

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19 juin 2018
Par Melle GOTTE ANAIS**

**Entretiens pharmaceutiques pour les antivitamines K :
Etat des lieux au travers d'une enquête réalisée auprès
de pharmaciens d'officine.**

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse : Pr. Annabelle DUPONT, PU-PH en Hématologie,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

Assesseur(s) :

Dr. Madjid TAGZIRT, MCU en Hématologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques, Université de Lille

Dr. Isabelle BOURGAIN, Pharmacien, Blendecques



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natasha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; Celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A madame le professeur Annabelle DUPONT-PRADO :

Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'encadrer cette thèse. Je vous adresse ma plus profonde reconnaissance pour votre investissement dans ce projet et le temps que vous y avez consacré.

A monsieur le professeur Madjid TAGZIRT :

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury.

A mes parents :

Ils m'ont permis de réaliser les études pour devenir pharmacien et m'ont soutenu sans relâche tout au long de ces années d'études. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez accompli pour moi. J'espère que vous trouverez dans ce travail, l'aboutissement de ces années d'études et de sacrifices.

A Benoît. D mon compagnon :

Je te remercie pour ton soutien sans faille et ta confiance mais aussi pour ta patience, tes encouragements et ton réconfort. Merci d'avoir cru en moi et pour l'intérêt que tu me portes au quotidien.

A madame Isabelle BOURGAIN, pharmacien à BLENDECQUES :

Je vous remercie tout d'abord d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie des membres du jury. Vous m'avez permis de réaliser mon stage de pratique officinale dans votre officine et j'apprécie toute l'attention que vous m'avez portée, vous et votre équipe ainsi que tout ce que vous m'avez appris et transmis.

Je vous remercie également pour votre dévouement, votre grande pédagogie, votre gentillesse et votre sensibilité humaine et pour cela, je vous témoigne tout mon respect.

A monsieur Pierre BLOND, pharmacien à ARQUES :

Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser mes stages de la seconde à la quatrième année dans votre officine, pour vos conseils, votre écoute et votre bienveillance à mon égard.

A madame Agnès CAPON, pharmacien à ARQUES :

Je te remercie pour m'avoir soutenu dès le début, c'est grâce à toi que j'ai découvert le métier de pharmacien. Merci pour tes précieux conseils, ta patience et ton écoute. Je n'oublierai jamais tes encouragements dans les moments difficiles.

A madame Isabelle VANHAECKE, pharmacien à SAINT OMER :

Je vous remercie pour m'avoir permis chaque année pendant les vacances de mettre en pratique mes connaissances théoriques et ainsi de m'avoir aidé à devenir pharmacien. Merci pour votre gentillesse et votre écoute.

A Justine et Robin, amis de la faculté :

Je vous remercie pour votre amitié et votre soutien, pour tous ces fous rires, ces travaux pratiques réalisés ensemble, mais aussi pour toutes ces périodes de doutes et de révisions intenses.

A Julien. R :

Je te remercie pour ton amitié et ton aide.

A tous mes amis et ma famille :

Pour être présent dans les bons comme les mauvais moments.

Aux pharmaciens d'officine :

Merci d'avoir répondu à mon questionnaire qui m'a permis de faire un état des lieux concernant les entretiens aux AVK .

LISTE DES ABREVIATIONS

A : Acquis

AD : Association déconseillée

ADP : Adénosine di-phosphate

Affsaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (de 1999 à 2012)

AMSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (depuis le 1^{er} Mai 2012)

AOD: Anticoagulants Oraux Directs

AT: Antithrombine

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamines K

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

CI : Contre-indication

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPC : Développement Professionnel Continu

EI : Effet Indésirable

FT : Facteur Tissulaire

GP : Glycoprotéine

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

HPST : Hôpital, Patient, Santé, Territoire

IM : Intramusculaire

INR : International Normalized Ratio

ISI : Indice de sensibilité à la thromboplastine

NA : Non Acquis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Partiellement Acquis

PE : Précaution d'Emploi

TCA : Temps de Céphaline Activé

TP : Taux de Prothrombine

TQ : Temps de Quick

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

USPO : Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine

Table des matières

INTRODUCTION.....	15
I : RAPPEL SUR L'HEMOSTASE :.....	16
1 : Définition de l'hémostase.	16
2 : Déroulement de l'hémostase.....	16
A : L'hémostase primaire.....	16
a : La Vasoconstriction :	16
b : Un temps plaquettaire.	16
B : La coagulation.....	18
a : Généralités.	18
b : La cascade de la coagulation.	18
1 : La phase d'initiation.....	20
2 : La phase d'amplification.	20
3 : la phase de propagation.	20
C : La fibrinolyse.....	20
3 : Schéma récapitulatif : (Figure 3).....	21
II : LES DIFFERENTS TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS :	21
1 : Définition.	21
2 : Les grandes classes d'anticoagulants :	22
A : Les anticoagulants injectables qui comprennent :.....	22
a : Les héparines non fractionnées.....	22
b : Les héparines de bas poids moléculaire.	24
c : Un inhibiteur sélectif du facteur X utilisable par voie injectable: ARIXTRA* (fondaparinux)	25
B : Les anticoagulants par voie orale :.....	25
a : L'inhibiteur direct de la thrombine.....	25
b : Les inhibiteurs du facteur Xa	25
c : Les antivitamines K.....	26
3 : Schéma récapitulatif	27
III : LES ANTIVITAMINES K (AVK).	27
1 : Définition	27
2 : Molécules disponibles en France en 2017.	28
A : Les dérivés de l'indanedione :.....	28
B : Les coumariniques:.....	28

C : Découverte.....	28
3 : Pharmacocinétique des AVK	29
A : Absorption.....	29
B : Distribution.....	29
C : Métabolisation.....	29
D : Elimination.....	29
E : Demi-vie des molécules d'AVK.....	30
4 : Mécanisme d'action des AVK.....	30
5 : Les indications des traitements AVK.....	32
6 : Les contre-indications des AVK.....	32
7 : Gestion d'un traitement AVK.....	34
A : Instauration du traitement.....	34
B : Les oublis.....	34
C : Les conseils.....	35
8 : Surveillance et suivi du traitement par AVK.....	35
A : Principe.....	35
B : Les paramètres mesurés.....	36
C : L'INR cible.....	37
D : Fréquence des contrôles.....	38
E : Le carnet de suivi du traitement AVK.....	38
F : Quand faut-il appeler le médecin et quels professionnels de santé faut-il prévenir ?.....	41
9 : Les effets indésirables des traitements AVK.....	42
A : Les hémorragies.....	42
B : Que faire en cas de saignements ?.....	43
a : Pour les signes évocateurs.....	43
b : Pour les signes inquiétants.....	44
c : Pour les signes trompeurs.....	44
C : Autres effets indésirables :.....	46
10 : Les interactions médicamenteuses avec les traitements AVK.....	47
11 : L'alimentation avec les traitements AVK.....	49
12 : Les activités à risque et les voyages.....	50
13 : En cas de grossesse et d'allaitement.....	50
14 : Les relais des AVK avec les héparines et les AOD.....	51
A : Héparines vers AVK.....	51
B : AVK vers héparines.....	51

IV : LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES.....	52
1 : Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ?	52
2 : Pour quels médicaments et à quels patients sont-ils destinés ?.....	52
3 : Pourquoi un tel accompagnement pour les patients sous AVK ?	54
4 : La création des entretiens pharmaceutiques concernant les AVK.....	54
5 : L'entretien pharmaceutique.	60
A : Principe.	60
B : Déroulement de l'entretien :	61
a : avant l'entretien.	61
b : Les supports/les outils pour mener les entretiens.....	62
c : Pendant l'entretien.....	66
d : Après l'entretien.....	68
e : la rémunération du pharmacien.	68
1 : En 2017.	68
2 : Nouveautés envisagées à partir du 1 ^{er} janvier 2018.....	68
V : ENQUETE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE POUR EVALUER LES BENEFICES ET LES DIFFICULTES LIEES AUX ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES CONCERNANT LES TRAITEMENTS AVK.	69
1 : Age et sexe des pharmaciens interrogés.....	72
2 : Le milieu où exercent les pharmaciens interrogés et le personnel de la pharmacie.....	72
3 : Réalisation des entretiens pharmaceutiques et date de début.....	72
4 : Les entretiens sont-ils réalisés dans une pièce dédiée et confidentielle ?.....	73
5 : Ont-ils réalisés des travaux d'aménagement dans l'officine ?	74
6 : Les pharmaciens ont-ils eu des refus venant des patients et qu'elles sont les raisons le plus souvent évoquées ?.....	74
7 : Combien de patients ont-ils participé à ces entretiens ?	74
8 : Combien de pharmaciens au sein de l'officine réalisent les entretiens ?.....	75
9 : Les patients vont-ils toujours jusqu'à la fin de leur programme ? pourquoi ?	75
10 : Les supports utilisés.	76
11 : Pour transmettre leurs messages aux patients, les pharmaciens utilisent différents outils.	77
12 : Les difficultés de compréhension des patients.	77
13 : Quel impact ont eu les entretiens sur les effets indésirables graves dus aux AVK selon les pharmaciens interrogés ?	78
14 : Les entretiens et l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement.....	78

15 : Les retours des patients vis-à-vis de ces entretiens.....	79
16: La formation à suivre pour mener correctement un entretien pharmaceutique. ..	79
17 : Les difficultés rencontrées.....	79
18 : Mise en œuvre des entretiens pour les Anticoagulants Oraux Directs	80
19 : Le sentiment général des pharmaciens à propos des entretiens pharmaceutiques aux AVK.....	81
VI : DISCUSSION.....	83
VII : CONCLUSION.....	86
ANNEXES.....	87
ANNEXE 1.....	88
ANNEXE 2.....	95
BIBLIOGRAPHIE.....	121

INTRODUCTION

J'ai choisi de m'intéresser à la classe pharmacologique des antivitamines K (AVK) dont la marge thérapeutique est très étroite.

En effet pour une faible variation de la concentration du médicament, on peut rapidement observer un surdosage ou un sous dosage ce qui se traduit par un risque accru, respectivement, d'hémorragies ou de thromboses.

En 2017, en France, on estime qu'environ 600 000 patients ont reçu un traitement AVK, ce qui représente plus de 1% de la population [1].

De ce fait, le suivi des patients traités par ces médicaments est très important, d'autant plus que le nombre d'hospitalisations dues à un mauvais usage de cette classe pharmaceutique est particulièrement élevé.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux bases de l'hémostase primaire et de la coagulation qui sont nécessaires pour comprendre le mécanisme d'action des AVK.

Puis nous aborderons les différents médicaments anticoagulants actuellement sur le marché en France.

Dans un second temps, l'ensemble de la classe des traitements AVK sera développé.

Puis, nous aborderons les entretiens pharmaceutiques destinés à cette classe de médicaments. Ceux-ci ont été mis en place dans le but de renforcer les connaissances des patients traités vis-à-vis de leur traitement et de diminuer les effets iatrogènes liés à l'utilisation de cette classe thérapeutique.

Enfin, au travers d'un questionnaire auquel une vingtaine de pharmaciens d'officine de la région a répondu, un état des lieux concernant les bénéfices et les difficultés liés aux entretiens pharmaceutiques pour les traitements AVK sera présenté.

I : RAPPEL SUR L'HEMOSTASE.

1 : Définition de l'hémostase.

L'hémostase est un processus physiologique complexe permettant à l'organisme d'assurer en permanence la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies liées à la rupture d'un vaisseau sanguin [2] et [3].

2 : Déroulement de l'hémostase.

L'hémostase se déroule en 3 étapes successives :

A : L'hémostase primaire comprenant une phase de vasoconstriction et une phase d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire.

B : La coagulation proprement dite.

C : La fibrinolyse.

A : L'hémostase primaire conduit à la formation d'un agrégat de plaquettes également appelé clou plaquettaire. Cette étape s'avère suffisante pour arrêter une hémorragie au niveau des petits vaisseaux mais insuffisante quoique indispensable pour freiner l'hémorragie au niveau des plus gros vaisseaux.

L'hémostase primaire se décompose en 2 étapes.

a : Un temps vasculaire (vasoconstriction).

b : Un temps plaquettaire.

a : La Vasoconstriction : Lors d'une brèche vasculaire, les vaisseaux lésés se contractent. Ainsi, la diminution du calibre des vaisseaux peut atteindre 40% de la taille initiale. Les plaquettes renforcent cette vasoconstriction par d'une part, la libération de leur contenu granulaire, notamment la sérotonine, l'adrénaline et la noradrénaline et, d'autre part, la synthèse de thromboxane A₂.

b : Un temps plaquettaire.

L'endothélium lésé ne joue plus son rôle physiologique antithrombotique. Les plaquettes adhèrent au sous endothélium grâce à un récepteur membranaire, la glycoprotéine GPIb, par l'intermédiaire du facteur de Willebrand (Figure 1). Ce phénomène est rapide et provoque l'activation des plaquettes.

A l'état de repos, les plaquettes expriment des phospholipides anioniques sur leurs membranes internes. Lorsque les plaquettes s'activent, il se produit un phénomène que l'on appelle le « flip-flop » plaquettaire. Cela permet une exposition des phospholipides anioniques (chargés négativement) à la surface des plaquettes. Grâce au calcium, les domaines protéiques riches en résidus acide gamma carboxy-glutamique (ou GLA, chargés positivement) des facteurs de la coagulation de synthèse vitamine K dépendante pourront interagir avec les phospholipides anioniques à la surface des plaquettes lors de l'étape de la coagulation. Le flip-flop plaquettaire est donc une étape indispensable pour que les réactions de la cascade de coagulation (hémostase secondaire) puissent avoir lieu.

De plus, les plaquettes activées changent de forme et libèrent des substances aux propriétés proagrégante : ADP (Adénosine Di-Phosphate), adrénaline, noradrénaline, thromboxane A2. Ces éléments permettront une agrégation des plaquettes entre elle par l'intermédiaire du fibrinogène en présence de calcium, qui se fixe sur un récepteur de la membrane plaquettaire la glycoprotéine GPIIb/IIIa en conformation activée. L'amas formé par ces plaquettes fusionnées est appelé le clou plaquettaire. Cette agrégation plaquettaire est irréversible.

