Société française de santé publique. *Dix recommandations pour le développement d'éducation thérapeutique du patient en France* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.etp-paysdelaloire.org/_admin/Repertoire/fckeditor/file/fichiers/recosfsp.pdf>. (17/09/2012)
- 92.** Haute Autorité de Santé. *Éducation thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf>. (17/09/2012)
- 93.** Haute Autorité de Santé. *Éducation thérapeutique du patient : comment la proposer et la réaliser* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf>. (17/09/2012)
- 94.** Haute Autorité de Santé. *Éducation thérapeutique du patient : comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_elaborer_un_programme_-_recommandations_juin_2007.pdf>. (17/09/2012)

95. Foucaud J, Bury J.A, Balcou-Debussche M, et al. *Éducation thérapeutique du patient – Modèles, pratiques et évaluation*. Saint-Denis, Inpes, Santé en action, 2010, 412p. ISBN 978-2-9161-9219-2
96. Dreux C, Blanchet F. *L'éducation thérapeutique des patients – Une ardent obligation pour les pharmaciens*. Bulletin de l'Ordre 405, 2009, p.487-491.
97. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. *Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011*. Lens, 2012, 74p. ISBN 978-2-11-097360-3
98. Simon D, Traynard P.Y, Bourdillon F, et al. *Éducation thérapeutique – Prévention et maladies chroniques*. Issy-les-Moulineaux, Abrégés, 2^{ème} édition, Masson, 2009, 412p. ISBN 978-2-294-70467-3
99. Léger S, Allenet B, Calop J, et al. *Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse : description du programme Educ'AVK*. J Mal Vasc, 2004, vol 29, n° 3, p.145-151.
100. Wofford J.L, Wells M.D, Singh S. *Best strategies for patient education about anticoagulation with warfarine: a systematic review*. BMC Health Services Research, 2008, vol 8, p.40-48.
101. Satger B, Blaise S, Fontaine M, et al. *Éducation thérapeutique des patients traités par anticoagulants oraux antivitamines K*. La Presse Médicale, 2009, tome 38, n° 12, p.1780-1787.
102. Palareti G, Legnani C, Quazzaloca G, et al. *Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study*. BJH, 2005, vol 129, p.72-78.
103. Léger S, Allenet B, Pichot O, et al. *Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risqué iatrogène: étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse*. J Mal Vasc, 2004, vol 29, n° 3, p.152-158.
104. Éducation thérapeutique du patient Pays de la Loire. *Des ressources pour les acteurs en éducation thérapeutique du patient* [en ligne]. Disponible sur : http://www.etp-paysdelaloire.org/_front/Pages/page.php?cat=2&item=2&page=2. (17/09/2012)
105. Lecointre R, Combe C, Veyre M.C. *Instauration d'un relais pharmaceutique hôpital-ville : application aux patients sous anticoagulants oraux*. J Pharm Clin, 2008, vol 27, n° 3, p.172-180.
106. Ordre national des pharmaciens. *Le dossier pharmaceutique – Rapport d'activité*. Le journal de l'Ordre national des pharmaciens, 2011, 25p.

- 107.** Ordre national des pharmaciens. *Le dossier pharmaceutique : le succès de toute une profession* [en ligne]. Disponible sur : <<https://services.ordre.pharmacien.fr/extranet/L-exercice-professionnel/Le-dossier-pharmaceutique>>. (01/08/2013)
- 108.** Larocque B, Boughrassa F, Rouleau G, et al. *L'utilisation des coagulomètres portables pour le suivi de l'anticoagulothérapie orale – rapport d'évaluation 07.11* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chuq.qc.ca/NR/rdonlyres/E6054A60-EDAF-4D80-9D11-BA32355D0F71/0/AHL_Rapport_07_11_VF.pdf>. (06/07/2012)
- 109.** Lamarre D. *Du côté de la pharmacie québécoise*. Actualités pharmaceutiques, 2010, n° 500, p.6-8.
- 110.** Institut national de santé publique Québec. *Les ordonnances collectives : s'ouiller autrement* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.espaceitss.ca/20-fiches-thematiques/les-ordonnances-collectives-s-ouiller-autrement.html?pageEnCours=2>>. (14/09/2012)
- 111.** Ordre des pharmaciens de Québec. *Fournir des soins pharmaceutiques – Habiletés* [en ligne]. Disponible sur : <http://guide.opq.org/1_Habiletés_01.html>. (12/09/2012)
- 112.** Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec. *Un document d'information pour le patient : Les anticoagulants* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.opq.org/cms/Media/815_38_fr-CA_0_anticoagulants_document_info_patient.pdf>. (24/09/2012)
- 113.** Guntz G. *Demain, la consultation pharmaceutique ? Enquête prospective auprès de vingt pharmaciens lorrains*. 2007, 139p., thèse bibliographique et expérimentale, thème pratique professionnelle, Faculté de pharmacie de Nancy.
- 114.** Van des Brink H, Nanthini H, Siranyan V. *The development and implementation of pharmaceutical care across borders*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2012, vol 70, p.82-87.
- 115.** Luginsland M. *Les services pharmaceutiques dans l'Union Européenne*. Le moniteur des pharmacies, 2012, n° 2960/2961, cahier I, p.24-29.
- 116.** Ordre national des pharmaciens. *Des pharmaciens d'officine correspondants pour suivre les malades chroniques* [en ligne]. Disponible sur : <<https://services.ordre.pharmacien.fr/extranet/Les-informations/Les-actualites/Des-pharmaciens-d-officine-correspondants-pour-suivre-les-malades-chroniques>>. (24/09/2012)
- 117.** Journal officiel de la République française. *Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20090722&numTexte=1&pageDebut=12184&pageFin=12244>. (19/03/2013)

- 118.** Bras L, Kiour A, Maquart B, et al. *Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau*. Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales, 2011, n° RM2011-090P, 208p.
- 119.** Ordre national des pharmaciens. *Coopération entre professionnels de santé : les modalités concrètes*. Le journal de l'Ordre national des pharmaciens, 2012, n° 15, p.7-9.
- 120.** Ordre national des pharmaciens. *Code de déontologie des pharmaciens*. 2009, 10p.
- 121.** Ordre national des pharmaciens. *Le suivi des patients sous antivitamine K*. Le journal de l'Ordre national des pharmaciens, 2013, n° 21, p.2.
- 122.** Michiels Y, Pillon F. *Surveiller un traitement par AVK, une nouvelle mission pour le pharmacien*. Actualités pharmaceutiques, 2013, n° 522, p.42-45.
- 123.** Fagnan D. *Guide pratique de la communication pharmacien-patient*. Direction formation continue et développement professionnel, Ordre des pharmaciens du Québec, 1998, 87p.
- 124.** Bulet B. *L'éducation thérapeutique du patient*. Soins, la revue de référence infirmière, 2012, n° 762, p.15-16.
- 125.** Nivoix M-C, Lebreton P. *L'art de convaincre : du bon usage des techniques d'influence*. Eyrolles, ED organisation, 2008, 146p.
ISBN 978-2-212-53954-7
- 126.** Bérars S, Vénin L, Lauzeral J-C, et al. *Spécial AVK II^e partie Les entretiens de suivi*. Le moniteur des pharmacies formation, 2013, n° 2972, cahier II, p.4-16.
- 127.** Assurance Maladie Maine-et-Loire. *Parution et mise en œuvre de l'avenant n°1 à la Convention Nationale des Pharmaciens titulaires d'officine*. Communiqué pharmaciens, 2013, 4p.
- 128.** Assurance Maladie. *Espace pro* [en ligne]. Disponible sur :
<http://espacepro.ameli.fr/PortailIPS/appmanager/portailips/professionnelsante?_nfbp=true&_pageLabel=vp_login_page>. (26/07/2013)
- 129.** Reach G. *Clinique de l'observance. L'exemple des diabètes*. Pathologie - Sciences, John Libbey eurotext, 2006, p.21.
ISBN 2-7420-0595-1
- 130.** Berthier N. *Les techniques d'enquête en sciences sociales. Méthodes et exercices corrigés*. Armand colin, Cours sociologie, 3^{ème} édition, 2010, p.78-80.
ISBN 978-2-200-34615-7
- 131.** Roger C. *The necessary and sufficient conditions of therapeutic personality change*. Journal of consulting psychology, 1957, vol 21, p.95-103.
- 132.** Proulx M, Couture A, Gingras C. *Étude exploratoire des effets du programme Parents efficaces*. Revue des sciences de l'éducation, 1982, vol 8, n° 1, p.79-90.

- 133.** Samama Ch-M, Pernod G, Albaladejo P, *et al.* *Gestion péri-opératoire des nouveaux anticoagulants oraux (NACOs)*. AMC pratique, 2013, n° 216, p.1-8.
- 134.** Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J. *Les nouveaux anticoagulants oraux*. NPG Neurologie – Psychiatrie - Gériatrie, 2012, n° 12, p.144-150.