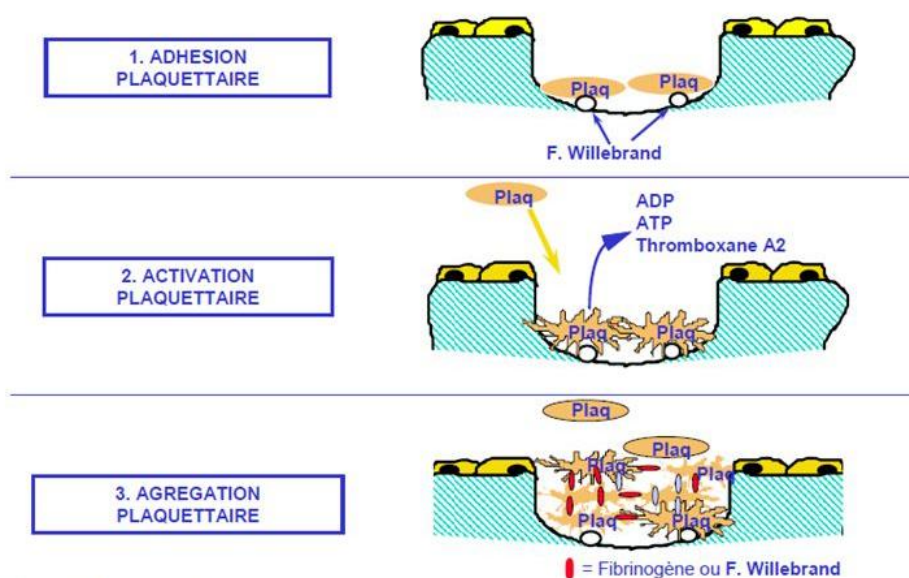


Figure 1 : Schéma décrivant les différentes étapes de l'hémostase primaire [4].

B : La coagulation.

a : Généralités.

Le facteur tissulaire, les membranes des plaquettes sanguines activées et les facteurs de la coagulation sont les principaux acteurs du processus de coagulation du sang.

On dénombre au total 10 facteurs de coagulation (numéroté de I à XIII). La coagulation est le résultat de l'activation en chaîne appelée « cascade de coagulation » de ces différents facteurs ; conduisant à la formation d'un réseau de fibrine auquel adhèrent les plaquettes et les globules rouges.

Le caillot sanguin ainsi formé est appelé thrombus et son rôle est d'obstruer la lésion d'un vaisseau sanguin afin d'empêcher des pertes sanguines trop importantes.

Toutefois, la coagulation du sang est parfois excessive ou insuffisante, ce qui peut avoir des conséquences graves, respectivement, thrombotiques ou hémorragiques. En cas d'état d'hypercoagulabilité, la coagulation sanguine peut être contrôlée efficacement par voie médicamenteuse grâce aux inhibiteurs de la coagulation : les anticoagulants.

b : La cascade de la coagulation.

Il s'agit d'une cascade enzymatique qui met en jeu des protéines plasmatiques (facteurs de la coagulation), des protéines transmembranaires (facteur tissulaire = FT), des ions calcium et des phospholipides (anioniques chargés négativement à la surface des plaquettes).

Le but de la coagulation est de produire de la thrombine (facteur IIa) qui transformera le fibrinogène, protéine soluble, en fibrine insoluble, composant majeur qui vient renforcer le clou plaquettaire pour aboutir au caillot fibrino-plaquettaire insoluble.

La coagulation se déroule en 3 phases essentielles présentées figure 2 : l'initiation, l'amplification et la propagation

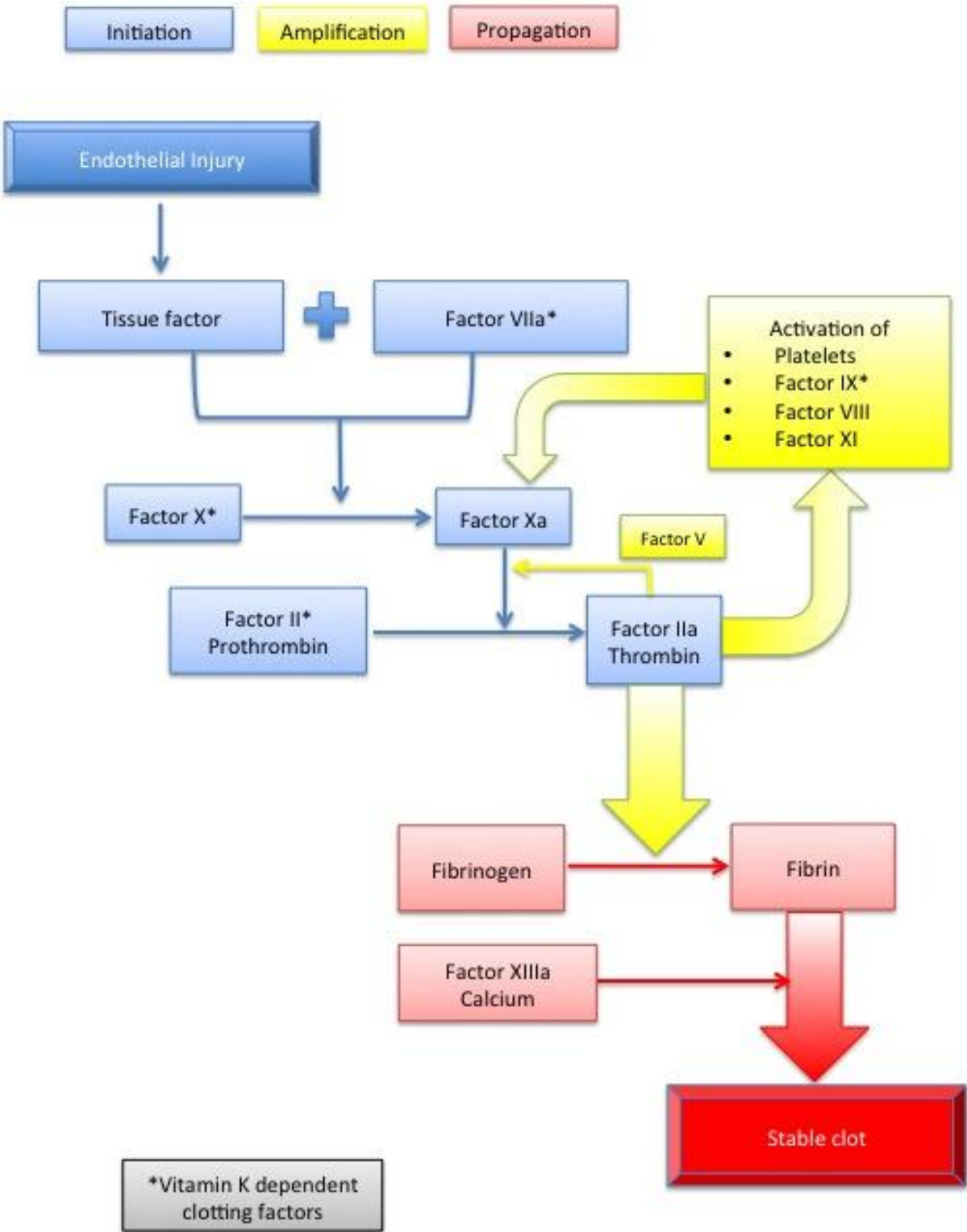


Figure 2 : Les 3 étapes successives de la cascade de coagulation [5].

1 : La phase d'initiation.

In vivo, la coagulation est initiée par le FT présent dans le sous endothélium. Ce FT fixe les facteurs VII et VII activés (F VIIa), le complexe FT FVIIa active le FX en FXa et le facteur FIX en FIXa. Le FXa, en présence du FVa transforme la prothrombine en thrombine (FIIa). La phase d'initiation permet de former les premières traces de thrombine.

2 : La phase d'amplification.

La faible quantité de thrombine produite lors de la phase d'initiation permettra tout de même :

- Le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes.
- L'activation du facteur XI en FXIa qui active lui-même le FIX.
- L'activation des cofacteurs FV et FVIII.

Le FXa avec le cofacteur Va transforme d'importantes quantités de prothrombine en thrombine, ce qui crée un pic de thrombine.

3 : la phase de propagation.

Le pic de thrombine formé par la phase d'amplification permet la transformation du fibrinogène en fibrine. Après l'activation du facteur XIII par la thrombine et du calcium on a la formation d'un caillot de fibrine stable.

C : La fibrinolyse.

C'est un processus physiologique complexe de dissolution des caillots sanguins (constitués de fibrine) par la plasmine. Ce processus clôture la coagulation sanguine. Il permet de reperméabiliser les vaisseaux sanguins réparés.

3 : Schéma récapitulatif : (Figure 3)

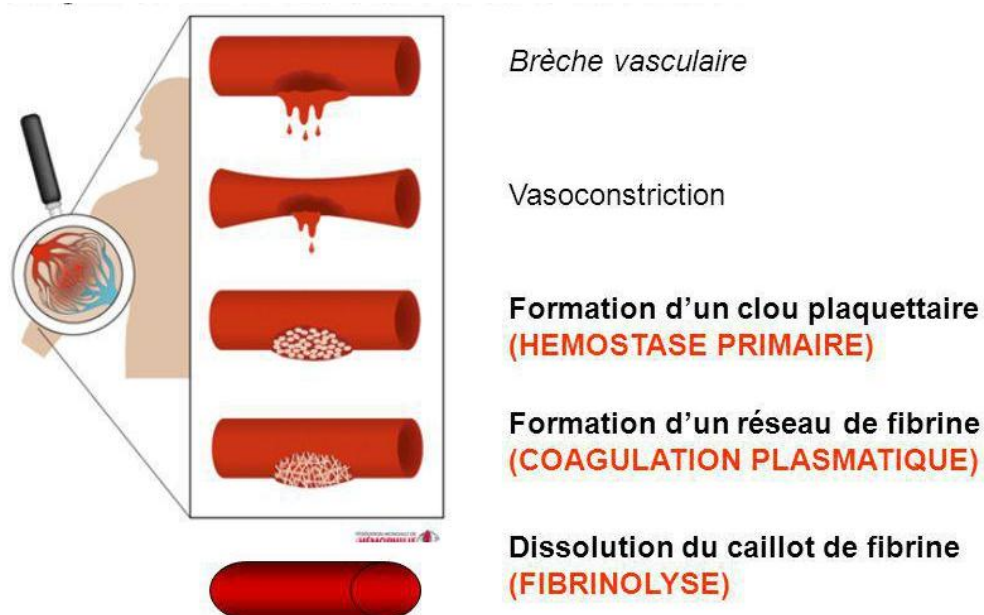


Figure 3 : Les trois étapes clés de l'hémostase [6].

II : LES DIFFERENTS TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS.

1 : Définition.

Un médicament anticoagulant est un médicament aux propriétés antithrombotiques qui inhibe la coagulation. Il est indiqué en général en traitement préventif ou curatif dans le cadre des phlébites (thrombose veineuse profonde) et des embolies pulmonaires, chez les patients qui ont subi une intervention chirurgicale ou des personnes immobilisées à la suite d'une fracture de jambe, dans les suites d'un infarctus du myocarde ou chez les patients présentant des fibrillations atriales (troubles du rythme cardiaque) pour diminuer le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).

2 : Les grandes classes d'anticoagulants :

Il existe aujourd'hui 2 grandes classes de traitement anticoagulant.

A : Les anticoagulants injectables qui comprennent :

a : Les héparines non fractionnées.

b : les héparines de bas poids moléculaires.

c : Un inhibiteur sélectifs du facteur X, le fondaparinux

a : Les héparines non fractionnées.

→ Les héparines non fractionnées (HNF) [7] et [8] sont obtenues par extraction à partir de la muqueuse intestinale du porc. Il s'agit d'un mélange hétérogène de chaînes mucopolysaccharidiques et glycosaminoglycanes diversement sulfatées de 3 à 30 kilodalton. Les HNF préviennent les accidents thromboemboliques mais elles permettent aussi de stopper l'extension d'un thrombus déjà constitué. Les HNF sont détruites si elles sont absorbées par voie orale, elles sont donc utilisées par voie injectable (intraveineuse ou sous-cutanée). De plus, leur action est rapide et immédiate dès la première dose, elles sont donc utilisables en situation d'urgence. Enfin, leur activité anticoagulante cesse très rapidement après l'arrêt du traitement. Concernant leur mécanisme d'action, les HNF comportent, sur environ un tiers de leurs chaînes de sucres, un site de liaison avec l'antithrombine correspondant à un enchainement de 5 sucres appelé « pentasaccharide ». L'antithrombine est une protéine plasmatique aux propriétés anticoagulantes qui inhibe différents facteurs de la coagulation activés tels que la thrombine. Les HNF se fixent sur l'antithrombine par le pentasaccharide et potentialisent essentiellement l'inhibition des facteurs FIIa (thrombine) et FXa par l'antithrombine (Figure 4). Les HNF ont des activités antiFXa et antiFIIa identiques.

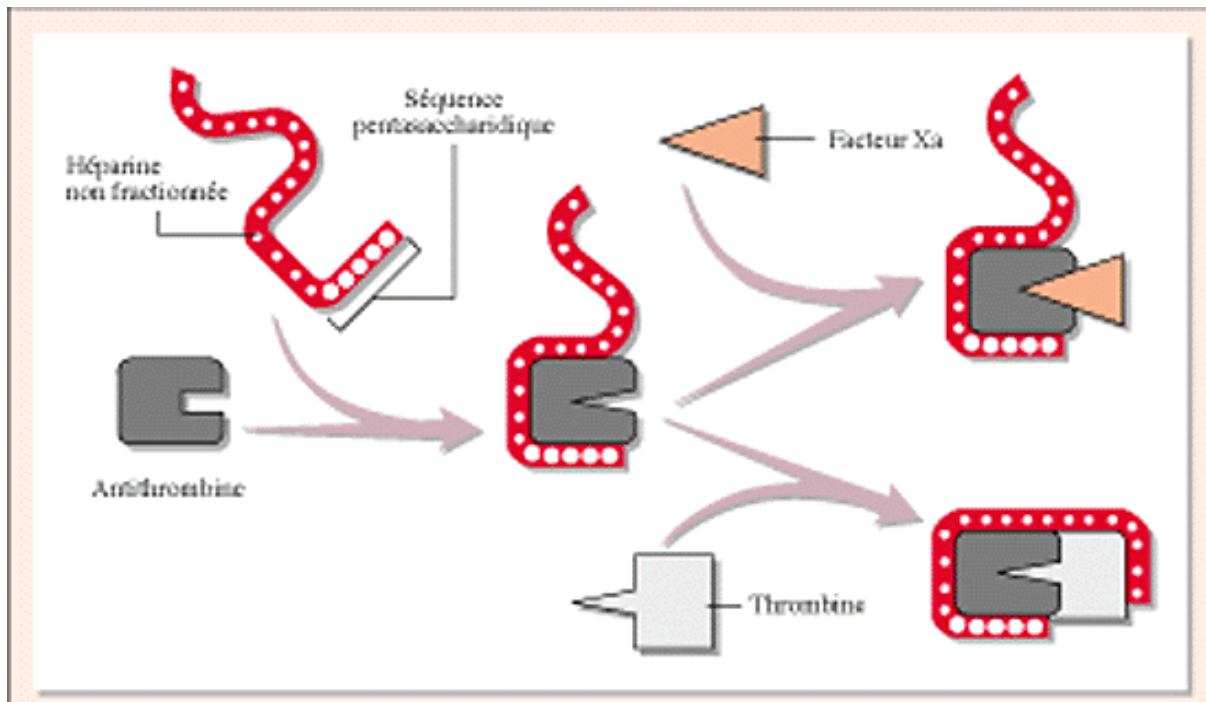


Figure 4: Mode d'action des HNF [9].

→ Les HNF sodiques sont utilisables par voie intraveineuse et le délai d'action est immédiat. Les HNF calcique (calciparine) sont utilisables par voie sous-cutanée et leur délai d'action est d'environ une heure. L'antidote des HNF est le sulfate de protamine.

→ Les effets indésirables sont principalement :

- Les accidents hémorragiques.
- Les allergies et réactions locales au point d'injection (hématome, nécrose).
- Les thrombopénies induites par l'héparine.

→ Surveillance biologique :

- Le TCA (temps de céphaline activé), temps de coagulation qui explore les facteurs de coagulation dont les facteurs IIa et Xa inhibés par l'héparine. Le TCA est allongé pour les patients sous HNF.

- La numération plaquettaire pour dépister une éventuelle thrombopénie induite par l'héparine. La majorité de ces thrombopénies surviennent entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour après l'instauration du traitement hépariné. Il est recommandé d'effectuer 2

numérations plaquettaires par semaine pendant les 3 premières semaines de traitement puis une numération par semaine.

- L'héparinémie ou mesure de l'activité anti Xa, reflet de l'activité anti-Xa de l'héparine circulant dans le plasma qui dans le cas d'un traitement par HNF à dose curative doit être comprise entre 0,2 et 0,6 UI /ml.

Pour le TCA ou l'héparinémie, le premier contrôle se fait 4 heures après le début de la perfusion puis toutes les 4 heures après chaque changement de posologie jusqu'à l'obtention d'une valeur satisfaisante (en curatif, entre 2 et 3 fois le TCA témoin), puis une fois par jour.

b : Les héparines de bas poids moléculaire.

→ Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont des traitements anticoagulants dérivés des HNF. Elles sont obtenues par dépolymérisation chimique ou digestion enzymatique des HNF ce qui aboutit à la formation de fragments de 2 à 8 kilodalton. Leur durée d'action est prolongée par rapport aux HNF.

→ Leur mécanisme d'action est le même que celui des HNF sauf que leur chaîne de sucres étant plus courtes, les HBPM inhibent majoritairement le facteur Xa par rapport au facteur IIa dont l'inhibition nécessite des chaînes de sucres de plus grande taille (> 18 unités polysaccharidiques).

→ Leur voie d'administration est sous-cutanée et leur rythme d'injection est de une ou 2 fois/jour.

→ Les molécules disponibles en France sont :

FRAXIPARINE*(Nadroparine), LOVENOX*(Enoxaparine)

INNOHEP*(Tinzaparine), FRAGMINE*(Daltéparine)

Leur antidote est le sulfate de protamine mais il est moins efficace que pour les HNF.

→ Les effets indésirables sont identiques à ceux des HNF mais ils sont plus rares.

→ La surveillance biologique :

Les recommandations concernant la numération plaquettaire sont présentées tableau I.

Tableau I : Recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par HBPM en fonction du contexte [10].

Traitement par HBPM	Contexte chirurgical ou traumatique	Contexte non chirurgical / non traumatique <i>(sauf patients à risque)</i>
Surveillance plaquettaire	systématique	non systématique
Dosage plaquettaire	<ul style="list-style-type: none"> avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement, puis 2 fois par semaine pendant 1 mois puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé 	<ul style="list-style-type: none"> avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement, en cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine.

Les HBPM sont contre indiquées à dose curative chez l'insuffisant rénale sévère (débit de filtration glomérulaire entre 15 et 29mL/minute/1,73 m²)

Les héparines sont toutes utilisables chez la femme enceinte car elles ne traversent pas la barrière placentaire.

c : Un inhibiteur sélectif du facteur X utilisable par voie injectable: ARIXTRA* (fondaparinux)

Le fondaparinux est arrivée sur le marché en 2003. Il s'agit juste de la séquence des 5 sucres capables de se fixer sur l'antithrombine, le pentasaccharide. Cette petite chaîne saccharidique a donc un effet anti FXa exclusif. Elle présente l'avantage de ne pas provoquer de thrombopénie et ne nécessite pas de surveillance biologique particulière.

B : Les anticoagulants par voie orale :

a : L'inhibiteur direct de la thrombine, il s'agit du PRADAXA* (dabigatran).

b : Les inhibiteurs du facteur Xa, il s'agit de l'ELIQUIS* (apixaban) et du XARELTO* (rivaroxaban).

Ces molécules inhibent directement les facteurs IIa ou Xa. Elles ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique de la coagulation. Le PRADAXA* est contre indiqué si la clairance à la créatinine est inférieur à 30mL/minute. La surveillance de la fonction rénale est indispensable au moins une fois par an.

→ Effets secondaires : des saignements notamment digestifs et des dyspepsies.

→ Les indications des différents anticoagulants oraux directs (AOD) et leurs dosages figurent dans le tableau II.

Tableau II : Les indications et dosages des AOD [11].

DCI	Nom commercial		Indication
dabigatran	Pradaxa®	75 mg 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
rivaroxaban	Xarelto®	10 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg	
dabigatran	Pradaxa®	110 mg 150 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg 5 mg	
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte
rivaroxaban	Xarelto®	2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine : prévention des événements athérombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
	<i>Dosage non disponible à ce jour en France</i>		

c : Les antivitamines K.

Les antivitamines K (AVK) ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. Dans ce cas, ces facteurs ne sont pas fonctionnels. Ces médicaments ont un délai d'action long et ne sont donc pas utilisables en situation d'urgence. Cette classe pharmaceutique sera détaillée dans la partie suivante.

3 : Schéma récapitulatif

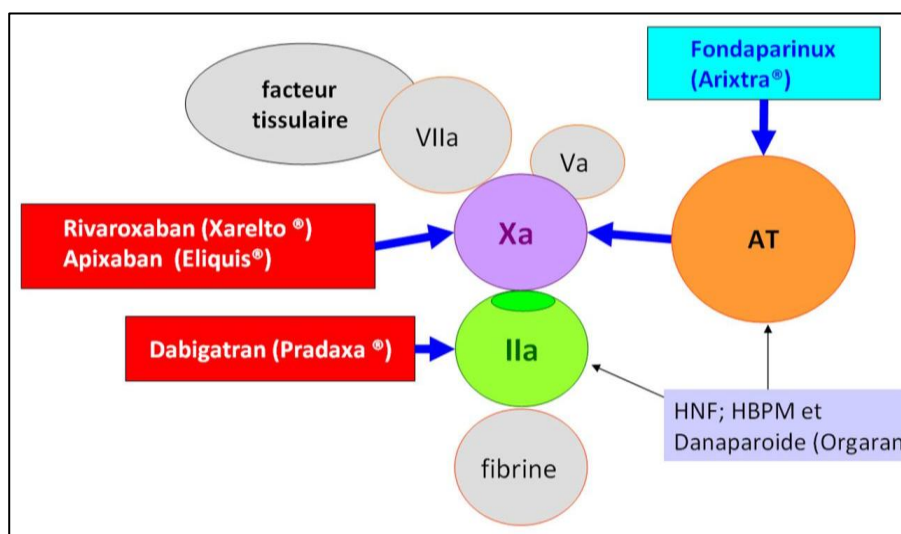


Figure 5 : Schéma des principaux facteurs de la cascade de coagulation et des cibles des grandes classes de médicaments anticoagulants utilisables par voie injectable et voie orale.

III : LES ANTIVITAMINES K (AVK).

1 : Définition

La vitamine K est une vitamine essentielle au processus de coagulation, un traitement antivitamine K (AVK) est donc un médicament qui va s'opposer à l'action de la vitamine K et présenter une activité anticoagulante. Il est utilisé en traitement préventif et curatif. Il présente l'avantage d'être utilisable par voie orale et il est prescrit au minimum quelques semaines, quelquefois plusieurs mois en cas de phlébites et dans certains cas au long cours comme dans l'arythmie. Un traitement AVK n'est jamais utilisé en situation d'urgence car son délai d'action est trop long. De plus, son activité anticoagulante persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

2 : Molécules disponibles en France en 2017.

En France, 2 familles d'AVK sont disponibles [12] :

A : Les dérivés de l'indanedione : PREVISCAN* 20 mg (fluindione).

B : Les coumariniques: SINTROM* 4mg ; MINI-SINTROM*1mg (acénocoumarol).

: COUMADINE* 2mg et 5mg (warfarine).

En France 80%, des patients sous AVK sont sous PREVISCAN*. Cette molécule n'est pas disponible dans tous les pays, ce qui nécessite que lors d'un voyage, le patient ne doit pas oublier de prendre son traitement dans ses bagages. Ailleurs, dans le monde, c'est la warfarine qui est le traitement AVK le plus utilisé.

C : Découverte.

Les AVK ont été découverts dans les années 1920 suite à l'observation, d'une maladie intestinale hémorragique survenant chez des veaux qui avaient consommé du trèfle doux avarié dans lequel une moisissure s'était développée [13]. En 1937, Quick observe une diminution du taux de prothrombine chez les animaux atteints de cette maladie hémorragique. Le taux de prothrombine est une mesure d'un temps de coagulation du sang et il est exprimé en pourcentage ou en secondes.

En 1939, Link met en relation la maladie hémorragique des veaux avec la présence de dicoumarol dans le trèfle avarié. Ce dicoumarol était le résultat de la transformation de la coumarine présente naturellement dans le trèfle. En 1940, il synthétise le dicoumarol qui est rapidement testé pour le traitement des thromboses veineuses chez l'homme. Les résultats des premiers essais cliniques sont rendus publics en 1948. D'autre part, des chercheurs Danois constatent que des poulets développent une maladie intestinale hémorragique suite à un régime carencé en vitamine K. Ils font alors le lien entre un déficit en vitamine K et une maladie hémorragique et isolent la vitamine K.

3 : Pharmacocinétique des AVK .

A : Absorption.

L'absorption intestinale des AVK est rapide et complète. Une modulation de l'absorption intestinale de ce traitement entrainera une modulation de la réponse au traitement.

B : Distribution.

Les AVK se lient en grande majorité aux protéines plasmatiques : 90% à 99% des molécules d'AVK sont liées à l'albumine et seule la fraction libre est active et a donc une activité anticoagulante. La forme liée est une forme de stockage et de transport, qui se dissociera pour libérer la molécule sous forme libre selon les besoins. En conséquence les médicaments fortement liés à l'albumine et possédant un site de fixation identique ou proche de celui des AVK déplaceront ces traitements et potentialiseront l'effet anticoagulant des AVK.

C : Métabolisation.

Les AVK sont métabolisés au niveau hépatique par différents cytochromes P450 dont le CYP2C9 pour les dérivés coumariniques. Certains de ces métabolites ont une activité anticoagulante. De plus, pour le cytochrome CYP2C9, jusqu'à 13% de la population présenterait des polymorphismes génétiques qui diminuent l'activité enzymatique et définissent l'existence de « *métaboliseurs lents* » pour les dérivés coumariniques. Chez ces patients, les doses à administrer d'AVK sont plus fiables.

De la même façon, si le patient présente une insuffisance hépatique, il y aura une moins bonne métabolisation du traitement AVK et un risque d'accumulation du traitement AVK et de surdosage. Chez ces patients, les doses à administrer d'AVK doivent être réduites.

D : Elimination.

Pour les AVK, l'élimination se fait soit par voie rénale via un cycle entéro-hépatique (60%), soit par voie biliaire (40%). En général, une adaptation de la posologie des AVK en cas d'insuffisance rénale n'est pas nécessaire.

E : Demi-vie des molécules d'AVK.

L'acénocoumarol a une demi-vie courte de 8 heures ce qui nécessite que ce médicament soit pris 2 fois par jour (Tableau III).

Pour les dérivés à demi-vie « longue » (fluidione et warfarine), la demi-vie est de l'ordre de 30 à 45 heures. Dans ce cas, le médicament est pris une fois par jour, de préférence le soir.

Pour tous ces médicaments, le délai d'action est d'environ 2 jours et l'activité anticoagulante persiste 3 ou 4 jours après l'arrêt du traitement.

Tableau III : Délai et durée d'action et demi-vies des AVK [14].

Produits commercialisés	Produits	Délai d'action	Durée d'action	T _{1/2}
	Dérivés coumariniques			
	Warfarine (COUMADINE®)	2 à 3 jours	5 à 7 jours	Longue (35-45h)
	Acénocoumarol (SINTROM®, MINISINTROM®)	1 à 2 jours	3 à 4 jours	Courte (8h)
Dérivé de l'indane-dione				
	Fluindione (PREVISCAN®)	1 à 2 jours	2 à 3 jours	Longue (31h)

4 : Mécanisme d'action des AVK.

L'utilisation de la lettre K dans « vitamine K » vient du mot allemand désignant la coagulation = Koagulation. La vitamine K est liposoluble et son absorption est liée à la fonction biliaire. Cette vitamine a 2 origines :

- Une origine exogène pour 20% : elle provient alors de l'alimentation. Les aliments les plus riches en vitamine K sont les choux, les brocolis, la laitue et les tomates. Les besoins chez l'homme sont d'environ 1µg/kg/j.
- Une origine endogène pour 80% : Elle provient alors de la flore intestinale qui synthétise de la vitamine K2.

La vitamine K est ensuite stockée dans le foie.

La vitamine K est indispensable à la coagulation du sang, en effet c'est le cofacteur de la Gamma carboxylation hépatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (Figure 6). Ces derniers sont les facteurs II, VII, IX, et X ainsi que les protéines qui inhibent la coagulation : les protéines C et S. La protéine S est le cofacteur de la protéine C activée qui elle-même inactive les facteurs Va et VIIIa.