ANNEXES

Annexe 1 : Risque de confusion liée à la forme du comprimé quadrisécable en forme de trèfle de Préviscan® avec d'autres médicaments [10] [11] [12]

<p>Préviscan® 20 mg (Merck Serono)</p>				
<p>Lisinopril® 20 mg (EG)</p>				
<p>Nébivolol® 5 mg (Arrow)</p>				
<p>Nébivolol® 5 mg (EG)</p>				

Annexe 2 : Interactions entre les AVK et les plantes médicinales [35]

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	Plantes inscrites à la Pharmacopée Française ou Européenne		Plantes non inscrites à la Pharmacopée	Principes actifs présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation	Principes actifs non identifiés mais pouvant modifier la coagulation	Mécanisme, substances mises en cause ou action reconnue
	Libérées du monopole pharmaceutique	Non libérées du monopole pharmaceutique				
Achillée millefeuille DIMINUTION	•				Substance(s) à activité coagulante	Coagulant <i>in vivo</i>
Aigremoine ACTION MIXTE		•			Substances présentes dans l'extrait	Coagulant, antiagrégant, temps de saignement augmenté
Ail POTENTIALISATION	•			Diallyldisulfide, diallyltrisulfides, ajoène		Antiagrégant, modification des concentrations de warfarine
Ananas POTENTIALISATION			•	Bromélaïne		Bromélaïne antiagrégante et fibrinolytique
Angélique officinale POTENTIALISATION	•			Coumarines	Substance antiagrégante plaquettaire	Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, antiagrégant
Anis vert POTENTIALISATION	•			Coumarines		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
Arnica POTENTIALISATION		•		Coumarines, substances anti-inflammatoires (hélénaline, dihydrohélénaline)		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, substances anti-inflammatoires

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	Plantes inscrites à la Pharmacopée Française ou Européenne		Plantes non inscrites à la Pharmacopée	Principes actifs présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation	Principes actifs non identifiés mais pouvant modifier la coagulation	Mécanisme, substances mises en cause ou action reconnue
	Libérées du monopole pharmaceutique	Non libérées du monopole pharmaceutique				
Aspérule odorante POTENTIALISATION	•			Coumarine		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
Boldo POTENTIALISATION		•			Substances pouvant provoquées une augmentation de l'INR	Augmentation d'INR probablement due à une association boldo-fenugrec
Bouleau POTENTIALISATION		•		Acide salicylique, salicylate de méthyle qui pourrait déplacer la warfarine de ses sites de liaison protéiques		Salicylates (baisse de l'agrégation et fraction libre de la warfarine augmentée par déplacement protéique)
Bourrache POTENTIALISATION	•			Acide γ-linolénique		Temps de coagulation augmenté, antiagrégant
Buchu POTENTIALISATION		•			Substance(s) avec activité anticoagulante	Effet anticoagulant mesuré par une augmentation d'INR
Camomille POTENTIALISATION	•			A-bisabolol, chamazulène, matricine et salicylamide sont anti-inflammatoires ; coumarines		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, substances inhibant la cycloxygénase

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	Plantes inscrites à la Pharmacopée Française ou Européenne		Plantes non inscrites à la Pharmacopée	Principes actifs présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation	Principes actifs non identifiés mais pouvant modifier la coagulation	Mécanisme, substances mises en cause ou action reconnue
	Libérées du monopole pharmaceutique	Non libérées du monopole pharmaceutique				
Cannelier POTENTIALISATION	•				Substance pouvant provoquer une thrombopénie et/ou un saignement	Saignement conjonctival observé mais mécanisme inconnu, thrombopénie observée chez le rat
Céleri ACTION MIXTE	•			Vitamine K, furocoumarines, apigénine		Vitamine K procoagulante, dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, apigénine antiagrégante
Chardon-marie POTENTIALISATION		•		Syllibine		Inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
Chrysanthème POTENTIALISATION		•		Parthénolide		Antiagrégant
Clou de girofle, giroflier POTENTIALISATION	•			Eugénol, acide salicylique		Antiagrégant, inhibiteur COX
Courge POTENTIALISATION	•				Protéine issue de la graine de <i>Curcubita maxima</i>	Inhibition du facteur Xlla

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	Plantes inscrites à la Pharmacopée Française ou Européenne		Plantes non inscrites à la Pharmacopée	Principes actifs présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation	Principes actifs non identifiés mais pouvant modifier la coagulation	Mécanisme, substances mises en cause ou action reconnue
	Libérées du monopole pharmaceutique	Non libérées du monopole pharmaceutique				
Danshen POTENTIALISATION			•	Tanshinone II-A (antiagrégant)	Substance(s) avec activité anticoagulante, fibrinolytique, ou provoquant une interaction de type cinétique	Antiagrégant, inhibiteur du thromboxane, baisse de l'élimination des AVK
Dong quai POTENTIALISATION			•	Acide férulique (antiagrégant), composés coumariniques		Antiagrégant, dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
Échinacée POTENTIALISATION		•			Principes actifs inconnus	Inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
Eucalyptus POTENTIALISATION	•			Eucalyptol		Inhibiteur enzymatique du cytochrome P450, antiagrégant
Fenugrec POTENTIALISATION	•			Composés coumariniques	Substances antiagrégantes	Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
Férule POTENTIALISATION		•		4-hydroxycoumarines		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
Flouve odorante POTENTIALISATION			•	Coumarine		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	Plantes inscrites à la Pharmacopée Française ou Européenne		Plantes non inscrites à la Pharmacopée	Principes actifs présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation	Principes actifs non identifiés mais pouvant modifier la coagulation	Mécanisme, substances mises en cause ou action reconnue
	Libérées du monopole pharmaceutique	Non libérées du monopole pharmaceutique				
Fo-ti POTENTIALISATION			•		Substance inhibitrice enzymatique	Inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
Frêne POTENTIALISATION	Frêne commun		Frêne épineux	Coumarines (fraxoside)		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
Fucus POTENTIALISATION	•			Fucoïdine, polysaccharides sulfatés		Activation plaquettaire, anticoagulant, fibrinolytique, inhibiteur thrombine et Xa
Gingembre POTENTIALISATION	•			Gingérol, gingerdione		Antiagrégant, inhibiteur thromboxane synthase
Ginkgo POTENTIALISATION		•		Ginggolides, bilobalide		Antiagrégant, inhibiteur PAF
Ginseng POTENTIALISATION	•			Ginsénosides, panaxynol		Antiagrégant, inhibiteur de la warfarine
Harpagophyton POTENTIALISATION		•		Harpagoside <i>in vitro</i>	Synergie de plusieurs constituants dont l'harpagoside	Antiagrégant, inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
Hydraste du Canada DIMINUTION		•		Berberine		Antagoniste de l'héparine, inhibiteur de la warfarine

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	Plantes inscrites à la Pharmacopée Européenne		Plantes non inscrites à la Pharmacopée	Principes actifs présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation	Principes actifs non identifiés mais pouvant modifier la coagulation	Mécanisme, substances mises en cause ou action reconnue
	Libérées du monopole pharmaceutique	Non libérées du monopole pharmaceutique				
Kava POTENTIALISATION		•		Kavaïne	Extrait	Antiagrégant, inhibiteur COX, inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
Luzerne ACTION MIXTE			•	Vitamine K, composants coumariniques		Vitamine K procoagulante, dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
Lycium POTENTIALISATION			•		Substance inhibitrice enzymatique	Inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
Marronnier d'inde POTENTIALISATION		•		Dérivés coumariniques (esculoside, fraxoside, scopoloside)		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, augmentation des effets de la warfarine
Méillot POTENTIALISATION		•		Dérivés coumariniques (méillotosite), acide salicylique		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, dérivés salicyliques antiagrégants
Menthe poivrée POTENTIALISATION	•				Substance inhibitrice enzymatique	Inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
Méyanthe POTENTIALISATION	•				Éventuelle substance potentialisant les AVK et antiagrégants	Activité hémolytique

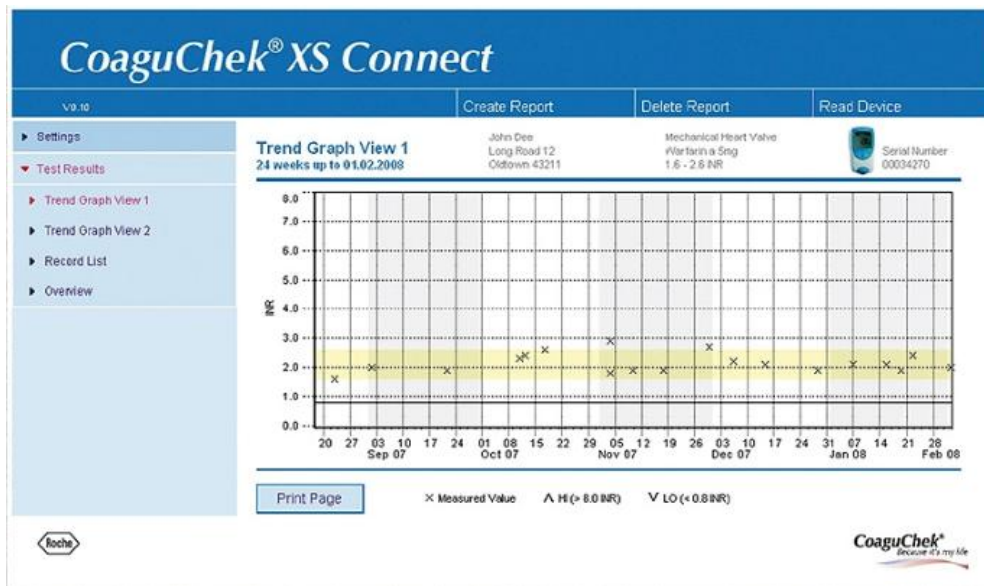
Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	Plantes inscrites à la Pharmacopée Française ou Européenne		Plantes non inscrites à la Pharmacopée	Principes actifs présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation	Principes actifs non identifiés mais pouvant modifier la coagulation	Mécanisme, substances mises en cause ou action reconnue
	Libérées du monopole pharmaceutique	Non libérées du monopole pharmaceutique				
Millepertuis DIMINUTION		•		Hyperforine		Inhibiteur enzymatique du cytochrome P450, inducteur de la glycoprotéine PP
Oignon POTENTIALISATION			•	Quercétine, composés soufrés, saponines		Antiagrégants, fibrinolytique, inhibiteur COX
Onagre POTENTIALISATION		Huile		Acide γ-linolénique		Antiagrégant
Ortie DIMINUTION	•			Vitamine K		Vitamine K procoagulante
Palmier de Floride POTENTIALISATION		•			Substance inhibitrice de la COX	Inhibition de l'agrégation plaquettaire, possible augmentation de l'INR
Pamplemousse POTENTIALISATION			•	Flavonoïdes (naringénine, naringine) et furanocoumarines (bergamottines)		Inhibiteur enzymatique du cytochrome P450, coumarines pouvant être anticoagulantes
Papayer POTENTIALISATION	•			Papaine		Altération muqueuse digestive, possible action d'une enzyme inconnue potentialisant la warfarine