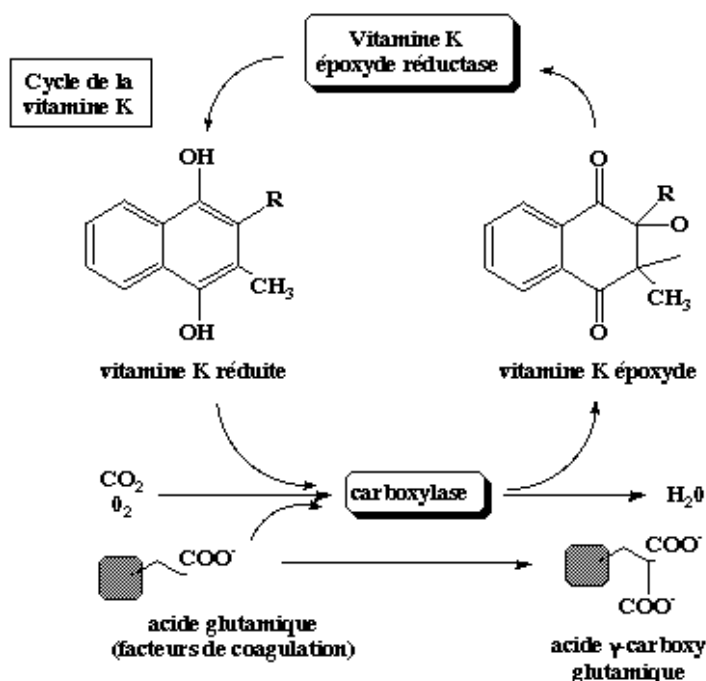


Figure 6 : Cycle d'oxydoréduction de la vitamine K dans l'hépatocyte [15].

Les AVK ont un effet indirect sur la coagulation. Ils interagissent et bloquent le cycle d'oxydoréduction de la vitamine K au niveau des hépatocytes. Pour que les facteurs de la coagulation de synthèse vitamine K dépendante deviennent fonctionnelles, ils doivent subir au niveau de leurs acides glutamiques en position N-terminale une étape de Gammacarboxylation qui leur permettra de se fixer ensuite aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires via la fonction acide carboxylique (COOH) et du calcium (Ca^{2+}). Cette réaction chimique est effectuée par une enzyme, la glutamylcarboxylase et elle nécessite de la vitamine K réduite qui sera oxydée lors de la réaction. Puis la vitamine K oxydée sera réduite par des enzymes de type époxyde réductase et la vitamine K réduite pourra de nouveau être utilisée dans ces réactions.

Les AVK bloquent l'enzyme de réduction de la vitamine K : l'époxyde réductase. Dans ce cas, il n'y a plus assez de molécules de vitamine K réduite disponibles pour la gammacarboxylation des facteurs II, VII, IX, et X. Ces derniers seront alors non fonctionnels pour la coagulation car sans domaine GLA, ils ne peuvent pas se fixer sur les phospholipides membranaires anioniques par l'intermédiaire des ions calcium. Ceci se traduit par un blocage de la cascade de coagulation.

5 : Les indications des traitements AVK.

Les AVK sont prescrits dans différentes indications (Tableau IV).

Tableau IV : Principales indications, durées de traitement et INR cibles des traitements AVK [16].

INDICATION	DUREE DE TRAITEMENT	INR
Thrombose veineuse	3 mois	2 à 3
Embolie pulmonaire	6 mois	2 à 3
1ère récurrence de thrombose	12 mois	2 à 3
Valve cardiaque biologique	3 mois	2 à 3
Post IDM compliqué	1 à 3 mois	2 à 3
Fibrillation auriculaire	À vie	2 à 3
Valvulopathie	À vie	3 à 4,5
Valve cardiaque mécanique	À vie	3 à 4,5

Selon l'indication, la durée du traitement varie ainsi que l'INR (International Normalized Ratio) à cibler, l'INR étant un paramètre biologique qui permet d'évaluer l'activité anticoagulante du traitement AVK. Il sera détaillé dans la partie concernant le suivi du traitement par AVK. Par exemple, pour une thrombose veineuse profonde ou une valve cardiaque biologique, le traitement dure au moins 3 mois et l'INR doit être compris entre 2 et 3 pour que le traitement soit efficace et sans risque.

6 : Les contre-indications des AVK.

Il existe des contre indications absolues à l'utilisation des AVK à savoir [17] :

→ Une hypersensibilité connue au médicament (allergie)

→ Une insuffisance hépatique ou rénale

→ La grossesse

-Entre 6 et 12 semaines d'aménorrhée, il y a un risque tératogène (malformation du fœtus) car les AVK traversent la barrière foeto-placentaire.

-A partir de 36 semaines d'aménorrhée, il y a un risque hémorragique notamment lors de l'accouchement. On utilise dans ce cas les traitements héparinés qui ne passent pas la barrière foeto-placentaire.

-L'allaitement particulièrement avec le PREVISCAN* qui passe dans le lait maternel.

→ L'association avec l'acide acétylsalicylique supérieur ou égal à 3g/jour ou supérieur ou égal à 1g par prise ainsi que l'association avec les anti-inflammatoires.

→ L'association avec le miconazole (antifongique) ou le millepertuis (utilisé pour la dépression légère) qui sont tous les 2 des inhibiteurs des enzymes hépatiques.

→ Un ulcère gastroduodéal évolutif ou des varices œsophagiennes.

→ La survenue d'un accident hémorragique grave et récent.

→ Une hypertension artérielle non contrôlée.

→ Une hémopathie avec ou sans trouble de l'hémostase.

→ Les injections intramusculaires qui exposent à un risque de saignements.

Il y a des situations qui demandent des précautions d'emplois particulières comme :

-La survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) récent.

-Un antécédent d'ulcère.

-Une intervention chirurgicale récente.

En conclusion, l'alimentation, l'absorption du médicament, les fonctions biliaire, rénale et hépatique des patients, les interactions médicamenteuses, l'automédication, les polymorphismes génétiques des cytochromes sont autant de facteurs qui influent sur l'action des médicaments AVK. C'est pourquoi, leurs posologies sont strictement individuelles et adaptées au cas par cas. La même dose d'AVK ne produira pas les mêmes effets chez 2 patients différents. De même, la dose peut varier chez un patient au cours du temps s'il y a des modifications au niveau des facteurs précédemment cités.

7 : Gestion d'un traitement AVK.

A : Instauration du traitement.

Le traitement par AVK se prend tous les jours à la même heure, de préférence le soir. Ceci permet de réaliser un contrôle biologique (INR) le matin et d'avoir les résultats l'après-midi [18]. On peut alors ajuster la dose pour la prise du soir même. Le traitement AVK doit être pris avec un verre d'eau, avant, pendant ou après le repas. Afin d'éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire, il faut conserver les comprimés non utilisés dans leur emballage d'origine et replacer les fractions de comprimés non utilisées immédiatement après leur découpe. La prescription médicale doit être respectée. Le médecin est le seul professionnel de santé qui pourra décider d'une modification de la dose du traitement AVK (en fonction notamment du résultat de l'INR). Les comprimés peuvent se couper en $\frac{1}{2}$ ou $\frac{1}{4}$ de comprimé selon la posologie prescrite. Des « coupes-comprimés » sont disponibles en pharmacie pour faciliter la découpe.

La prise régulière et sans oubli du médicament est déterminante dans l'efficacité du traitement. Il existe plusieurs moyens pour ne pas oublier de prendre le traitement comme les piluliers ou une alarme sur le téléphone.

Il est recommandé que le patient note sur un calendrier ou sur un carnet de suivi que le médicament a été pris, le mieux étant de préparer le traitement avant le repas, de le mettre à proximité du verre et de ranger la boîte ensuite.

La tenue régulière d'un carnet de suivi permet de limiter les oublis de prise du médicament AVK.

B : Les oublis.

*s'ils sont inférieurs à 8 heures : Le patient doit prendre la dose d'AVK oubliée.

*s'ils sont supérieurs à 8 heures : Il est préférable de « sauter la prise » et de prendre la suivante à l'heure habituelle.

Dans les 2 cas, il faut noter ce décalage dans le carnet de suivi et prévenir le médecin traitant.

Il ne faut jamais prendre une double dose pour compenser un oubli.

C : Les conseils.

En résumé, pour les patients sous AVK :

- Ne pas consommer plus d'une portion par jour d'aliment riche en vitamine K :
Choux, brocolis, avocats, navets
- Ne pas consommer d'alcool ou pas plus de 2 verres par jour.
- Prendre le médicament régulièrement, à horaire fixe. En cas d'oubli ou d'erreur de dose, appeler le médecin.
- Ne jamais arrêter ou modifier le traitement sans avoir demandé l'avis du médecin.
- Ne prendre aucun nouveau médicament (même à base de plante) sans l'accord du médecin.
- Respecter les contre-indications absolues.
- Ne jamais introduire, supprimer ou modifier une dose de médicament sans un contrôle biologique de l'INR dans les 8 jours suivants.
- Proscrire les injections intramusculaires.
- Demander l'accord de son médecin avant toute infiltration, extraction dentaire ou encore des soins de pédicure
- Éviter les sports ou activités à risque de blessures et de saignements, comme la boxe, le judo, le ski de piste, la plongée, l'équitation et les gros travaux de jardinage et de bricolage.

8 : Surveillance et suivi du traitement par AVK.

A : Principe.

Les AVK sont une classe de médicament à marge thérapeutique étroite. Un sous-dosage expose au risque de récurrence thromboembolique alors qu'un surdosage accentue le risque hémorragique.

La surveillance biologique régulière d'un traitement AVK est indispensable. Elle permettra d'évaluer l'activité du traitement par AVK et de s'assurer de sa bonne tolérance.

B : Les paramètres mesurés.

→Le temps de Quick (TQ) est un paramètre biologique qui explore l'activité coagulante des facteurs II, V, VII, X et du fibrinogène ; Il exprime le temps mis par le plasma d'un patient pour coaguler. Pour cela on ajoute au plasma du malade un réactif, appelé thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et du calcium pour déclencher la cascade de coagulation. Il existe différentes thromboplastines sur le marché qui ont des sensibilités différentes aux déficits en facteurs de la coagulation, ce qui peut créer un biais pour ces mesures.

→Le taux de prothrombine (TP) correspond à l'expression du temps de Quick en pourcentage. Il s'obtient à partir d'une droite de conversion appelée droite de Thivolle. Le TP permet de réduire les biais liés aux mesures des différents laboratoires, mais il varie en fonction du réactif utilisé.

→L'INR se calcule de la manière suivante [17] :

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{TQ malade}}{\text{TQ Témoin}} \right]^{\text{ISI}}$$

TQ malade = TQ mesuré pour le patient à tester

TQ Témoin = TQ d'un sujet témoin

ISI : Indice de sensibilité de la thromboplastine utilisée par rapport à un Standard International de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) déterminé par le fabricant. Cet indice permet de s'affranchir des différences de sensibilité des différentes thromboplastines sur le marché.

Par définition, l'ISI de la thromboplastine de référence de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) est égal à 1.

L'utilisation de l'INR permet de réduire la variabilité inter-laboratoires car il est indépendant du réactif utilisé.

Donc des INR réalisés dans différents laboratoires sont tout à fait comparables, cependant il est tout de même conseillé d'effectuer si possible les mesures d'INR dans le même laboratoire.

C : L'INR cible.

L'objectif est que l'INR reste au maximum dans la zone thérapeutique préconisée selon l'indication du traitement. Par exemple, en cas de thrombose veineuse ou de fibrillation auriculaire, l'INR doit en général être compris entre 2 et 3. Dans d'autres indications, l'INR doit être plus élevé (entre 3 et 4,5). Dans tous les cas, c'est le médecin qui décide pour chaque patient dans quelle zone l'INR doit se trouver. L'INR physiologique (patient sans traitement AVK) est égal à 1.

A la réception des résultats de contrôle de l'INR, 3 cas de figure sont possibles (figure 7).

1 : L'INR se situe dans la zone cible : Cela signifie que le traitement est correctement équilibré.

2 : L'INR est inférieur à la zone cible : Cela signifie que le traitement est sous-dosé. La dose d'AVK est trop faible. Le patient n'est pas suffisamment anticoagulé. Le risque qu'un évènement thrombotique survienne chez le patient est élevé.

3 : L'INR est au-dessus de la zone cible. Il s'agit d'une situation de surdosage, la dose d'AVK est trop forte cela expose à un risque de saignements.

Dans les 2 derniers cas, lorsque l'INR est en dehors de la zone thérapeutique, le patient doit contacter sans tarder le médecin prescripteur.

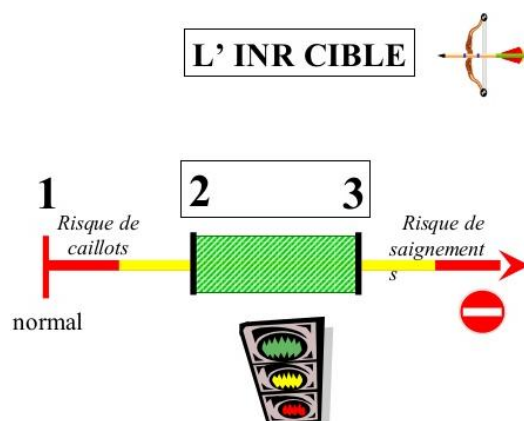


Figure 7 : Schéma récapitulatif de l'interprétation d'un résultat d'INR [19].

D : Fréquence des contrôles.

En début de traitement, de nombreux contrôles d'INR sont nécessaires pour que le médecin définisse la posologie d'AVK la plus adaptée au patient. En effet, une même dose d'AVK ne provoque pas les mêmes effets chez tous les patients [20].

Le premier contrôle de l'INR doit avoir lieu 48 heures après la première prise d'AVK, les contrôles suivants ont lieu tous les 3 à 6 jours, puis lorsque la cible est atteinte, l'INR est réalisé une fois par semaine, puis une fois tous les 15 jours. Lorsque l'INR est équilibré, il doit y avoir, au minimum, un contrôle par mois.

S'il y a un changement de dose d'AVK, il faut systématiquement un nouveau contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le changement puis des contrôles réguliers jusqu'à la stabilisation de l'INR.

Ainsi, le patient devra apprendre qu'il faut contrôler son INR :

- A la date demandée par le médecin.
- Toujours au même laboratoire.

Il faut renforcer le contrôle en cas :

- d'introduction ou d'arrêt d'un médicament associé au traitement AVK
- d'infection (qui entraîne parfois la prescription d'antibiotiques et augmente le risque d'interaction médicamenteuse).
- de déshydratation.
- de troubles digestifs (comme une diarrhée).
- de troubles cognitifs (troubles de la mémoire qui ne favorisent pas une bonne observance).

E : Le carnet de suivi du traitement AVK.

A l'initiation d'un traitement AVK, un carnet d'informations et de suivi [21] doit être remis au patient par le médecin, pharmacien ou le laboratoire d'analyses médicales (Figure 8).

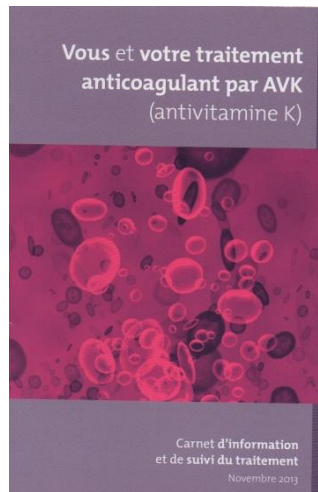


Figure 8 : Carnet d'informations et de suivi du patient sous AVK.