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	Plantes inscrites à la Pharmacopée Française ou Européenne		Plantes non inscrites à la Pharmacopée	Principes actifs présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation	Principes actifs non identifiés mais pouvant modifier la coagulation	Mécanisme, substances mises en cause ou action reconnue
	Libérées du monopole pharmaceutique	Non libérées du monopole pharmaceutique				
Passiflore POTENTIALISATION		•			Extrait avec effet anti-inflammatoire présageant une possible inhibition de l'agrégation plaquettaire	Augmentation d'INR possible, effet anti-inflammatoire chez le rat
Persil ACTION MIXTE		•		Vitamine K, furocoumarines		Vitamine K procoagulante, dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
Peuplier POTENTIALISATION		•		Salicylates		Dérivés salicyliques antiagrégants plaquettaires
Piment ACTION MIXTE	•			Capsaïcine antiagrégante, vitamine K		Inhibition de l'agrégation plaquettaire, vitamine K procoagulante
Pissenlit POTENTIALISATION	•			Coumarines : scopolétol, esculétol	Substance antiagrégante plaquettaire	Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, inhibition de l'agrégation plaquettaire
Pivoine de Chine ACTION MIXTE			•		Extrait	Inconnu, antiagrégant, anticoagulant, inducteur enzymatique sur le CYP 2C9

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	Plantes inscrites à la Pharmacopée Française ou Européenne		Plantes non inscrites à la Pharmacopée	Principes actifs présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation	Principes actifs non identifiés mais pouvant modifier la coagulation	Mécanisme, substances mises en cause ou action reconnue
	Libérées du monopole pharmaceutique	Non libérées du monopole pharmaceutique				
Prêle des champs POTENTIALISATION		•		Composés polyphénoliques (flavonoïdes, etc.)		Antiagrégant
Raifort sauvage POTENTIALISATION	•			Isothiocyanates aux propriétés antiagrégantes	Peroxydase pro-prostaglandines F2 et E2 qui sont inhibitrices de l'agrégation plaquettaire	Antiagrégant
Réglisse POTENTIALISATION	•			Coumarines : ombelliféronne, herniarine, licooumarone. Flavonoïdes : isoliquiritigénine (antiagrégant)		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, inhibition de l'agrégation plaquettaire
Reine des prés POTENTIALISATION	•			Salicylate de méthyle, aldéhyde salicylique	Substance anticoagulante	Dérivés salicyliques antiagrégants, anticoagulant
Safran des Indes ACTION MIXTE	•			Curcumine (polyphénol)		Antiagrégant, antithrombotique

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	Plantes inscrites à la Pharmacopée Française ou Européenne		Plantes non inscrites à la Pharmacopée	Principes actifs présents dans la plante et pouvant modifier la coagulation	Principes actifs non identifiés mais pouvant modifier la coagulation	Mécanisme, substances mises en cause ou action reconnue
	Libérées du monopole pharmaceutique	Non libérées du monopole pharmaceutique				
Saule POTENTIALISATION		•		Salicine, salicortine, fragiline (dérivés salicylés)		Dérivés salicyliques antiagrégants plaquettaires
Soja POTENTIALISATION		•		Isoflavones antiagrégantes	Substance(s) inconnue(s)	Antiagrégant, inhibiteur de la glycoprotéine
Théier ACTION MIXTE	•			Vitamine K	Substance inhibitrice enzymatique	Vitamine K procoagulante, inhibiteur enzymatique sur le CYP 2C9 <i>in vitro</i>
Trèfle rouge POTENTIALISATION			Pharmacopée britannique	Dérivés coumariniques		Dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, inhibiteur enzymatique sur le CYP 2C9 <i>in vitro</i>

Annexe 3 : Exemple de 3 écran-types obtenus avec le logiciel CoaguChek® XS Connect



Record List
24 weeks up to 01.02.2008

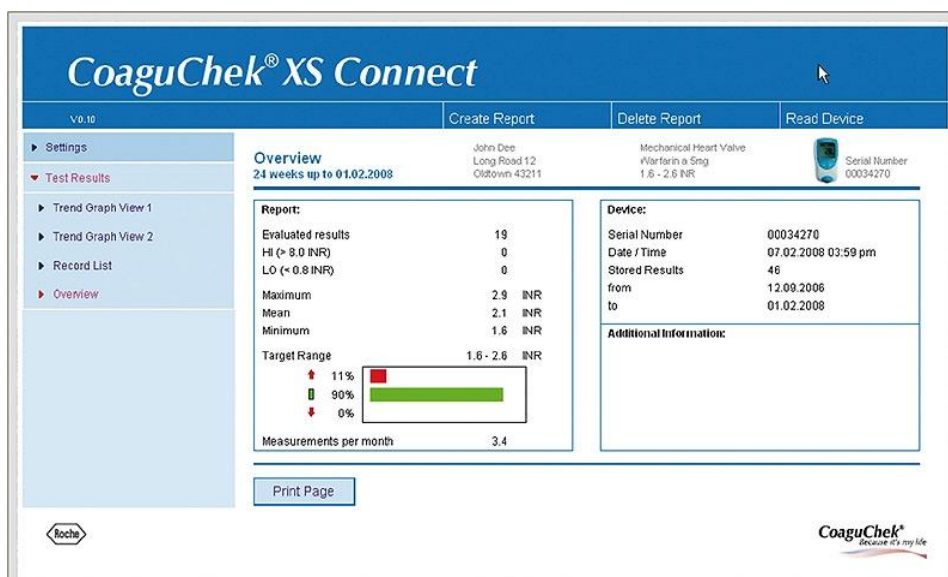
John Dee
Long Road 12
Oldtown 43211

Mechanical Heart Valve
Warfarin a Smg
1.6 - 2.6 INR

Serial Number
00034270

Evaluated results:

	Date	Time	PT (INR)	
Friday	01.02.2008	04:11 pm	2.0	■
Tuesday	22.01.2008	06:09 pm	2.4	■
Saturday	19.01.2008	04:05 pm	1.9	■
Tuesday	15.01.2008	03:45 pm	2.1	■
Sunday	06.01.2008	11:48 pm	2.1	■
Friday	28.12.2007	12:47 pm	1.9	■
Friday	14.12.2007	03:03 pm	2.1	■
Thursday	06.12.2007	11:42 am	2.2	■
Thursday	29.11.2007	07:52 pm	2.7	▲
Saturday	17.11.2007	03:05 pm	1.9	■
Friday	09.11.2007	02:58 pm	1.9	■
Saturday	03.11.2007	06:32 pm	1.8	■
Saturday	03.11.2007	06:28 pm	2.9	▲
Wednesday	17.10.2007	01:53 am	2.6	■



Annexe 4 : Courrier présentant le nouvel acte pharmaceutique aux pharmaciens



Chère Madame, Cher Monsieur,

La convention nationale du 4 avril 2012 marque une **évolution profonde du métier de pharmacien**. Elle a notamment pour ambition de promouvoir **la qualité de la dispensation** et de valoriser votre engagement dans les missions de santé publique que sont le **conseil et l'accompagnement**.

Parmi les avancées de cette convention, les partenaires conventionnels ont décidé de proposer aux officines volontaires de **suivre dans la durée les personnes souffrant de certaines maladies chroniques**.

Dans un premier temps, cet accompagnement concernera **les patients sous traitements anticoagulants oraux par antivitamine K**. Il s'agit, pour vous et vos confrères, d'agir en prévention des risques iatrogéniques auprès des patients que vous accompagnerez. Et de contribuer par vos conseils à la bonne observance des traitements.

L'accompagnement pharmaceutique a lieu au début du traitement puis, dans la durée, à travers **au moins deux entretiens par an** avec le patient accompagné. Votre rôle est de le conseiller sur le bon usage des médicaments prescrits, de **veiller à la réalisation du suivi biologique régulier (INR)**. Et, en cas de besoin, de prendre contact avec le médecin prescripteur.

Vous trouverez joints à ce courrier, les éléments nécessaires à la conduite de vos entretiens avec vos patients bénéficiant d'un traitement de fond par AVK :

- un guide d'accompagnement, pour vous aider à conduire vos entretiens ;
- une fiche de suivi du patient pour un suivi détaillé ;
- cinq dépliants destinés à sensibiliser vos patients.

Je vous invite à vous rendre sur votre Espace pro. Vous y trouverez les documents nécessaires à l'adhésion de vos patients ainsi que toutes les informations utiles au suivi des entretiens.

Je suis convaincu que l'accompagnement pharmaceutique saura renforcer la mission essentielle de santé publique que vous remplissez déjà au quotidien.

Je vous prie d'agréer, Chère Madame, Cher Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Frédéric van Roekeghem
Directeur général de l'Union nationale
des caisses d'assurance maladie

Annexe 5 : Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien à signer par le patient et son pharmacien référent



Traitement anticoagulant oral par antivitamine K DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K. Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

OUI, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

NON, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K

Identification de l'adhérent :

- Nom et Prénom :
- Date de naissance :
- N° d'immatriculation :
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) :
- Adresse :
.....

Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

- Nom de la pharmacie :
- Adresse :
.....
- N° d'identification Assurance Maladie :
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement¹ :

¹ En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui :

OUI

NON

Nom du médecin traitant :

Nom du médecin prescripteur si différent :

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.

L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Adhésion établie à l'initiative du pharmacien (si oui, cocher la case)

Fait le

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire

Signature et cachet de la pharmacie

La mise en oeuvre de cet accompagnement peut nécessiter le traitement de données à caractère personnel vous concernant. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification à ces données ainsi qu'un droit d'opposition à leur traitement. Ces droits s'exercent auprès du médecin chef de l'échelon local du service du contrôle médical de l'Assurance Maladie et du pharmacien que vous avez désigné. Vous êtes informé(e) que le refus de participer au dispositif d'accompagnement que peut vous proposer votre pharmacien n'a aucune conséquence sur vos remboursements.