Le médecin peut facilement se procurer ce carnet auprès de la Fédération Française de Cardiologie. Les pharmaciens et les laboratoires peuvent aussi avoir ce carnet auprès du CESPARM (Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française).

Le patient doit lire ce carnet attentivement et le remplir systématiquement. Il est destiné à aider les patients à la prise en charge et à la surveillance du traitement. Il permet de connaître les valeurs de l'INR cible, de disposer des valeurs de l'INR à tout moment et de noter les dosages d'AVK en regard des valeurs d'INR.

Il permet également de mieux informer les professionnels de santé qui suivent les patients. Ce carnet est à présenter à chaque consultation. C'est le premier outil éducatif et tout patient sous AVK doit avoir son carnet avec lui.

A la fin du carnet, le patient trouvera une carte à découper et à insérer dans son portefeuille [21]. Elle indique que le patient prend un traitement anticoagulant par AVK, ce qui sera utile aux équipes médicales si le patient a un accident (Figure 9).

NOM : _____

Médicament AVK prescrit : _____

Mon INR cible est de : _____

En cas d'urgence :

Nom de mon médecin traitant : _____

Tél : _____

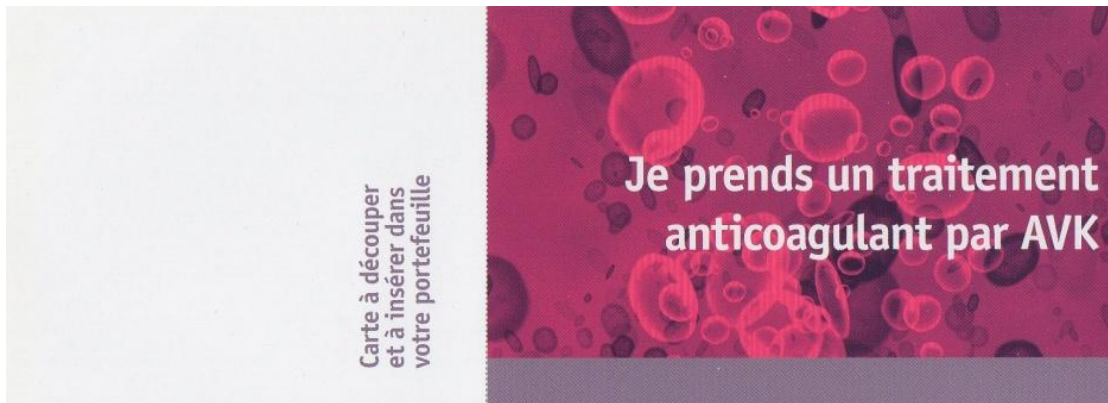



Figure 9 : Carte à destination du patient indiquant qu'il est sous traitement AVK

Ce carnet rappelle les « 7 règles d'or » à respecter dans le cadre de la prise d'un traitement AVK, ainsi que les gestes à ne pas faire. (Figure 10)

LES 7 RÈGLES D'OR À RESPECTER
DANS LE CADRE DE VOTRE
TRAITEMENT PAR AVK

1. Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.
2. N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR, qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.
5. Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément. Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, asperges, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.

CE QUE
VOUS NE DEVEZ PAS FAIRE

1. N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin.
2. Ne prenez jamais un autre médicament, même un médicament disponible sans ordonnance (par exemple, de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires) ou à base de plantes (par exemple, du millepertuis) SANS en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales telles la survenue d'une douleur, d'une crise de rhumatisme ou d'une infection (fièvre, grippe, angine...), qui doivent impérativement amener à consulter un médecin.
3. Ne pratiquez pas de sport violent ou des travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute.

Testez vos connaissances en vous connectant à l'adresse internet suivante:

www.ansm.sante.fr
ou
www.automesure.com

Figures 10 : Les règles d'or et les choses à ne pas faire pour les patients sous AVK [21].

F : Quand faut-il appeler le médecin et quels professionnels de santé faut-il prévenir ?

Le patient doit immédiatement prévenir son médecin traitant :

→ Si l'INR est en dehors de la fourchette acceptable ou s'il y a eu un oubli ou une erreur de prise.

→ S'il y a apparition de saignements, même mineurs (saignement de nez, de gencives, sang dans les crachats, règles trop importantes, yeux rouges, urines rosées, selles noires) ou de signes pouvant évoquer un saignement interne (céphalée, asthénie, ..).

→ Avant de prendre tout nouveau médicament (même à base de plantes).

→ En cas d'infections (fièvre, grippe, angine) ou de diarrhées ou de vomissements

→ En cas de grossesse ou allaitement.

→S'il y a une opération ou un soin dentaire programmé.

→En cas de voyage.

Pour éviter tout risque hémorragique, il faut également que le patient signale systématiquement qu'il prend un traitement AVK au personnel médical et paramédical : médecin, pharmacien, biologiste, chirurgien, dentiste, kinésithérapeute, infirmier, pédicure, sage-femme, anesthésiste.

9 : Les effets indésirables des traitements AVK.

Un traitement par AVK est indispensable mais il doit être suivi avec une grande vigilance car il expose à 2 risques principaux : l'hémorragie et la thrombose.

Dans le cas où le traitement est surdosé, il inhibe de manière excessive la coagulation et le risque hémorragique pour le patient sera très important.

Dans le cas où le dosage du médicament est sousdosé, le traitement ne sera pas suffisamment efficace et le risque est d'ordre thrombotique.

A : Les hémorragies.

C'est la complication la plus fréquente des AVK. Elle est majeure étant donné que 2 à 5% des patients sous AVK y sont confrontés chaque année. En effet, les accidents hémorragiques des AVK sont au premier rang des accidents iatrogènes [1]. Les AVK ont un effet anticoagulant qui est dose-dépendant. Le risque hémorragique est important tout au long du traitement mais il est maximal durant les 3 premiers mois du traitement. Les facteurs déterminants qui favorisent un accident hémorragique sont essentiellement

→L'intensité du traitement : Dès que l'INR est supérieur à 4, il y a un risque majeur d'hémorragie

→L'âge supérieur à 75 ans.

→Les interférences médicamenteuses.

→L'Initiation du traitement

Des signes évocateurs de surdosage de traitement AVK peuvent apparaître chez les patients. Il est important que les patients connaissent ces signes pour réagir rapidement.

Il existe 3 types de signes :

→ Les signes évocateurs : gingivorragies, épistaxis, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement importantes, hématomes sans cause connue.

→ Les signes inquiétants : hématuries, rectorragies (sang dans les selles), hématurie (sang dans les régurgitations), hémoptysie (sang dans les crachats), saignements persistants, méléna (selles noires, témoins de sang digéré). La surveillance de selles sera une compétence à acquérir par le patient,

→ Les signes trompeurs qui évoquent un saignement intérieur non visible : fatigue inhabituelle, essoufflement ou dyspnée anormal, pâleur au niveau du visage, céphalées résistantes, vertiges, malaises.

Dans un premier temps, le patient doit consulter rapidement son médecin traitant. Dans les cas les plus graves, il faut appeler le SAMU ou se rendre aux urgences.

L'antidote des traitements AVK est la vitamine K1 par voie orale ou intraveineuse lente (5 à 10 mg). Cet apport de vitamine K permettra de relancer la synthèse des facteurs de coagulation fonctionnels. Son effet sur la coagulation n'est pas immédiat. On utilise également en cas de surdosage en traitement AVK des concentrés de facteur de la coagulation tels que les concentrés de complexe prothrombinique ou PPSB (facteurs II, VII, IX, X). Les spécialités sont KANOKAD, OCTAPLEX ou CONFIDEX.

B : Que faire en cas de saignements ?

a : Pour les signes évocateurs.

→ Si le patient saigne des gencives (gingivorragies) et que les saignements ne s'arrêtent pas spontanément, il devra comprimer la zone qui saigne à l'aide d'une compresse stérile.

→ Si le patient saigne du nez (épistaxis) ; il devra se moucher pour éliminer les caillots et pencher la tête en avant en pinçant les 2 narines pendant 5 à 10 minutes. Il devra ensuite rapidement consulter son médecin traitant ou si le saignement persiste, se rendre aux urgences ou appeler le SAMU.

→ Si le patient se blesse, il devra comprimer la plaie à l'aide d'une compresse stérile imbibée de désinfectant pendant quelques minutes.

Si la compression n'est pas suffisante, il devra consulter son médecin et si le saignement est abondant, appeler le SAMU.

→ Si la patiente a des saignements abondants d'origine gynécologique (ménométrorragies), elle devra consulter.

Le pharmacien peut conseiller une petite trousse à pharmacie pour le patient sous AVK qui contiendra une éponge hémostatique, des compresses stériles, des coussins ou pansements hémostatiques et un désinfectant.

b : Pour les signes inquiétants.

Si le patient présente du sang dans les urines ou dans les selles ou s'il a des crachats sanglants, il doit consulter rapidement un médecin. S'il s'agit de vomissements sanglants, le patient doit appeler le SAMU.

c : Pour les signes trompeurs.

Si le patient présente des signes traduisant une hémorragie non extériorisée, il doit consulter le médecin dès l'apparition de ces signes.

Pour le cas de surdosage en AVK, en absence de signes hémorragiques, la HAS (Haute Autorité de Santé) a défini en 2008 une conduite à tenir (tableau V).

Tableau V : Recommandations professionnelles de la HAS pour la prise en charge d'un surdosage asymptomatique en AVK [22].

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K 	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Saut d'une prise ▸ Pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Arrêt du traitement ▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Saut d'une prise ▸ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Arrêt du traitement ▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Ces recommandations visent à diminuer la mortalité due aux AVK. La HAS indique qu'il faut privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet et préférer l'hospitalisation s'il y a un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique comme l'âge, les antécédents hémorragiques ou les comorbidités.

L'INR est à contrôler dès le lendemain.

La HAS a aussi établi des recommandations sur la conduite à tenir en cas d'hémorragie grave ou traumatisme sous AVK (figure 11).

La HAS définit des critères de gravité des hémorragies selon :

- L'abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique.
- La localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel par exemple les hémorragies intra-crâniennes, intra-abdominales, digestives ou intra-oculaires.
- L'absence de contrôle par des moyens usuels, par exemple, les épistaxis rebelles.
- La nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.

Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessite une prise en charge hospitalière.

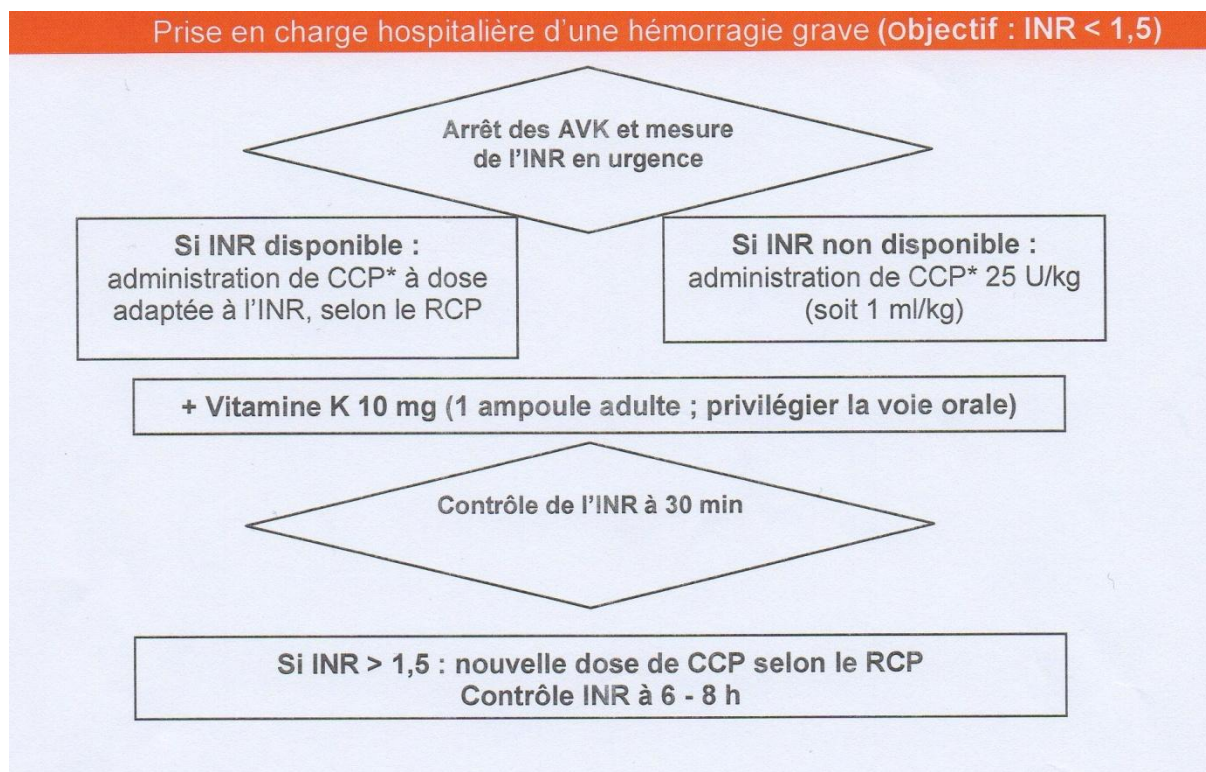


Figure 11 : Recommandations de la HAS pour la prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave sous AVK [22].

C : Autres effets indésirables :

Plus rarement, il peut survenir des manifestations immuno-allergiques [23]. Avec le PREVISCAN*, de telles manifestations imposent son arrêt immédiat et définitif. Le tableau symptomatique dans ce cas peut comprendre de la fièvre, une hyperéosinophilie, un œdème de Quincke, un prurit, un urticaire, une toxidermie ou une atteinte hépatique, rénale ou pulmonaire. La guérison est dans la plupart des cas sans séquelles.

Ces manifestations immuno-allergiques sont encore moins fréquemment occasionnées par les dérivés coumariniques. Avec ces derniers, on observe plutôt des éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) qui sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Enfin on peut très rarement voir une diarrhée avec ou sans stéatorrhées, de rares arthralgies et exceptionnellement des cas de nécrose cutanée.

10 : Les interactions médicamenteuses avec les traitements AVK.

L'interaction médicamenteuse est une situation qui résulte de l'administration concomitante ou successive de 2 ou plusieurs médicaments (ou aliments) chez un même patient et dans laquelle l'une des substances absorbées affecte l'activité thérapeutique d'un ou plusieurs des autres médicaments administrés. Dans certains cas, on peut avoir une augmentation de l'activité du médicament pour une même dose, dans d'autres une réduction voire une abolition de l'efficacité du traitement. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses entre les AVK et les autres médicaments [24].

En effet, de nombreux médicaments modifient l'action des AVK soit en augmentant leur effet, ce qui conduit à un risque hémorragique soit en le diminuant, ce qui expose à un risque de thrombose.

Lorsqu'un patient prend un traitement AVK, il ne doit jamais prendre un autre médicament de sa propre initiative, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou à base de plantes. Il doit toujours demander au préalable l'avis du médecin ou du pharmacien. Par exemple, en cas de douleur ou de fièvre, il ne doit pas prendre de médicament qui contient de l'aspirine ou un anti-inflammatoire car ces médicaments augmentent le risque de saignement sous traitement AVK. Si au cours du traitement AVK, un autre médicament doit être débuté, il est souvent nécessaire d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Les injections par voie intramusculaire, intra-artérielle, et intra-articulaire ainsi que l'acupuncture sont formellement contre indiquées avec un traitement AVK.

Concernant les interactions médicamenteuses, on distingue les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :

-les interactions pharmacocinétiques :

Le tableau VI résume les principales interactions pharmacocinétiques avec les traitements AVK.

Tableau VI : Les interactions pharmacocinétiques avec les traitements AVK [14].

Interactions pharmacocinétiques		
Augmentation de la forme libre	Inhibition du métabolisme	Induction du métabolisme
<ul style="list-style-type: none"> • Phénylbutazone (CI) • Salicylés $\geq 3g/j$ ou $\geq 1g$/prise (CI chez tous les patients) • Salicylés $< 3g/j$ et $\geq 500mg$/prise (CI si ATCD d'ulcère) • Salicylés $< 3g/j$ sans ulcère (AD) • AINS (AD) • Miconazole (CI) • Cotrimoxazole (PE) • Insuffisance rénale et hépatique (due à l'hypoalbuminémie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Miconazole (CI) • Nitro-imidazolés (PE) • Amiodarone (PE) • Cimétidine $> 800mg/j$ (PE) • Disulfiram (PE) 	<ul style="list-style-type: none"> • Millepertuis (CI) • Barbituriques (PE) • Carbamazépine (PE) • Rifampicine (PE) • Griséofulvine (PE)

Légende : (CI) : Contre-Indication ; (AD) : Association Déconseillé ; (PE) : Précaution d'Emploi.

Ce tableau distingue 3 cas de figure pour les interactions pharmacocinétiques :

- L'augmentation de la forme libre du traitement AVK à l'origine d'un surdosage.
- L'inhibition du métabolisme hépatique qui diminuera l'élimination du traitement AVK et pourra entraîner une situation de surdosage.
- L'induction du métabolisme hépatique qui, au contraire, potentialisera la dégradation du traitement AVK et entrainera plutôt une situation de sous dosage.

-Les interactions pharmacodynamiques :

- L'augmentation de l'apport de vitamine K liée à la consommation accrue d'aliments riches en vitamine K qui peut diminuer, voir annuler, l'effet anticoagulant des traitements AVK.
- Les antibiotiques par voie orale qui perturbent la synthèse endogène de la vitamine K par la flore digestive et donc potentialisent ainsi l'effet des AVK.
- La colestyramine, l'huile de paraffine et les laxatifs qui diminuent l'absorption de la vitamine K dépendante des sels biliaires et augmentent l'effet des AVK.
- Les antiagrégants plaquettaires qui augmentent le risque hémorragique.

11 : L'alimentation avec les traitements AVK.

Aucun aliment n'est interdit à un patient sous traitement AVK. Cependant, l'apport du régime alimentaire en vitamines K doit être régulier afin de ne pas perturber l'équilibre du traitement AVK. Une attention toute particulière doit être apportée aux aliments riches en vitamine K (Tableau VII).

Ces aliments peuvent diminuer l'efficacité des AVK en diminuant l'effet anticoagulant, ce qui augmente le risque de thrombose.

Tableau VII: Les aliments pouvant perturber l'action des AVK de par leur teneur en vitamine K [25] :

TABLEAU DES ALIMENTS POUVANT PERTURBER L'ACTION DES ANTICOAGULANTS, S'ILS SONT CONSOMMÉS OCCASIONNELLEMENT		
<p>Aliments riches en vitamine K pouvant diminuer l'effet des AVK et conduire à une diminution de l'INR.</p> <p>Teneur très élevée en vitamine K (100-1000 µg/100g)</p> <ul style="list-style-type: none">+ huile de colza, huile de soja+ brocoli, chou vert, chou de Bruxelles, choucroute+ laitue, cresson, persil+ épinard+ fenouil <p>Teneur élevée en vitamine K (10-100 µg/100g)</p> <ul style="list-style-type: none">+ margarine, huile d'olive+ chou rouge, chou-fleur+ asperge+ concombre avec peau+ poireau+ haricot vert, fève, pois+ poulet avec peau+ foie et abats	<p>Aliments de richesse modérée en vitamine K. Une diminution de l'INR peut s'observer en cas de consommation excessive.</p> <p>Teneur moyenne en vitamine K (1-10 µg/100g)</p> <ul style="list-style-type: none">+ huile de maïs, palme, tournesol+ crème, beurre, fromage+ orge, avoine, son de blé+ pain complet, céréales petit déjeuner+ pomme+ date, figue, raisin+ pêche, prune+ rhubarbe+ myrtille, fraise+ carotte, céleri+ tomate+ aubergine, courgette+ boeuf	<p>Aliments pauvres en vitamine K. Leur consommation ne conduit pas à une perturbation de l'INR.</p> <p>Teneur faible en vitamine K (0.1-1 µg/100g)</p> <ul style="list-style-type: none">+ lait de vache, yaourt+ maïs, pétale de maïs+ pain blanc, farine blanche+ spaghetti, riz complet+ melon, pastèque, mangue+ orange, pomele+ banane, ananas+ cacahuète+ pomme de terre+ champignon+ navet+ concombre sans peau+ poulet sans peau+ oeuf, poisson

De plus, la consommation d'alcool peut modifier l'INR. Il ne faut pas que le patient sous AVK consomme plus de 2 verres par jour.

S'il y a une modification des habitudes alimentaires (par régime ou lors d'un voyage), le patient doit effectuer un contrôle de l'INR dans les jours qui suivent cette modification.

12 : Les activités à risque et les voyages.

Le patient doit aménager son espace de vie pour éviter les coupures et les chutes. Pour cela il faut identifier les dangers du domicile et améliorer l'éclairage des pièces. Si nécessaire, le patient doit porter des lunettes adaptées à sa vue. Il faut également conseiller au patient de privilégier certaines activités comme la marche à pied, la natation, la gymnastique douce et d'éviter tous les sports de contact. Le ski et le VTT sont des sports à risques de blessures importantes. Il faut éviter les loisirs comme le bricolage ou le jardinage ou porter des gants de protection. De plus, les objets tranchants doivent être manipulés avec grandes précautions.

Le rasage électrique doit être privilégié au rasage mécanique.

En cas de voyage, certaines règles sont à respecter :

- Prévoir une quantité suffisante de médicaments pour couvrir la durée du séjour.
- Contrôler l'INR avant le départ.
- Emporter le carnet de suivi, l'ordonnance et la carte de « patient sous AVK »
- Bien connaître la Dénomination Commune Internationale (DCI) de l'AVK

Le patient doit faire attention au décalage horaire, le mieux étant de calquer les prises médicamenteuses sur l'horaire local afin d'éviter les oublis.

13 : En cas de grossesse et d'allaitement.

L'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse [26]. S'il y a un désir de grossesse, le traitement par AVK sera interrompu avant le début de la grossesse, après consultation du médecin.

Le Préviscan est contre indiqué durant l'allaitement, alors qu'avec la Coumadine, le Sintron ou le Minisintron, l'allaitement est possible.

14 : Les relais des AVK avec les héparines et les AOD

A : Héparines vers AVK.

Les AVK ne sont jamais administrés en urgence, ils sont administrés le plus souvent en relais d'un traitement héparinique (Figure 12).

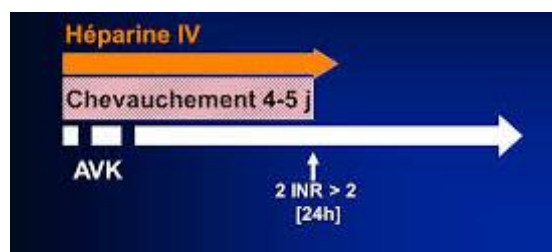


Figure 12 : Le relais héparine-AVK [27].

Le relais d'un traitement par héparine ou HBPM par les AVK nécessite la prise concomitante des 2 traitements pendant au moins 5 jours. L'INR sera contrôlé au troisième jour de prise, puis toutes les 48h. L'héparine sera arrêtée après l'obtention de 2 INR dans la zone cible à 24/48 heures d'intervalle.

B : AVK vers héparines.

Ce cas peut se rencontrer lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée chez le patient (Figure 13) :

- Les AVK devront être arrêtés à J-5.
- Les dosages d'INR seront réalisés à J-3 et J-2.
- Vers J-1 et quand l'INR est inférieur à 2, le traitement hépariné est débuté.
- Après l'intervention à J0, il y a une fenêtre thérapeutique de 12 à 48 heures sans traitement anticoagulant
- A J+2 et J+3 on administre l'AVK plus Héparine et dès que l'INR est supérieur à 2 l'héparine est arrêtée.

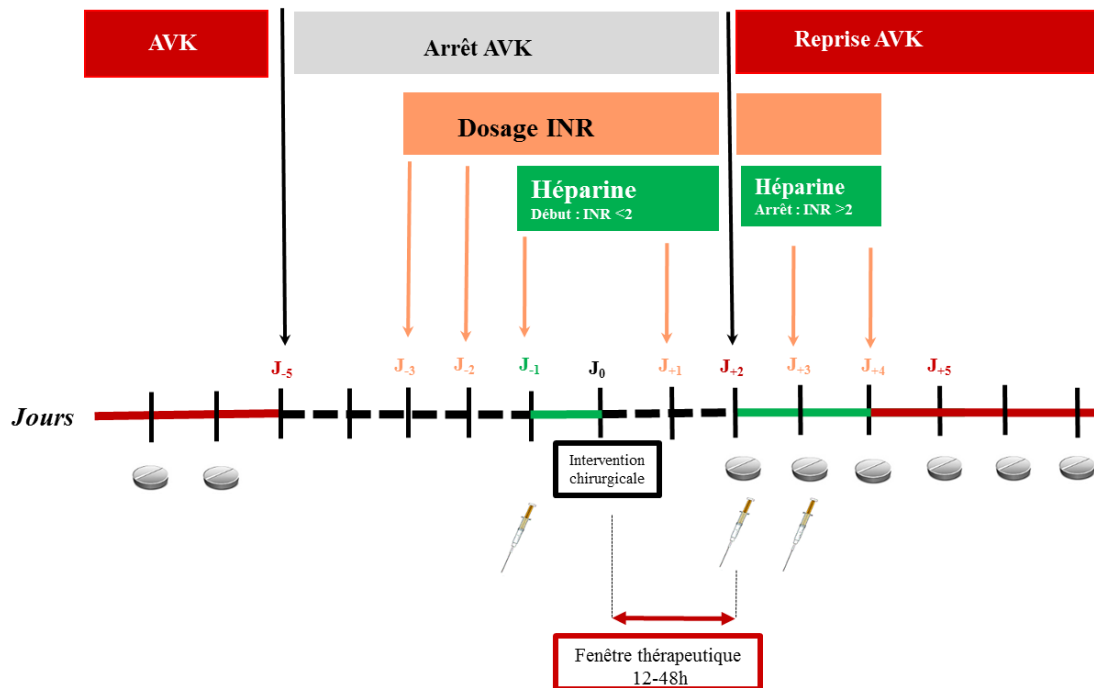


Figure13 : Le relais AVK-héparine lors d'une intervention chirurgicale programmée [28].

IV : LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES.

1 : Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ?

Un entretien pharmaceutique est un rendez-vous d'un patient avec le pharmacien, confidentiel et gratuit qui a pour but d'accompagner les patients dans le cadre de la prise de leur traitement, de partager avec eux les problèmes rencontrés, de les conseiller personnellement et de susciter les bons réflexes, afin de les aider à mieux vivre leur maladie et faciliter leur quotidien.

2 : Pour quels médicaments et à quels patients sont-ils destinés ?

Le pharmacien est un acteur de santé de proximité. Il joue un rôle essentiel pour permettre aux patients de bénéficier de meilleures conditions d'utilisation et de suivi des traitements médicamenteux.

L'éducation thérapeutique s'adresse à toutes les personnes ayant une maladie chronique, quel que soit leur âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie. Elle concerne également l'entourage du patient s'il le souhaite et si le patient souhaite l'impliquer dans la gestion de sa maladie. Les entretiens pharmaceutiques sont des éléments de l'éducation thérapeutique des patients.

Aujourd'hui, en France, 3 classes de médicaments sont concernées par les entretiens pharmaceutiques [29] :

les AVK.

les AOD.

les corticoïdes inhalés dans l'asthme.

Pour les patients sous AVK, seuls les patients majeurs, chroniques sous traitement par AVK pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois sont éligibles à l'accompagnement.

Le patient reçoit à son domicile une invitation non nominative de l'assurance maladie (bulletin d'adhésion) pour participer à un entretien pharmaceutique. Sur rendez-vous, l'entretien se déroule avec un pharmacien (titulaire ou adjoint), dans un espace de confidentialité, pendant environ 20 minutes.

Pour les AOD, les conditions d'intégration des patients dans le dispositif d'accompagnement sont les mêmes que celles définies par les patients sous AVK.

Pour les corticoïdes inhalés dans l'asthme, les patients concernés par cet accompagnement sont :

- Les patients chroniques en initiation ou en reprise de traitement suite à une interruption, plus précisément, les patients qui présentent une ordonnance de corticoïdes inhalés dans le cadre d'un asthme
- Les patients pour lesquels aucun traitement de fond n'a été délivré dans les 4 mois précédant la date de la première dispensation de corticoïdes inhalés, dès lors que l'adhésion au dispositif d'accompagnement intervient à cette même date, ou au plus tard, dans les 60 jours suivant cette première dispensation
- Et surtout les patients dont la durée de traitement prévisible est supérieure ou égale à 6 mois.

Dans les 3 situations, le patient a le choix de participer ou non à ce dispositif. Il peut également choisir le pharmacien en charge de cet accompagnement et en changer à tout moment.

3 : Pourquoi un tel accompagnement pour les patients sous AVK ?

Les AVK qui sont des médicaments à marge thérapeutique étroite constituent le traitement anticoagulant de référence pour de nombreuses pathologies cardiovasculaires. Ce traitement est indispensable mais il nécessite une surveillance renforcée. En effet, il y a un risque thromboembolique en cas de sous dosage et un risque hémorragique élevé en cas de surdosage.

Il y a plus d'un million de patients qui sont traités chaque année par AVK en France. L'âge moyen des patients sous AVK est de 73 ans et 75% des patients sont fidèles à leur pharmacie [30].