Annexe 6 : Guide d'accompagnement des patients sous antivitamine K (AVK) (document conventionnel)



Pourquoi accompagner les patients sous AVK ?



Après plus de 40 ans d'utilisation, les AVK constituent le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes. Ce traitement est indispensable mais nécessite toutefois des précautions importantes.

Ces médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitent une **surveillance renforcée** en raison du risque hémorragique élevé en cas de surdosage, mais également du risque thromboembolique en cas de sous-dosage.

La délivrance et l'explication au patient sous AVK de l'ensemble des informations relatives à son traitement sont des éléments capitaux pour son appropriation et **pour l'atteinte des objectifs thérapeutiques**. En effet, un patient bien informé est un patient plus observant.



Ce guide, élaboré à partir des documents de références établis par l'ANSM, est conçu pour vous aider à appréhender au mieux la conduite de l'entretien pharmaceutique dans le cadre de l'accompagnement des patients nécessitant un traitement chronique par AVK.

Mener l'entretien pharmaceutique



Plusieurs notions doivent être abordées lors de l'entretien. Il est possible (voire probable) que le patient ne puisse pas assimiler toutes ces notions dès le premier entretien. **Il convient donc d'ajuster le niveau d'information** en fonction de la compréhension du patient.

Lors du premier entretien, le pharmacien peut être amené à prioriser les informations à délivrer. Des **précisions** seront apportées et des **rappels** seront effectués lors des entretiens ultérieurs.

Le pharmacien débute le premier entretien par le recueil d'informations générales relatives au patient. Il aborde ensuite les notions générales et fondamentales relatives au traitement proprement dit et à son suivi.

Acquisition des informations données au patient

- L'appréciation de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon 3 niveaux :

Acquis (A) Partiellement Acquis (PA) Non Acquis (NA)

- Le pharmacien considère qu'une notion est :

- « acquise » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient,

- « partiellement acquise » dès lors que le patient a des connaissances, mais incomplètes ou imprécises,

- « non acquise » dès lors que le patient n'a pas connaissance du sujet.

Recueillir des informations générales concernant le patient

- Nom et prénom
- Âge
- Poids
- Nom du produit AVK prescrit
- Autres traitements médicamenteux au long cours
- Autres médicaments/produits consommés par le patient
- Habitudes de vie : alimentation, alcool, tabac, activité physique, sport de contact, activité manuelle, bricolage, jardinage, déplacement, voyage...
- Historique des AVK : date de première prescription (ou ancienneté du traitement), produits prescrits, posologies des derniers mois, éventuels incidents ou accidents rapportés au traitement
- Vérification de l'absence de contre-indications absolues ou relatives (cf RCP)
- Identification des situations nécessitant assistance (difficultés motrices, cognitives, sensorielles)
- Identification du laboratoire qui dose habituellement l'INR (examen biologique qui permet d'évaluer l'activité du traitement par antivitamine K)
- Vérification de la détention d'un carnet de suivi et d'une carte AVK
- Perception globale par le patient de son traitement par AVK.

Informier le patient sur 7 grands thèmes liés à son traitement

1 Les principes du traitement

- Rôle de l'AVK
- Pourquoi le traitement a été prescrit
- Notion de marge thérapeutique étroite
- Risques hémorragiques et thrombotiques
- Posologie prescrite
- Horaire d'administration à respecter
- Que faire en cas d'oubli
- Importance de l'observance
- Importance de la surveillance.

Le patient doit suivre avec une grande vigilance son traitement par AVK car celui-ci l'expose à **deux risques principaux** : l'hémorragie liée à un surdosage et la thrombose liée à un sous-dosage.

L'effet anticoagulant des AVK est progressif, mais diminue en quelques jours après l'arrêt du traitement.

En cas d'oubli, la dose omise peut être prise dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration.

Passé ce délai, il est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle.

Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Il devra signaler cet oubli lors du contrôle de son INR et le noter dans son carnet de suivi.



2 Les principes de la surveillance biologique

- INR
- INR cible
- Rythme des contrôles
- Horaires des contrôles

L'INR mesure, sous certaines conditions, le temps de coagulation d'un patient et le compare à celui d'un sujet qui ne reçoit pas d'AVK.

Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1.

L'INR « cible » est la valeur à rechercher pour obtenir un traitement efficace. Il dépend de la maladie pour laquelle le traitement est prescrit et, dans la plupart des cas, **doit se situer entre 2 et 3** :

- un **INR < 2** reflète une dose insuffisante, avec un risque potentiel de thrombose,
- un **INR > 3** correspond à une dose trop forte, avec un risque potentiel d'hémorragie.

Dans certains cas, l'INR cible doit être plus élevé, compris entre 3 et 4,5 pour que le traitement soit efficace.

Dans tous les cas, un INR > 4,5 est associé à un risque hémorragique accru.

L'INR doit être contrôlé régulièrement et mesuré, si possible, par le même laboratoire, à une fréquence déterminée par le médecin.

En début de traitement, l'INR doit être mesuré fréquemment pour permettre de trouver la dose d'AVK qui convient, c'est-à-dire la dose d'AVK qui permet d'obtenir à plusieurs reprises l'INR « cible ».



Quand la dose appropriée est déterminée, la fréquence du contrôle de l'INR peut diminuer progressivement. Ce contrôle doit toutefois continuer à être effectué au moins une fois par mois afin d'éviter le risque hémorragique du fait d'un surdosage et le risque thrombotique du fait d'un sous-dosage.

Certaines circonstances particulières peuvent provoquer un déséquilibre du traitement, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet anticoagulant. Ces circonstances, principalement représentées par la prise simultanée de certains médicaments ou la survenue d'une pathologie intercurrente, nécessitent des contrôles supplémentaires de l'INR afin d'adapter la dose d'AVK. **Ceci est notamment très important en cas de modification des autres traitements pris par le patient.**

Transmission des résultats : un traitement par AVK se prenant préférentiellement le soir, il convient de s'assurer que les résultats de l'INR sont transmis au médecin qui suit le patient dans l'après-midi, de manière à ce que la dose puisse être modifiée, si besoin, le soir même.

3 L'importance de la surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'un surdosage et s'assurer de la vigilance du patient sur l'apparition éventuelle de ces signes

- Signes banals : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes
- Signes plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant
- Signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicable

Informez le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants, un avis médical urgent est nécessaire.



4 Les interactions médicamenteuses : s'assurer que le patient ne s'y expose pas

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK et donc de modifier l'INR sont très nombreux.

La règle consiste à ne jamais prendre de médicaments qui n'aient été prescrits par un médecin ou conseillé par un pharmacien ni, a fortiori, un autre médicament de sa propre initiative.

Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales, telle que la survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection, qui doivent amener à consulter le médecin traitant. C'est notamment le cas lors d'une prescription d'antibiotiques, même pour une période brève.

Habituellement, l'INR doit être contrôlé 3 à 4 jours après toute initiation, modification ou arrêt d'un médicament associé au traitement par AVK, afin de réajuster, si besoin, la dose de ce dernier.

Il est contre-indiqué d'associer les AVK avec notamment :

- Acide acétylsalicylique
- Miconazole, utilisé par voie générale ou en gel buccal
- Millepertuis.

La liste complète des interactions médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi et à prendre en compte, est disponible dans le **Thésaurus des interactions médicamenteuses**, rubrique anticoagulants oraux, sur le site internet de l'ANSM :

www.ansm.sante.fr rubrique dossiers thématiques sous-rubrique interactions médicamenteuses



5 L'alimentation

Aucun aliment n'est interdit. Cependant, l'apport du régime alimentaire en vitamine K doit être régulier et sans excès, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : brocolis, chou, choux-fleurs, chou de Bruxelles, épinards, laitue.

Attirer l'attention du patient sur les compléments alimentaires et les tisanes qui peuvent contenir du millepertuis.

6 La nécessité pour le patient de signaler à tous les professionnels de santé qu'il prend un traitement par AVK

Médecin, chirurgien, anesthésiste, dentiste, sage-femme, kinésithérapeute, infirmière, biologiste, pharmacien...

Le patient doit toujours porter sur lui la carte mentionnant qu'il prend un traitement par AVK, carte figurant au dos du carnet d'information remis par le médecin, le biologiste ou le pharmacien.

7 Informer le patient que toute injection intramusculaire lors d'un traitement anticoagulant est contre-indiquée. Les injections sous-cutanées sont autorisées.

Conclusion

À la fin de l'entretien, **demandez au patient s'il a des questions à poser.**

Lui remettre un carnet de suivi de traitement par AVK s'il n'en a pas et lui rappeler l'importance de le remplir.

Fixer la date du prochain RDV. En fonction du niveau de connaissance du patient constaté à l'issue de l'entretien, cette date sera fixée à plus ou moins brève échéance.

Éventuellement, prévoir ou inciter le patient à se faire accompagner d'une personne de son choix lors de l'entretien suivant.

Présenter la façon dont va se dérouler l'accompagnement ainsi que la coordination que le pharmacien va instaurer avec le médecin désigné par le patient.

Il relève de la compétence du pharmacien d'apprécier le degré d'accompagnement qui doit être mis en œuvre ainsi que le nombre d'entretiens nécessaires au suivi optimal du patient (au-delà des deux entretiens annuels minimum prévus par la convention). Ce degré d'accompagnement doit être adapté à chaque patient en fonction de sa réceptivité et de son appropriation des messages transmis.

NOTES

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Annexe 7 : Entretien pharmaceutique AVK, fiche de suivi patients (document conventionnel)



La fiche de suivi patient, un support pour vous aider à mener les entretiens

Cette fiche de suivi, élaborée à partir des documents de référence établis par l'ANSM, constitue un **trame d'échanges** avec le patient. Elle aborde dans ce cadre l'ensemble des points qui apparaissent incontournables pour un suivi optimal du patient. Elle doit ainsi être considérée comme un fil conducteur de l'entretien et non comme un *verbatim* précis des questions à poser. Vous devez par conséquent vous approprier afin d'être en mesure de vous adapter à la situation réelle de l'entretien.

Cette fiche constitue également, pour vous, un **support du suivi du patient qu'il convient de conserver** afin de mieux appréhender le prochain entretien. À chaque question posée, vous complétez, si nécessaire, avec des explications et analysez les réponses faites par le patient afin d'adapter votre discours et vous assurer de la bonne compréhension des messages transmis.

Le **cahier d'information et de suivi** du traitement par AVK de l'ANSM, remis au patient par le médecin ou le pharmacien, peut constituer un support d'informations complémentaires. Demandez au patient de vous le présenter ou, s'il n'en a pas, remettez-lui en un. Ce cahier peut être commandé en ligne sur le site du Comité d'Éducation Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESPHARM) : www.cespharm.fr.

Fréquence des entretiens

La convention stipule que **l'accompagnement du pharmacien passe par un entretien à l'initialisation du traitement et la réalisation d'au moins deux entretiens annuels.**

Il relève de la compétence du pharmacien d'apprécier le degré d'accompagnement qui doit être mis en œuvre ainsi que le nombre d'entretiens nécessaire au suivi optimal du patient. Ce degré d'accompagnement doit être adapté à chaque patient en fonction de sa réceptivité et de son appropriation des messages transmis.

Évaluation de l'acquisition par le patient des informations données

- L'appréciation de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon 3 niveaux :
 - Acquis (A)
 - Partiellement Acquis (PA)
 - Non Acquis (NA)
- Le pharmacien considère qu'une notion est :
 - « acquise » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient et qu'il est capable de la restaurer avec ses propres termes et la mettre en pratique,
 - « partiellement acquise » dès lors que le patient a des connaissances mais incomplètes ou imprécises,
 - « non acquise » dès lors que le patient n'a pas connaissance du sujet.

À l'issue de cet entretien, vous devez **évaluer la situation** et juger s'il est opportun ou non de contacter le médecin ou de conseiller au patient une consultation chez son médecin.



Téléchargez et renseignez
ce document via
votre Espace pro

FICHE DE SUIVI PATIENT DANS LE CADRE DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE ANTIVITAMINE K - AVK

Nom :
Prénom :
Date de naissance :
N° d'immatriculation :
Régime d'affiliation :
Adresse :

Date entretien 1 et nom du pharmacien :
Date entretien 2 et nom du pharmacien :
Date entretien 3 et nom du pharmacien :

La santé progresse avec vous





Informations générales	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
Poids			
Nom de l'AVK prescrit			
Nom du prescripteur			
Autres médicaments prescrits			
Autres médicaments/compléments alimentaires consommés par le patient			
Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement AVK (alimentation, difficultés à effectuer les contrôles d'INR, observance...)			
Historique de la prescription des AVK			
Difficultés motrices/cognitives/sensorielles			
Laboratoire qui dose habituellement l'INR			
Le patient a-t-il un carnet de suivi et une carte AVK ?			
Demander au patient comment il vit globalement son traitement			

Notions générales sur le traitement AVK



Ces items sont explicités dans le document **Guide d'accompagnement des patients sous antivitamine K**.

1 Les principes du traitement	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<p>1. Le patient sait-il à quoi sert « nom de la spécialité AVK prescrite » ?</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>
<p>2. Le patient sait-il pourquoi « nom de la spécialité AVK prescrite » lui a été prescrit ? Si oui, est-il capable de restituer en termes simples l'indication thérapeutique ?</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>
<p>3. Le patient sait-il si ce médicament comporte certains risques ? Si oui, le patient les connaît-il ?</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>
<p>4. Le patient connaît-il la dose qu'a prescrit son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>
<p>5. Le patient sait-il à quelle heure il doit prendre ce médicament et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>
<p>6. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, explicitez.</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>
<p>7. Le patient sait-il qu'il est important : - de noter les prises sur son carnet de suivi ? - de noter tout oubli éventuel dans son carnet de suivi ?</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p>

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis



2 Surveillance biologique du traitement	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
8. Le patient connaît-il la valeur de son INR cible ? Si oui, quelle est-elle ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA ----- ----- -----	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA ----- ----- -----	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA ----- ----- -----
9. Le patient sait-il que le dosage de l'INR doit être effectué impérativement selon le calendrier établi par le médecin et toujours dans le même laboratoire ? Vérifiez avec le patient qu'il dispose bien du calendrier de suivi de son INR.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
10. Le patient sait-il pourquoi il doit faire sa prise de sang pour dosage de l'INR, le matin (transmission au médecin) ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
11. Le patient sait-il que, dès qu'il la connaît, il doit immédiatement noter la valeur de l'INR dans son carnet de suivi et appeler son médecin si cette valeur de l'INR sort de la fourchette ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
12. À quelle fréquence le patient réalise-t-il le contrôle de l'INR ?	----- ----- -----	----- ----- -----	----- ----- -----

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis



	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<p>3 Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée</p> <p>13. Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un surdosage et la conduite à tenir ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - signes banals : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes ; - signes plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant ; - signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicable. 	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>
<p>14. Lui est-il déjà arrivé de ressentir certains de ces signes ? Si oui, qu'a-t-il fait ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>
<p>4 Les autres médicaments</p> <p>15. Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ?</p> <p>16. Le patient connaît-il les médicaments qui sont contre-indiqués avec son traitement ? Si oui, peut-il citer des médicaments d'usage courant contre-indiqués avec son traitement ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>
<p>17. Arrive-t-il au patient de prendre, sans avis médical ou conseil pharmaceutique, d'autres médicaments qu'il a par exemple dans son armoire à pharmacie ? Si oui, lesquels ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis



5 Vie quotidienne et alimentation	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
18. Le patient connaît-il les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique dans la vie quotidienne (prévention des chocs et blessures lors d'activités sportives ou de loisirs) ? Peut-il en citer 3 ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ----- ----- -----	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ----- ----- -----	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ----- ----- -----
19. Le patient connaît-il les règles à suivre en matière d'alimentation et les principaux aliments riches en vitamine K ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
20. Le patient sait-il qu'il ne doit pas prendre certaines tisanes, ni de complément alimentaire sans en parler à son médecin ou son pharmacien ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
6 Les professionnels de santé	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
21. En dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?	----- ----- -----	----- ----- -----	----- ----- -----
22. Le patient leur présente-t-il la carte « Je prends un traitement anticoagulant par AVK » qui lui a été remise ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
23. Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale (extraction dentaire, petite chirurgie, etc.) ou changement dans sa situation (par exemple survenue d'une grossesse) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis



Conclusion pour le patient

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
24. Le patient a-t-il des questions ? Si oui, lesquelles ?	 	 	

Conclusion pour le pharmacien

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
25. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative	 	 	
26. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient	 	 	
27. Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant	 	 	



	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
28. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
29. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
30. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Suivi de l'accompagnement

Convenir avec le patient des modalités de suivi de l'accompagnement.
Envisager avec lui le nombre et la fréquence des entretiens.
Insister sur l'importance du suivi biologique.

.....
.....
.....
.....

Remplacement du traitement AVK par un autre antithrombotique Oui Non

Date :

Le switch vers un autre antithrombotique implique l'arrêt de l'accompagnement AVK.


Arrêt du traitement anticoagulant

Oui Non

Date :

L'arrêt du traitement anticoagulant implique l'arrêt de l'accompagnement AVK.

Annexe 8 : Flyer destiné aux patients



Vous souhaitez bénéficier du dispositif d'accompagnement de votre traitement anticoagulant oral par antivitamine K. **C'est simple.**

- **Parlez-en à votre pharmacien.**
- **Remplissez ensemble et signez le bulletin d'adhésion*** prévu à cet effet.

*Deux exemplaires sont nécessaires, l'un pour vous, l'autre pour votre pharmacien.



CONSEIL DU PHARMACIEN

Pensez à apporter votre carnet de suivi à chaque entretien.

CACHET DU PHARMACIEN

Suivi de votre traitement
anticoagulant oral par antivitamine K

**Un accompagnement personnalisé
proposé par votre pharmacien**



L'accompagnement de votre traitement
par votre pharmacien

Anticoagulant oral par antivitamine K

Votre médecin vous a prescrit un traitement anticoagulant oral par antivitamine K.

Afin d'assurer l'efficacité et la sécurité de ce traitement, votre médecin vous a prescrit un suivi biologique régulier (INR).

Ce traitement nécessite une vigilance particulière pour prévenir certains risques d'interaction entre médicaments.

C'est pourquoi, en plus du suivi médical de votre médecin traitant, vous pouvez bénéficier de l'accompagnement et des conseils personnalisés de votre pharmacien.

Concrètement, ce que votre pharmacien vous propose

Partenaire « santé » de proximité, votre pharmacien vous propose un accompagnement individuel dans le cadre du suivi de votre traitement anticoagulant oral par antivitamine K. Vous pouvez bénéficier de :

• **deux entretiens au moins par an**, pour vous apporter les **informations et conseils** essentiels en lien avec votre traitement :

- à quoi sert le traitement et comment bien le suivre
- l'importance du suivi biologique
- les médicaments à éviter
- des conseils sur l'alimentation et la vie quotidienne

• **en cas de besoin, et si vous en êtes d'accord, une coordination entre votre pharmacien et votre médecin.**

Un dispositif d'accompagnement..

.. **personnalisé** : votre pharmacien vous suit individuellement pour un entretien enrichissant.

.. **confidentiel** : votre pharmacien vous reçoit dans un espace de confidentialité aménagé.

.. **libre** : vous êtes libre de choisir le pharmacien que vous désirez, d'en désigner un nouveau à tout moment, ou de ne plus participer au dispositif. De même, si vous déclinez cette proposition, il n'y aura aucune incidence sur le niveau de remboursement de vos médicaments.

.. **et gratuit** : vous n'avez rien à payer, l'Assurance Maladie rémunérera directement votre pharmacien une fois par an.

Annexe 9 : Guide de l'entretien d'initiation

Il conviendra d'adapter le niveau de langage à chaque patient et de reformuler les questions, si nécessaire, en gardant un mode interrogatif semi-directif.

Ci-dessous figure la présentation du projet qui sera exposé aux patients lors du premier entretien, puis l'ensemble des thèmes à renseigner pour chaque patient.

Madame, Monsieur, je m'appelle, je suis pharmacien(ne) d'officine et vous propose d'échanger sur votre traitement AVK.

Le but de cette démarche, soutenue par la Sécurité Sociale, est de **vous aider à vivre le mieux possible votre traitement au quotidien, c'est-à-dire comprendre et assimiler son utilisation et son action mais aussi les désagréments qu'il peut potentiellement engager.**

Par la suite, je vous propose d'établir un suivi pharmaceutique qui nous amènera à nous rencontrer une ou deux autres fois dans l'année, afin d'évaluer de quelle manière se déroule votre traitement. Vous pourrez me faire part des éventuels problèmes que vous seriez amené à rencontrer (effets indésirables, baisse de motivation à prendre vos médicaments, *etc.*), vous pourrez également me poser toutes les questions qui pourraient vous préoccuper concernant votre médicament, ou plus globalement votre santé.

Le contenu de nos échanges pourra être transmis à votre médecin traitant. Ainsi, si cela s'avère nécessaire, votre traitement pourra être modifié par votre médecin, qui suite à nos entretiens, pourra vous faire parvenir l'ordonnance adaptée.

Nos entretiens seront consignés, sous forme écrite, dans votre dossier à la pharmacie. Les informations que vous me communiquerez ne dépasseront pas ce cadre, car, tout comme l'ensemble de l'équipe officinale, je suis tenue au **secret professionnel.**

➤ **Données physiologiques**

Quel est votre âge ? Votre poids ? Votre taille ?

➤ **Santé objective**

Antécédents

Quels sont vos antécédents médicaux et chirurgicaux ?

Allergies et intolérances médicamenteuses

Avez-vous des allergies médicamenteuses, alimentaires ou autres ? Si oui, comment cela se manifeste-t-il ? Avez-vous une intolérance vis-à-vis de certains médicaments ? Si oui, quels médicaments et comment cette intolérance se manifeste-t-elle ?

Facteurs de risques cardio-vasculaires

Pouvez-vous me dire si vous avez de l'hypertension artérielle, des problèmes de dyslipidémies (trop de graisses dans le sang relevé par vos analyses biologiques) ou de diabète ? Pratiquez-vous une activité physique régulière ou êtes-vous plutôt sédentaire ? Dans votre famille, y a-t-il des antécédents de problèmes cardio-vasculaires ? Si oui, lesquels ?

Historique médicamenteux

Quels types de traitements prenez-vous actuellement ? Pouvez-vous me préciser le nom de votre AVK, ainsi que les éventuelles autres prescriptions ? Pouvez-vous me préciser le nom des prescripteurs correspondants ?

➤ **Comportements de santé**

Automédication

Utilisez-vous des produits qui ne sont pas prescrits ? Si oui, pouvez-vous préciser quels types de produits, leur provenance, la durée et la fréquence de prise, le mode d'utilisation ?

Pourquoi avez-vous recours à l'automédication ? Pouvez-vous préciser s'il s'agit de soulager des symptômes persistants sur lesquels les traitements prescrits sont inefficaces, si le but est de prendre part plus activement aux décisions en matière de thérapeutique, si cela vous permet d'être plus confiant, si cela représente une chance supplémentaire à vos yeux ? Si non, quelle est la raison de cette pratique ?

Qui vous a indiqué le recours à ces produits ? (proches, autres malades, médecins, revues, sites internet, autre)

Avez-vous parlé de ces traitements d'automédication avec votre médecin traitant et/ou un pharmacien d'officine ? Le cas échéant, qui a abordé le sujet ?

Quels sont les résultats de cette automédication sur votre santé ?

Tabac

Êtes-vous fumeur ? Si oui, pouvez-vous me préciser le nombre de cigarette(s) que vous fumez par jour et la durée d'accoutumance ? Êtes-vous intéressé ou non par une démarche de sevrage ? (si ancien fumeur, préciser la date du sevrage définitif ainsi que le nombre de paquets année consommés par le passé)

Alcool

Consommez-vous de l'alcool ? Si oui, est-ce une consommation occasionnelle ou régulière ? En cas d'addiction : êtes-vous intéressé par une démarche de sevrage ? (si ancien consommateur régulier, préciser la date de sevrage)

Mode de prise

Pouvez-vous m'indiquer à quel moment de la journée et de quelle manière vous prenez votre AVK ? (toujours aux mêmes heures, au cours des repas, avec de l'eau, assis, couché, etc.)

Observance

Comment qualifieriez-vous votre motivation actuelle à vous soigner ? (nulle, faible, moyenne, bonne)

Vous est-il déjà arrivé d'oublier de prendre un (des) médicament(s) ? Si oui, pouvez-vous me préciser la fréquence du ou des oublis, le(s) médicament(s) concerné(s), et, le cas échéant, la raison du ou des oublis ? (plan de prise inadapté à votre rythme de vie, fatigue, mauvaise organisation, autre)

Vous est-il arrivé de ne pas prendre volontairement l'un ou plusieurs de vos médicaments ? Si oui, pouvez-vous préciser le(s) médicament(s) concerné(s) et la raison de ce refus de prise : est-ce le sentiment d'avoir trop de médicament à prendre ? Est-ce par peur des effets secondaires ? Est-ce par manque de conviction vis-à-vis de l'efficacité du traitement ? Est-ce par lassitude ou découragement ? Autre ?

Qu'avez-vous fait en cas d'oubli de prise d'un médicament ? Avez-vous ou non doubler la dose suivante ?

Vous est-il arrivé de manquer d'un ou plusieurs médicaments ? Si oui, pouvez-vous préciser à quelle fréquence cela s'est produit, et si la raison était une surconsommation médicamenteuse ou bien une mauvaise gestion de l'approvisionnement en médicaments ?

Suivi biologique

Que signifie l'INR ? Dans quel laboratoire faites-vous vos dosages ? Quelle est la périodicité de vos prises de sang servant à mesurer l'INR ? Quel est votre dernier résultat ? Que pensez-vous de votre résultat ? De quel chiffre devez-vous vous rapprocher au maximum ? Notez-vous vos résultats dans un carnet de suivi ?

Si le patient utilise un appareil d'automesure

Quelles sont les références de votre appareil ? Depuis quand l'avez-vous ? Comment l'utilisez-vous ? À quelle fréquence ? Où notez-vous vos résultats ?

➤ **Profil du patient**

Données organisationnelles

Aides : bénéficiez-vous d'aide(s) et soins à domicile ? (aide ménagère, infirmière, autre)

Services de soins : quel est votre accès aux structures de soins ? Pouvez-vous préciser les noms et adresses des professionnels de santé consultés, la distance approximative par rapport au domicile, la facilité ou la difficulté d'accès, la fréquence des visites, et si le patient a toujours recours aux mêmes professionnels ? Dans le cas contraire, pouvez-vous préciser l'adresse des multiples intervenants ? Faites-vous partie d'une association de patient ou d'un réseau ? Si oui, lequel ? À quelle fréquence y allez-vous ?

Approvisionnement en médicaments : qui va chercher les médicaments à la pharmacie ? (vous-même, votre conjoint(e), vos enfants, l'infirmière, autre)

Préparation des traitements : qui prépare habituellement les médicaments sur le lieu de vie ? (vous-même, votre conjoint(e), vos enfants, l'infirmière, autre)

Pilulier : utilisez-vous un pilulier ?

Profil psychosocial

Lieu de vie : pouvez-vous m'indiquer votre adresse complète et votre numéro de téléphone ? Dans quel type d'habitation logez-vous ? (appartement, maison, institution, autre)

Mode de vie : quelle est votre situation familiale ? Vivez-vous seul(e) ?

Famille : Avez-vous des enfants ? Combien ? Quel est leur âge ? Sont-ils à votre charge ou indépendants ? Vivent-ils proche de chez vous ?

Support social : avez-vous un entourage présent autour de vous ?

Activité : êtes-vous en activité professionnelle actuellement ? Si oui, pouvez-vous préciser l'activité ?

Dimension cognitive

Connaissance du traitement AVK en cours : pouvez-vous me citer votre traitement habituel et son utilité ? Pouvez-vous me citer les principaux effets indésirables inhérents au médicament qui vous a été prescrit ?

➤ **Santé subjective ou santé perçue**

État général

Alimentation : rencontrez-vous des difficultés pour vous alimenter ? Quelles sont vos habitudes alimentaires ? (régions, saisons, jeûne, régime, etc.)

À noter qu'il faut porter une attention particulière aux personnes dénutries. En effet, une hypoalbuminurie entraîne une accumulation dans l'organisme d'AVK, donc un surdosage du médicament dans l'organisme.

Risque de chute : attention au chuteur chronique (sujet âgé, parkinsonien, malvoyant, etc.). Prévoir une évaluation par un kinésithérapeute ?

Autre : malhabileté des mains pour le fractionnement des comprimés.

Dans le cas d'un entretien d'initiation effectué alors que **le traitement par AVK est déjà engagé** : remplir la suite du compte-rendu relatif à la tolérance du traitement.

Tolérance

Effets indésirables : ressentez-vous des effets indésirables ? Si oui, pouvez-vous me les décrire ? Pouvez-vous préciser à quel moment ces effets se sont manifestés, s'ils perdurent encore ou s'ils reviennent par épisode, le cas échéant leur fréquence et leur durée de survenue ?

Avez-vous adopté des mesures hygiéno-diététiques particulières afin de soulager ces effets indésirables ? Si oui, lesquelles ?

Avez-vous des questions ?

Annexe 10 : Guide des entretiens de suivi pharmaceutique

➤ **Données physiologiques**

Quel est votre poids ?

➤ **Santé objective**

Allergies et intolérances médicamenteuses

Une réaction allergique ou une intolérance médicamenteuse est-elle survenue pendant les traitements ? Le cas échéant, pouvez-vous préciser le médicament responsable et la manifestation engagée ?

Historique médicamenteux

Avez-vous de nouvelles prescriptions médicales ? Si oui, lesquelles ? Qui est à l'origine des prescriptions ? Avez-vous eu, au contraire, des traitements supprimés ? Si oui, lesquels ?

➤ **Comportements de santé**

Automédication

En cas de non prise d'automédication :

Depuis notre dernier entretien, avez-vous eu recours à l'automédication ? Si oui, pouvez-vous préciser quels types de produits, leur provenance, la durée et la fréquence de prise, le mode d'utilisation ?

Pourquoi avez-vous recours à l'automédication ? Pouvez-vous préciser s'il s'agit de soulager des symptômes persistants sur lesquels les traitements prescrits sont inefficaces, si le but est de prendre part plus activement aux décisions en matière de thérapeutique, si cela vous permet d'être plus confiant, si cela représente une chance supplémentaire à vos yeux ? Si non, quelle est la raison de cette pratique ?

Qui vous a indiqué le recours à ces produits ? (proches, autres malades, médecins, revues, sites internet, autre)

Avez-vous parlé de ces traitements d'automédication avec votre médecin traitant et/ou un pharmacien d'officine ? Le cas échéant, qui a abordé le sujet ?

Quels sont les résultats de cette automédication sur votre santé ?

En cas de prise d'automédication préalable :

Prenez-vous toujours les mêmes produits ? Pouvez-vous me préciser si la prise s'effectue toujours à la même fréquence, pour les mêmes raisons et selon le même mode ? En cas d'abandon de ces produits, pouvez-vous préciser la ou les raisons ayant motivé ce choix ?

Prenez-vous d'autres produits ? Si oui, pouvez-vous préciser quels types de produits, leur provenance, la durée et la fréquence de prise, le mode d'utilisation ?

Qui vous a indiqué le recours à ces produits ? (proches, autres malades, médecins, revues, sites internet, autre)

Avez-vous parlé de ces traitements d'automédication avec votre médecin traitant et/ou un pharmacien d'officine ? Le cas échéant, qui a abordé le sujet ?

Quels sont les résultats de cette automédication sur votre santé ?

Mode de prise

Pouvez-vous m'indiquer à quel moment de la journée et de quelle manière vous prenez votre AVK ? (toujours aux mêmes heures, au cours des repas, avec de l'eau, assis, etc.)

Observance

Comment qualifieriez-vous votre motivation actuelle à vous soigner ? (nulle, faible, moyenne, bonne)

Vous est-il déjà arrivé d'oublier de prendre un (des) médicament(s) ? Si oui, pouvez-vous me préciser la fréquence du ou des oublis, le(s) médicament(s) concerné(s) et, le cas échéant, la raison du ou des oublis ? (plan de prise inadapté à votre rythme de vie, fatigue, mauvaise organisation, autre)

Vous est-il arrivé de ne pas prendre volontairement l'un ou plusieurs de vos médicaments ? Si oui, pouvez-vous préciser le(s) médicament(s) concerné(s) et la raison de ce refus de prise : est-ce le sentiment d'avoir trop de médicament à prendre ? Est-ce par peur des effets secondaires ? Est-ce par manque de conviction vis-à-vis de l'efficacité du traitement ? Est-ce par lassitude ou découragement ? Autre ?

Qu'avez-vous fait en cas d'oubli de prise d'un médicament ? Avez-vous ou non doubler la dose suivante ?

Vous est-il arrivé de manquer d'un ou plusieurs médicaments ? Si oui, pouvez-vous préciser à quelle fréquence cela s'est produit, et si la raison était une surconsommation médicamenteuse ou bien une mauvaise gestion de l'approvisionnement en médicaments ?

Suivi biologique / appareil d'automesure

À quand remonte votre dernier résultat d'INR ? De combien était-il ? Que pensez-vous de votre résultat ? Comment se passe l'utilisation de votre appareil d'automesure depuis notre dernier entretien ?

➤ **Profil du patient**

Données organisationnelles

Y'a-t-il eu des changements dans votre organisation ou dans la gestion de vos traitements ?

Profil psychosocial

Y'a-t-il eu des changements (professionnels ou autre) au niveau de votre vie depuis notre dernier entretien ?

Dimension cognitive

Si nouveau traitement AVK : pouvez-vous me citer votre nouveau traitement et son utilité ?
Pouvez-vous me citer les principaux effets indésirables inhérents au médicament qui vous est prescrit ?

➤ **Santé subjective ou santé perçue**

État général

Alimentation : rencontrez-vous des difficultés pour vous alimenter ?

À noter qu'il faut porter une attention particulière aux personnes dénutries. En effet, une hypoalbuminurie entraîne une accumulation dans l'organisme d'AVK, donc un surdosage du médicament dans l'organisme.

Risque de chute : attention au chuteur chronique (sujet âgé, parkinsonien, malvoyant, etc.).
Prévoir une évaluation par un kinésithérapeute ?

Autre : malhabileté des mains pour le fractionnement des comprimés.

Tolérance

Effets indésirables : ressentez-vous des effets indésirables ? Si oui, pouvez-vous me les décrire ? Pouvez-vous préciser à quel moment ces effets se sont manifestés, s'ils perdurent

encore ou s'ils reviennent par épisode, le cas échéant leur fréquence et leur durée de survenue ?

Avez-vous adopté des mesures hygiéno-diététiques particulières afin de soulager ces effets indésirables ? Si oui, lesquelles ?

Avez-vous des questions ?

Annexe 11 : Compte-rendu de l'entretien d'initiation

Nom et prénom(s) du patient :

Adresse :

Téléphone :

Sexe :

Date de naissance :

N° immatriculation :

Régime d'affiliation :

Date de l'entretien :

Identité du pharmacien :

➤ Caractéristiques du traitement AVK

Nom de l'AVK	
Indication	
Date de première prescription	

➤ Données physiologiques

Âge (ans)	Poids (kg)	Taille (m)	IMC (kg/m ²)
			Soit : Dénutrition : < 18 IMC normal : 18 à 25 Surpoids : 25 à 30 Obésité : > 30

➤ Santé objective

Antécédents médicaux et chirurgicaux	Chronologie

	Allergène identifié	Manifestation physique
Allergie(s) médicamenteuse(s)		
Allergie(s) alimentaire(s) ou autre type d'allergie(s)		
Mauvaise(s) tolérance(s) médicamenteuse(s)		

Facteurs de risques cardio-vasculaires	oui	non
Hypertension artérielle		
Dyslipidémie		
Diabète		
Obésité		
Tabac		
Sédentarité		
Homme de > 45 ans		
Femme de > 55 ans		
Antécédents familiaux		

Prescripteur	Médicament	Forme galénique	Posologie	Durée du traitement	Moment de prise
Cardiologue					
Médecin traitant					
Autres					

➤ **Comportements de santé**

Automédication	Produits utilisés	Provenance et mode de connaissances des produits	Posologie et durée d'utilisation	Mode d'utilisation	Résultats obtenus
<i>Allopathie</i>					
<i>Micronutrition</i>					
<i>Phytothérapie</i>					
<i>Aromathérapie</i>					
<i>Homéopathie</i>					
<i>Autre</i>					

Motivation de l'automédication en fonction des produits	Soulagement des symptômes persistants	Sentiment d'implication dans le plan de soin	Sentiment de confiance accru et de chance supplémentaire	Autre

- **Évocation de ces traitements d'automédication avec le pharmacien : OUI-NON**
- **Évocation de ces traitements d'automédication avec le médecin traitant : OUI-NON**
- **Si oui, personne ayant abordée le sujet :**

	Si sevrage établi : date du sevrage	Consommation nulle	Consommation occasionnelle	Consommation régulière	Souhait actuel de sevrage ?
Tabac				paquets/jour	
Alcool				verres/jour	

Médicaments	Mode de prise	Heures de prise (régulières/irrégulières)	Mode de prise (adapté/inadapté)

Traitements	Observance optimale	Inobservance	
		Saut involontaire (oubli)	Saut volontaire
Fréquence			
Médicament concerné			
Raison			

- **Motivation à suivre les soins : Faible-Nulle-Moyenne-Bonne**
- **Réaction face à l'oubli d'une prise d'un médicament :**
- **Manque d'un ou de plusieurs médicaments : OUI-NON**

INR			
Valeur cible	Lieu et périodicité des prises de sang	Date et valeur des 4 derniers résultats	Ressenti du patient sur le résultat

- **Signification connue de l'INR : OUI-NON**
- **Possession d'un carnet de suivi : OUI-NON**
- **Si oui, annotation du carnet de suivi : OUI-NON**

Appareil d'automesure			
Référence	Date acquisition	Fréquence d'utilisation	Méthode d'utilisation

➤ **Profil du patient**

Données organisationnelles

Accès aux services de soins	Nom	Adresse	Distance approximative/ domicile (km)	Mode d'accès	Professionnel référent
Pharmacie					
Médecin traitant					
Cardiologue					
Laboratoire d'analyses médicales					
Infirmier					
Kinésithérapeute					
Association de patients - Réseau					
Autre					

- **Personne allant chercher les médicaments à la pharmacie :**
- **Personne préparant habituellement les médicaments sur le lieu de vie :**
- **Utilisation d'un pilulier : OUI-NON**

Profil psycho-social

	Type d'habitation	Difficultés d'accès, isolement	Adresse
Lieu de vie			

	Situation familiale	Enfant(s)	Environnement social, soutien	Activité professionnelle
Mode de vie				

Dimension cognitive

Connaissance des médicaments	Totale	Partielle	Nulle
Noms (DCI ou spécialités) ⁽¹⁾			
Indications ⁽¹⁾			
Effets secondaires principaux ⁽²⁾			

⁽¹⁾ Concerne l'ensemble de l'historique médicamenteux.

⁽²⁾ Concerne uniquement l'AVK.

La quotation est évaluée comme « totale » si le patient cite la totalité des éléments interrogés (noms et indications des médicaments, quatre effets indésirables principaux), « partielle » s'il ne parvient pas à citer au moins l'un des éléments interrogés et « nulle » s'il ne parvient à en citer aucun.

➤ Santé subjective ou santé perçue

État général

- **Difficultés d'alimentation : OUI-NON**
- **Habitudes alimentaires :**

- **Patient à risque de chute : OUI-NON**

- **Difficulté à manier le fractionnement des comprimés : OUI-NON**

Dans le cas d'un entretien d'initiation effectué alors que **le traitement par AVK est déjà engagé** : remplir la suite du compte-rendu relatif à la tolérance du traitement.

Effets indésirables		Fréquence de survenue	Traitements engagés par le patient
Vasculaires	Hématomes		
	Épistaxis		
	Gingivorragie		
	Pétéchie		
	Hématurie		
	Sang rouge ou noir dans les selles		
	Crachats ou vomissements sanglants		
	Hémorragie ou hématome intracérébral		
	Hématome du psoas		
	Hémorragie intra-abdominale		
	Hémorragie intra-articulaire		
	Thrombose		
Immuno-allergiques	Éruption cutanée		
	Vascularite		
	Atteinte hépatique		
	Hypersensibilité humorale ou cellulaire		
Gastro-intestinaux	Diarrhée		
	Stéatorrhée		
	Nausées-vomissement		
Musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie isolée		
Dermatologiques	Rash		
	Nécrose cutanée		

Maternels et fœtaux	Fausse couche		
	Malformation		
	Hémorragie fœtale et/ou néonatale		

- Autre(s) effet(s) indésirable(s) :

➤ **Interventions pharmaceutiques**

Réponse aux questions du patient :

Identification des problèmes :

Autres points d'optimisation pharmaceutique :

Notes :

Problématiques	Interventions pharmaceutiques	Outils utilisés

Annexe 12 : Compte-rendu des entretiens de suivi pharmaceutique

Nom et prénom(s) du patient :

Adresse :

Téléphone :

Sexe :

Date de naissance :

N° immatriculation :

Régime d'affiliation :

Numéro de l'entretien :

Date de l'entretien :

Identité du pharmacien :

➤ Données physiologiques

Poids (kg)	Taille (m)	IMC (kg/m ²)
		Soit : Dénutrition : < 18 IMC normal : 18 à 25 Surpoids : 25 à 30 Obésité : > 30

➤ Santé objective

	Allergène identifié	Manifestation physique
Allergie(s) médicamenteuse(s)		
Mauvaise(s) tolérance(s) médicamenteuse(s)		

- Nouvelle(s) prescription(s) :

Prescripteur	Médicament	Forme galénique	Posologie	Durée du traitement	Moment de prise
Cardiologue					
Médecin traitant					
Autres					

- Traitement(s) supprimé(s) :

➤ **Comportements de santé**

- Nouveau(x) traitement(s) :

Automédication	Produits utilisés	Provenance et mode de connaissances des produits	Posologie et durée d'utilisation	Mode d'utilisation	Résultats obtenus
<i>Allopathie</i>					
<i>Micronutrition</i>					
<i>Phytothérapie</i>					
<i>Aromathérapie</i>					
<i>Homéopathie</i>					
<i>Autre</i>					

- Traitement(s) supprimé(s) :

Motivation de l'automédication en fonction des produits	Soulagement des symptômes persistants	Sentiment d'implication dans le plan de soin	Sentiment de confiance accru et de chance supplémentaire	Autre

- **Évocation de ces traitements d'automédication avec le pharmacien : OUI-NON**
- **Évocation de ces traitements d'automédication avec le médecin traitant : OUI-NON**
- **Si oui, personne ayant abordée le sujet :**

Nouveau(x) traitement(s)	Mode de prise	Heures de prise (régulières/irrégulières)	Mode de prise (adapté/inadapté)

Traitements	Observance optimale	Inobservance	
		Saut involontaire (oubli)	Saut volontaire
Fréquence			
Médicament concerné			
Raison			

- **Motivation à suivre les soins : Faible-Nulle-Moyenne-Bonne**
- **Réaction face à l'oubli d'une prise d'un médicament :**
- **Manque d'un ou de plusieurs médicaments : OUI-NON**

INR			
Valeur cible	Lieu et périodicité des prises de sang	Date et valeur des 4 derniers résultats	Ressenti du patient sur le résultat

- **Signification connue de l'INR : OUI-NON**
- **Possession d'un carnet de suivi : OUI-NON**
- **Si oui, annotation du carnet de suivi : OUI-NON**

Appareil d'automesure			
Référence	Date acquisition	Fréquence d'utilisation	Méthode d'utilisation

➤ **Profil du patient**

Données organisationnelles

- **Changement(s) organisationnel(s) : OUI-NON**

Profil psycho-social

- **Changement(s) : OUI-NON**

Dimension cognitive

Connaissance des nouveaux traitements	Totale	Partielle	Nulle
Noms (DCI ou spécialités) ⁽¹⁾			
Indications ⁽¹⁾			
Effets secondaires principaux ⁽²⁾			

⁽¹⁾ Concerne l'ensemble de l'historique médicamenteux.

⁽²⁾ Concerne uniquement l'AVK.

La quotation est évaluée comme « totale » si le patient cite la totalité des éléments interrogés (noms et indications des médicaments, quatre effets indésirables principaux), « partielle » s'il ne parvient pas à citer au moins l'un des éléments interrogés et « nulle » s'il ne parvient à en citer aucun.

➤ **Santé subjective ou santé perçue**

État général

- **Difficultés d'alimentation : OUI-NON**
- **Habitudes alimentaires :**

- **Patient à risque de chute : OUI-NON**

- **Difficulté à manier le fractionnement des comprimés : OUI-NON**

Tolérance

Effets indésirables		Fréquence de survenue	Traitements engagés par le patient
Vasculaires	Hématomes		
	Épistaxis		
	Gingivorragie		
	Pétéchie		
	Hématurie		
	Sang rouge ou noir dans les selles		
	Crachats ou vomissements sanglants		
	Hémorragie ou hématome intracérébral		
	Hématome du psoas		
	Hémorragie intra-abdominale		
	Hémorragie intra-articulaire		
	Thrombose		
Immuno-allergiques	Éruption cutanée		
	Vascularite		
	Atteinte hépatique		
	Hypersensibilité humorale ou cellulaire		

Gastro-intestinaux	Diarrhée		
	Stéatorrhée		
	Nausées- vomissement		
Musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie isolée		
Dermatologiques	Rash		
	Nécrose cutanée		
Maternels et fœtaux	Fausse couche		
	Malformation		
	Hémorragie fœtale et/ou néonatale		

- Autre(s) effet(s) indésirable(s) :

➤ **Interventions pharmaceutiques**

Réponse aux questions du patient :

Identification des problèmes :

Autres points d'optimisation pharmaceutique :

Notes :

Problématiques	Interventions pharmaceutiques	Outils utilisés

Mary POHU MELIANI

Rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du traitement par antivitamines K

Une approche adéquate des patients chroniques augmente leur capacité à gérer leur maladie et leur traitement.

En France, les traitements par antivitamines K (AVK), responsables de 17 000 hospitalisations et de plus de 5 000 décès par an, sont tout particulièrement concernés en raison des enjeux de santé publique. Mieux accompagner les patients traités par AVK devient impératif pour diminuer l'incidence des accidents iatrogènes, assurer une meilleure observance et favoriser leur adhésion à leur traitement.

Les entretiens pharmaceutiques, instaurés dans le cadre de la convention nationale pharmaceutique conclue le 4 avril 2012, ont ici toute leur raison d'être.

La première partie de cette thèse permet au pharmacien d'officine de mettre à jour ses connaissances sur les AVK afin de garantir une dispensation de qualité.

Dans sa seconde partie, il est dressé un état des lieux des stratégies mises en place, ou en vue de l'être, par les différents professionnels de santé pour limiter la iatrogénie de cette classe médicamenteuse.

Enfin, dans sa troisième partie, cette thèse apporte les éléments fonctionnels et psychosociaux indispensables pour envisager les entretiens pharmaceutiques et gérer, de façon optimale, le programme d'accompagnement qui leur est associé, ainsi que les modalités pratiques nécessaires à la mise en œuvre du programme d'accompagnement.

Le pharmacien doit donc faire preuve de rigueur et de professionnalisme dans ce nouvel acte officinal, que sont les entretiens pharmaceutiques, et doit avoir toutes les données lui permettant d'assurer son rôle et de répondre aux attentes du patient.

Mots clés : Antivitamines K (AVK), iatrogénie, entretien pharmaceutique, pharmacien.

Role of the pharmacist in the monitoring of treatment with vitamin K antagonists

An adequate approach to chronic patients increases their ability to manage their disease and treatment.

In France, treatment with vitamin K antagonists (VKA), which are responsible for 17,000 hospitalizations and more than 5,000 deaths annually, are particularly concerned because of the public health stakes. Better support of VKA-treated patients becomes urgent to reduce the incidence of iatrogenic accidents, ensure better compliance and further medication adherence.

Pharmaceutical interviews, established under the National Pharmaceutical Agreement of April 4, 2012, are all the more useful.

The first part of this thesis allows pharmacists to update their knowledge of VKA in order to ensure quality distribution.

The second part provides an inventory of strategies put in place, or to be, by health professionals in order to minimize the iatrogenic effects of this drug class.

Finally, in the third part, this thesis provides essential functional and psychosocial elements to consider pharmaceutical interviews and optimally organize the related support program, as well as the practical arrangements required for implementing the support program.

The pharmacist must be rigorous and professional in pharmaceuticals interviews, which are a new officinal procedure, and must have all information enabling them to perform his role and meet patient expectations.

Keywords: Vitamin K antagonists (VKA), iatrogenicity, pharmaceutical interview, pharmacist.