Améliorer l'usage des traitements AVK constitue un véritable enjeu de santé publique au vu des chiffres des patients traités chaque année et des effets iatrogènes observés.

Les AVK sont la première cause de iatrogénie en France. En effet plus de 30% des accidents iatrogènes sont dus aux AVK [1]. C'est aussi la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène :

→ On compte 17000 hospitalisations par an pour hémorragies sous AVK. Ce sont des accidents iatrogènes qui sont évitables dans la plupart des cas.

→ Sur les 17000 hospitalisations, on compte entre 4000 et 5000 décès par an liés aux hémorragies survenues suite à un mauvais usage des AVK [12].

Le but de ces entretiens pharmaceutiques est donc de sensibiliser les patients pour un bon usage des AVK afin de réduire le nombre d'hospitalisations. Cet accompagnement demande une véritable coordination entre le pharmacien et le médecin prescripteur.

4 : La création des entretiens pharmaceutiques concernant les AVK.

Les entretiens pharmaceutiques constituent une nouvelle mission pour les pharmaciens d'officine. Conformément à la loi HPST (Hôpital, Patient, Santé, Territoire) de 2009, 2 objectifs principaux en ressortent : la lutte contre la iatrogénie et le suivi des patients sous AVK pour maximiser l'observance.

Les entretiens pharmaceutiques émanent de la Convention Pharmaceutique du 4 Avril 2012 [31]. Cette dernière a été signée entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et les trois syndicats représentants des pharmaciens :

- La fédération des syndicats pharmaceutiques de France.
- L'union des syndicats de pharmaciens d'officine.
- L'union nationale des pharmaciens de France.

Publiée au Journal Officiel du 6 Mai 2012, la convention permet une revalorisation du métier de pharmacien et une progression de ses activités dans le domaine de la santé publique.

Depuis l'adoption de la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine, 11 avenants complètent le texte initial. Les avenants 1, 4 et 8 concernent directement les entretiens pharmaceutiques [32].

L'avenant N°1 à la convention nationale pharmaceutique a fixé les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous traitement chronique par AVK, conformément aux dispositions de l'article 28.1 de la convention nationale.

Cet avenant a été publié au journal officiel du 27 Juin 2013 et est rentré en vigueur le 28 Juin 2013. Le dispositif d'accompagnement des patients chroniques sous AVK a donc débuté à cette date.

L'avenant N°4 à la convention nationale pharmaceutique a fixé les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous traitement asthmatiques, conformément aux dispositions de l'article 28.2 de la convention nationale.

Cet avenant a été publié au journal officiel du 2 Décembre et est rentré en vigueur le 03 Décembre 2014.

L'avenant N°8, publié au journal officiel du 28 Juin 2016, est rentré en vigueur le 29 Juin 2016. Il a permis un certain nombre d'évolutions du dispositif d'accompagnement. Il a notamment fixé les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous AOD conformément aux dispositions de l'article 28.1 de la convention nationale.

La convention nationale stipule que l'accompagnement comprend un entretien à l'initiation du traitement et au moins 2 entretiens par an. En fonction du degré de compréhension de chaque patient, le pharmacien juge du nombre d'entretien nécessaire pour une prise en charge et un suivi optimal.

La réalisation d'un seul entretien est tolérée dans 3 situations :

→ Si l'adhésion a lieu au second semestre de l'année en cours.

→ Si le patient décède.

→ Après la première année, il faut réaliser au moins un entretien et 2 évaluations de l'observance à l'aide d'un questionnaire de l'assurance maladie pour les professionnels de santé.

En effet, l'avenant 8 rend plus souple la règle tenant à la fréquence et au nombre des entretiens par an. Après la première année et pour les années suivantes l'accompagnement pourra être réalisé par un seul entretien annuel s'il y a en parallèle la réalisation d'au moins 2 suivis de l'observance sur l'année de référence.

Pour cela le pharmacien dispose d'un questionnaire avec 6 questions simples (Figure 14)



Questionnaire d'évaluation de l'observance

ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : Date : ... / ... / ... **oui** **non**

- | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 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 ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse positive :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score < = 3

Source : Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

05-2016-studio-graphique-2015195

Figure 14 : Questionnaire d'évaluation de l'observance de l'Assurance Maladie [33].

Les réponses sont oui ou non et une réponse positive vaut 1 point. Si le résultat est égal à 6, l'observance est bonne, on peut envisager un seul entretien par an et 2 suivis de l'observance.

Si le résultat est inférieur à 3 ou égal à 4 ou 5 l'observance est plus faible et le choix d'alléger la fréquence des entretiens est moins pertinent.

Ce questionnaire peut aider certains patients à prendre conscience qu'il est indispensable de maintenir la fréquence des entretiens. Ce questionnaire est à garder par le pharmacien en vue de la rémunération par l'assurance maladie.

Pour résumer : La première année, le pharmacien doit réaliser au moins 2 entretiens par patient. Pour les années suivantes : soit il réalise au moins 2 entretiens, soit un seul accompagné de 2 suivis de l'observance.

→Nouveautés envisagées à partir du 1^{er} janvier 2018 [34] :

Pour la première année, il sera proposé un entretien d'évaluation (tableau VIII et IX) dont les objectifs sont de recueillir les informations générales concernant le patient, d'évaluer l'adhésion du patient à son traitement, et de prévoir les axes d'accompagnement les mieux adaptés.

Tableau VIII : Informations générales recueillies lors de l'entretien d'évaluation :

Entretien d'évaluation :

1.1 Informations générales

1. Poids	
2. Nom de l'AVK prescrit	
3. Nom du prescripteur	
4. Autres médicaments prescrits	
5. Autres médicaments/compléments alimentaires consommés par le patient	
6. Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement AVK (alimentation, difficultés à effectuer les contrôles d'INR, observance,...)	
7. Historique de la prescription des AVK	
8. Difficultés motrices/cognitives/sensorielles	
9. Laboratoire qui mesure habituellement l'INR	
10. Avez-vous un carnet de suivi et une carte AVK ?	

Tableau IX : Notions générales sur le traitement AVK :

Entretien d'évaluation :

1.2 Notions générales sur le traitement AVK

1. Comment vivez-vous globalement votre traitement ?
2. Savez-vous à quoi sert le « nom de la spécialité AVK prescrite » ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3. Savez-vous pourquoi le « nom de la spécialité AVK prescrite » vous a été prescrit ? Si oui, pouvez-vous restituer en termes simples l'indication thérapeutique ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. Savez-vous si ce médicament comporte certains risques ? Si oui, les connaissez-vous ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5. Connaissez-vous la dose prescrite par votre médecin ? si oui, la respectez-vous ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6. Quand prenez-vous ce médicament ? Savez-vous qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7. Oubliez-vous parfois votre traitement ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Savez-vous quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, précisez.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Savez-vous qu'il est important de noter les prises sur votre carnet de suivi ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. En-dehors de votre médecin ou de votre pharmacien, quels autres professionnels de santé rencontrez-vous ?
11. Présentez-vous à ces professionnels de santé la carte « je prends un traitement anticoagulant par AVK » qui vous a été remise ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12. Savez-vous que vous devez tenir informé votre médecin traitant de toute intervention médicale (extraction dentaire, petite chirurgie, etc.) ou changement de votre situation (par exemple survenue d'une grossesse) ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
13. Savez-vous ce qu'est l'INR ? et pourquoi il est important de le mesurer	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Et 2 entretiens thématiques aux choix parmi 4 thématiques :

1 : Surveillance biologique du traitement.

2 : Observance.

3 : Effets du traitement.

4 : Vie quotidienne, alimentation.

Les 2 thématiques seront choisies en fonction de l'entretien d'évaluation et des difficultés majeures rencontrées par le patient. Le détail de chaque thématique figure dans l'annexe 1.

Pour les années suivantes : il sera proposé 2 entretiens thématiques.

5 : L'entretien pharmaceutique.

A : Principe.

L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu, son but est d'aider les patients à acquérir ou maintenir des compétences d'auto-soins pour qu'ils puissent gérer au mieux leur vie avec la maladie et le traitement associé.

L'éducation thérapeutique s'intègre dans la prise en charge du patient à travers la réalisation d'entretien pharmaceutique. Cette démarche éducative se fait en 4 étapes [35] et [36] :

1 : Elaborer un diagnostic éducatif : Il est indispensable à l'identification des besoins et des attentes du patient.

2 : Définir un programme personnalisé pour faire le point avec le patient sur les compétences à acquérir.

3 : Planifier et mettre en œuvre les séances : Sélection du contenu des séances, des méthodes et des techniques d'apprentissage.

4 : Réaliser une évaluation des acquis. Cet élément est indispensable pour évaluer ce que le patient a compris, ce qu'il sait faire, ce qui lui reste à acquérir. Cette évaluation permet d'établir un bilan et de faire le point avec le patient.

Le pharmacien s'engage dans ce cadre à donner des informations aux patients sur les règles de bon usage des AVK, les précautions d'emploi, la posologie, la durée de traitement, les interactions médicamenteuses et les analyses biologiques (INR) indispensables pour le suivi du traitement par AVK.

Le pharmacien, acteur clé de l'éducation thérapeutique des patients sous traitement AVK doit :

→ Ecouter son patient jusqu'au bout et reformuler ses propos pour lui faire comprendre que son message est clair.

→ Rassurer son patient.

→ Soutenir son patient dans les moments difficiles.

→ Se rendre disponible pour que le patient sache qu'il peut compter sur son pharmacien.

Au cours d'un entretien plusieurs étapes se succèdent. Tout d'abord, le pharmacien présente les objectifs et le déroulement de la séance. L'entretien est centré sur le patient, puis le pharmacien prend en compte les connaissances antérieures, les représentations et les croyances du patient. Le pharmacien choisit des techniques pédagogiques en adéquation avec les objectifs de l'entretien.

Enfin le pharmacien évalue la capacité du patient à utiliser les informations transmises lors de l'entretien dans sa vie quotidienne. En fin de séance, le pharmacien sollicite le patient pour réaliser une synthèse. C'est un moyen d'évaluation et d'appropriation par le patient du contenu de l'entretien.

Le pharmacien s'engage à assurer la confidentialité de l'entretien, il doit alors pour cela prévoir dans son officine un espace où il peut recevoir isolément les patients. Cet espace est dit « adapté » s'il permet un dialogue entre le pharmacien et le patient en toute confidentialité.

Le pharmacien ne doit pas mentionner par publicité qu'il perçoit une rémunération de l'assurance maladie pour cet accompagnement, de plus il doit veiller à ce que les services de l'officine ne soient pas perturbés par l'accompagnement des patients.

L'organisation de l'officine doit être prévue à l'avance pour qu'il y ait une continuité de services de l'officine.

B : Déroulement de l'entretien :

a : avant l'entretien.

Les entretiens pharmaceutiques ne s'improvisent pas. C'est pourquoi la préparation de l'entretien est une étape indispensable.

La première étape est le recrutement des patients : Les patients sous AVK reçoivent un courrier de l'assurance maladie qui les informe de la possibilité d'un accompagnement pour leur traitement AVK. Un bulletin d'adhésion non nominatif doit être signé par le patient et le pharmacien.

Les pharmaciens d'officine reçoivent le même courrier d'information ainsi que les bulletins d'adhésion par voie électronique. Le meilleur moment pour aborder le sujet avec les patients est le renouvellement de prescription. Le pharmacien peut alors s'appuyer sur le courrier de l'assurance maladie pour amorcer la conversation.

Le pharmacien peut informer par le biais d'affiches à l'intérieur de la pharmacie qu'il réalise les entretiens pharmaceutiques, un affichage en vitrine est quant à lui formellement interdit.

Dans la rubrique « services » le pharmacien peut, s'il le souhaite mentionner sur son site internet qu'il réalise des entretiens pharmaceutiques pour les patients sous AVK. Seuls les pharmaciens titulaires et adjoints peuvent effectuer les entretiens mais tout le personnel de l'officine peut recruter les patients.

La réalisation de ces entretiens pour les patients sous AVK est une possibilité mais ce n'est pas une obligation ni pour le pharmacien, ni pour les patients. Dans tous les cas, le pharmacien ne pourra pas adapter la posologie de l'AVK car seul le médecin est habilité à le faire.

Pour une prise en charge optimale, le pharmacien doit suivre une formation adaptée à la conduite des entretiens pharmaceutiques. La formation doit porter à la fois sur le plan pharmacologique et humain, c'est-à-dire sur l'attitude à adapter avec le patient. Même si ce n'est pas une obligation, il est préférable que les entretiens soient toujours menés par le même pharmacien pour avoir une relation de confiance avec une seule personne.

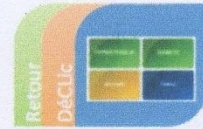
Une fois les patients recrutés et l'équipe formée, il faut organiser l'officine et préparer le lieu de l'entretien. L'entretien dure en moyenne 30 minutes pour le premier et 20 minutes pour le second. S'il le souhaite, le patient peut venir accompagner d'un proche ainsi celui-ci pourra s'assurer de la bonne mise en application des informations reçues lors de l'entretien.

b : Les supports/les outils pour mener les entretiens.

Pour réaliser cet accompagnement, le pharmacien a 2 supports validés par la HAS :

→ Le guide d'accompagnement du patient [37], qui est un référentiel pour le pharmacien. Il fait part des informations à donner sur les traitements, les effets recherchés des médicaments, l'observance. Le pharmacien s'appuie sur ce guide pour ne pas oublier d'éléments essentiels.

→ Une fiche de suivi de l'entretien [38] : support d'échange avec le patient. Cette fiche est à conserver par le pharmacien pour le service du contrôle médical de l'Assurance Maladie en vue de la rémunération. Ce document est élaboré à partir des documents de référence de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). C'est un fil conducteur pour le pharmacien afin de mener au mieux les entretiens. Le pharmacien évalue l'appropriation des informations par le patient et il attribue A : Pour Acquis ; PA : Pour Partiellement Acquis ou NA : Pour Non Acquis (Figure 15).



**ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE AVK
FICHE DE SUIVI PATIENT**

Entretien N°
 Date
 Nom du pharmacien

INFORMATIONS GENERALES CONCERNANT LE PATIENT

Nom Prénom
 Date de naissance N° Immatriculation
 Régime d'affiliation Adresse

poids
 Nom de l'AVK prescrit
 Nom du prescripteur
 Autres médicaments prescrits
 Autres médicaments/produits consommés par le patient
 Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement AVK
 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


1- NOTIONS GENERALES SUR LE TRAITEMENT AVK


PRINCIPES DU TRAITEMENT

- 1 - Le patient sait-il à quoi sert « nom de la spécialité AVK prescrite »?
- 2 - Le patient sait-il pourquoi « nom de la spécialité AVK prescrite » lui a été prescrit ?
 Si oui, dans quelle situation ?
- 3 - Le patient sait-il si ce médicament comporte certains risques ? Si oui, le patient les connaît-il ?
- 4 - Le patient connaît-il la dose qu'a prescrite son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?
- 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 ?
- 6 - Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, explicitez.
- 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 ?


SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT


- 8 - Le patient connaît-il la valeur de son INR cible ? Si oui, quelle est-elle ?
- 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.
- 10 - A quelle période de la journée le patient fait-il faire sa prise de sang pour le dosage de l'INR ?

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 la transmettre à son médecin ? 


12 - Observance de la régularité de la réalisation de l'INR. 


SURVEILLANCE DE L'APPARITION DES SIGNES EVOCATEURS D'UNE DOSE TROP ELEVEE


13 - Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un surdosage ?
 - 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 ;
 - signes banals : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes. 


14 - Lui est-il déjà arrivé de ressentir certains de ces signes ? Si oui, qu'a-t-il fait ? 

LES AUTRES MEDICAMENTS


15 - Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ? 


16 - Le patient connaît-il les médicaments qui sont contre-indiqués avec son traitement ? Si oui, peut-il citer 3 médicaments d'usage courant contre-indiqués avec son traitement ? 


17 - Arrive-t-il au patient de prendre de l'aspirine lorsqu'il a des douleurs ? 

18 - Arrive-t-il au patient de prendre d'autres médicaments qu'il a par exemple dans son armoire à pharmacie ? Si oui, lesquels ? 

L'ALIMENTATION


19 - Le patient connaît-il les principaux aliments riches en vitamine K ?
 Peut-il en citer 3 ? 


20 - Le patient connaît-il les règles à suivre en matière d'alimentation ? 

21 - 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 ? 

LES PROFESSIONNELS DE SANTE

22 - En-dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?

23 - Le patient leur présente-t-il la carte « je prends un traitement anticoagulant par AVK » qui lui a été remise ? 

24 - 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) ? 

2- CONCLUSION POUR LE PATIENT

25 - Le patient a-t-il des questions ?

3- CONCLUSION POUR LE PHARMACIEN

26 - Petite synthèse de l'entretien.

27 - Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient.

28 - Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant.


29 - Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant.

30 - Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur.

31 - Prévoir une prise de contact avec le prescripteur.

4- 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.

Switch d'AVK vers NACO 

Date

Figure 15 : La fiche de suivi d'un entretien pharmaceutique aux AVK, trame pour le déroulement de l'entretien [38].

Grâce à cette évaluation, le pharmacien met en évidence les points à retravailler lors de l'entretien suivant.

→ Le carnet d'informations et de suivi du traitement par AVK [21] (développé dans la partie III)7) E) qui est remis au patient par le médecin ou le pharmacien. Il apporte des informations complémentaires au patient. Le pharmacien doit toujours demander au patient s'il a un carnet, et lui en remettre un si ce n'est pas le cas.

→ Suite à l'avenant 8, il y a dans certain cas une évaluation de l'observance grâce à un questionnaire de 6 interrogations conçu par l'Assurance Maladie [33] (Figure 14).

Ces supports sont téléchargeables sur le site de l'Assurance Maladie.

c : Pendant l'entretien.

Le pharmacien ne peut pas aborder tous les points lors du premier entretien, il devra donc adapter et prioriser les informations à transmettre lors du premier entretien. Les précisions et rappels seront faits lors des entretiens suivants.

Le pharmacien, dans un premier temps, recueillera les informations générales concernant le patient. Il s'agit des renseignements administratifs, le nom du prescripteur, le nom de l'AVK prescrit, le poids, les autres médicaments prescrits ou consommés en automédication, les habitudes de la vie [39].

Le pharmacien demandera au patient depuis quand le traitement est instauré, les difficultés rencontrées, le laboratoire qui dose l'INR.

Enfin il demandera au patient comment il vit globalement son traitement et s'il a un carnet de suivi et une carte AVK.

Dans un second temps, le pharmacien transmettra les informations liées au traitement AVK [39] :

→ Sur les principes du traitement :

Le rôle de l'AVK.

La raison de la prescription

La notion de marge thérapeutique étroite.

La posologie prescrite.

Les horaires de prises.

La conduite à tenir en cas d'oubli.

L'observance.

La surveillance.

→ Sur la surveillance biologique du traitement :

INR et INR cible.

Rythme et horaires des contrôles.

→ Sur l'importance de la surveillance de l'apparition de signes de surdosage.

→ Sur les interactions médicamenteuses :

Automédication.

Contre indication dont les injections intramusculaires.

→ Sur l'alimentation :

Aliments riches en vitamines K.

Compléments alimentaires/tisanes

→ Sur la nécessité de signaler à tous les professionnels de santé la prise d'un traitement AVK.

Pour conclure, le pharmacien demandera au patient s'il a des questions à poser et rappeler l'importance de bien remplir le carnet de suivi.

Le patient et le pharmacien feront ensemble une petite synthèse de l'entretien. Le pharmacien jugera des principaux points sur lesquels il faudra revenir lors de l'entretien suivant. Ils conviendront ensemble du nombre et de la fréquence des entretiens suivants ainsi que de la nécessité ou non de prendre contact avec le prescripteur.

Ils prévoient la date du prochain entretien. Le pharmacien effectuera un rappel au patient une semaine avant le rendez-vous pour le confirmer.

Le pharmacien signalera dans la fiche patient que celui-ci a intégré un protocole d'entretiens de suivi et indiquera les dates des différents entretiens.

d : Après l'entretien.

Après chaque entretien, le pharmacien devra télétransmettre son entretien avec la carte vitale du patient à l'Assurance Maladie en vue de sa rémunération [40].

Les documents liés aux entretiens des patients sous AVK doivent être archivés. Le bulletin d'adhésion et la fiche de suivi sont à garder pendant 10 ans. En effet, la caisse primaire d'Assurance Maladie peut à tout moment demander ces pièces justificatives. Si des suivis de l'observance sont effectués, le questionnaire est aussi à archiver.

e : la rémunération du pharmacien.

1 : En 2017.

Si le pharmacien réalise au moins 2 entretiens par patient et par année, il perçoit la somme de 40 euros. Ce forfait est calculé en fin d'année et versé lors du premier trimestre de l'année suivante.

S'il y a un an de passé pour l'accompagnement, le pharmacien pourra toujours réaliser 2 entretiens sur la période de référence, mais il pourra s'il le juge opportun en fonction de chaque patient, effectuer un seul entretien complété de 2 suivis de l'observance. Dans ce cas, la rémunération du pharmacien est de 30 euros [41].

2 : Nouveautés envisagées à partir du 1^{er} janvier 2018.

Pour la première année, un entretien d'évaluation et 2 entretiens thématiques représentent une rémunération de 50 euros pour le pharmacien.

Pour la deuxième année, 2 entretiens thématiques représentent une rémunération de 30 euros pour le pharmacien [34].

V : ENQUETE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE POUR EVALUER LES BENEFICES ET LES DIFFICULTES LIEES AUX ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES CONCERNANT LES TRAITEMENTS AVK.

Au travers d'un questionnaire (figure 16), j'ai réalisé une enquête auprès des pharmaciens d'officine pour évaluer, d'une part les bénéfices obtenus, et d'autre part les difficultés rencontrées suite à la mise en œuvre de ces entretiens pharmaceutiques.

Vingt pharmaciens d'officine de la région des Hauts de France ont accepté de répondre aux 20 items de mon questionnaire et de s'exprimer librement sur le sentiment général qu'ils avaient à propos des entretiens pharmaceutiques concernant les AVK.

L'ensemble des résultats obtenus m'ont permis de créer des tableaux synthétiques avec le logiciel Excel (annexe 2) afin d'exploiter plus facilement les données recueillies.

QUESTIONNAIRE DESTINE AUX PHARMACIENS D'OFFICINE SUR LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DESTINES AUX PATIENTS SOUS ANTI-VITAMINES K



ANAIIS GOTTE

6ème Année de pharmacie

Dans le cadre de ma thèse de doctorat en pharmacie, j'effectue une enquête auprès des pharmaciens d'officine pour évaluer les bénéfices et les difficultés liées aux entretiens pharmaceutiques concernant les traitements anti-vitamines K.

Je vous remercie de prendre quelques minutes de votre temps pour répondre à ce questionnaire strictement anonyme.

1) Quel est votre âge ?..... Vous êtes un homme une femme

Vous êtes diplômé en Pharmacie depuis ans.

2) La pharmacie où vous exercez se trouve en milieu : rural urbain péri-urbain

Combien de personnes y travaillent : dont pharmaciens.

3) Réalisez-vous des entretiens pharmaceutiques au sein de votre officine pour les patients sous anti-vitamine K (AVK) ? oui non

Si oui, depuis quand?

Si non : Pour quelle(s) raison(s)?

- Des patients vous ont-ils sollicités ? si oui, combien ?

4) Effectuez-vous ces entretiens dans une pièce dédiée et confidentielle ? oui non

5) Avez-vous réalisé des travaux d'aménagement dans l'officine pour pouvoir réaliser ces entretiens ? oui non

6) Proposez-vous systématiquement ces entretiens à chacun de vos patients sous AVK ? oui non

7) Avez-vous des refus lors de vos propositions ? oui, dans quelle proportion environ :% non

Si oui, quel est l'argument le plus souvent évoqué ?

8) Concernant les AVK, pour combien de patient(s) avez-vous réalisé ces entretiens ?

9) Est-ce toujours le même professionnel de santé qui effectue les entretiens ? oui non

Si non, combien de personnes au total dans l'officine réalisent ces entretiens ?

10) Un même patient est-il suivi par le même professionnel de santé lors de ses différentes séances ?

oui non

11) Y a-t-il des patients qui arrêtent les séances avant le terme de leur programme ?

Oui, dans quelle proportion environ :% non

Si oui pour quelle(s) raison(s) ?

DESCRIPTION DES RESULTATS :

1 : Age et sexe des pharmaciens interrogés.

Sur l'ensemble des pharmaciens interrogés, le plus jeune à 26 ans et le plus âgé à 61 ans, pour une moyenne d'âge de 42 ans. Ce panel de pharmaciens se compose majoritairement de femmes (65%). Concernant l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie, il a été obtenu au minimum il y a 2 ans et au maximum il y a 36 ans et en moyenne il y a 17 ans.

2 : Le milieu où exercent les pharmaciens interrogés et le personnel de la pharmacie.

Le minimum et le maximum de personnel travaillant au sein d'une officine est respectivement de 3 et 14 personnes. En moyenne, par officine, on trouve 2,5 pharmaciens. La majorité des pharmaciens interrogés travaillent en milieu urbain (60%) (Figure 17).

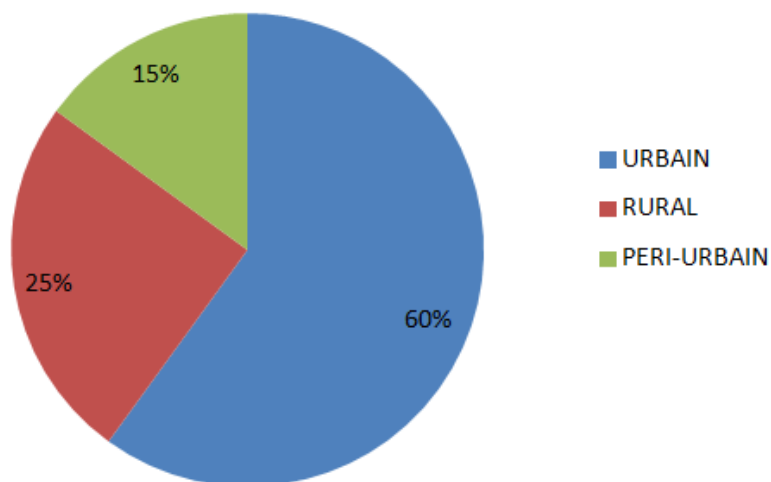


Figure 17 : Représentation des différents milieux où exercent les pharmaciens.

3 : Réalisation des entretiens pharmaceutiques et date de début.

Treize pharmacies sur les 20 interrogées proposent à leurs patients les entretiens pharmaceutiques concernant les AVK.

Il y a donc 35% qui ne les proposent pas, les raisons les plus souvent évoquées sont :

- La reprise d'une officine.
- Le manque de temps et l'absence de règlement.
- Les difficultés de mise en œuvre.
- Les conflits avec les médecins.
- Les patients réticents et les difficultés de les faire revenir pour la seconde séance.

Pour les 65% des pharmacies qui proposent les entretiens, donc 13 :

→ 7 les ont proposés dès 2013.

-Une pharmacie a arrêté mi-2014.

-Une autre a arrêté depuis par « manque d'intérêts des patients ».

→ 1 depuis 2014.

→ 3 depuis 2015.

→ 2 l'on proposé uniquement depuis 2016.

Parmi les pharmaciens qui proposent des entretiens pharmaceutiques, seulement 31% proposent systématiquement les entretiens concernant les AVK pour les patients traités. De plus, 35% des pharmaciens interrogés affirment qu'ils ont été sollicités par des patients sous AVK, ce nombre de patients varie de 1 à 4 patients demandeurs par officine. Il est important de noter qu'une pharmacie en milieu rural se détache des autres car elle a été sollicitée par plus de 20 patients sous AVK.

4 : Les entretiens sont-ils réalisés dans une pièce dédiée et confidentielle ?

Toutes les pharmacies qui réalisent des entretiens pharmaceutiques les effectuent dans une pièce dédiée et confidentielle.

5 : Ont-ils réalisés des travaux d'aménagement dans l'officine ?

Seulement 15% de ces pharmacies ont eu recours à des travaux d'aménagement dans l'officine.

6 : Les pharmaciens ont-ils eu des refus venant des patients et qu'elles sont les raisons le plus souvent évoquées ?

Sur les 13 pharmacies qui proposent les entretiens, toutes ont eu au moins un refus lors qu'elles proposaient un entretien pharmaceutique à un patient sous AVK, ces taux de refus varient de 1 à 95% des patients.

En moyenne le taux de refus est de 42% en tenant compte que l'une des 13 pharmacies ne s'est pas prononcée.

Sur les 7 pharmacies qui ne proposent pas d'entretiens, deux d'entre elles s'expriment en disant qu'elles ont eu des refus estimés à 90 et 95%.

Les raisons du refus les plus fréquentes sont :

- La bonne connaissance du traitement.
- Pas de besoin, pas d'intérêt, INR équilibré.
- « Je vais en parler à mon médecin, c'est son rôle ».
- Pas de temps, manque d'intérêts.
- Déjà évoqué en consultation avec le médecin.

7 : Combien de patients ont-ils participé à ces entretiens ?

→ Pour les 13 pharmacies qui réalisent des entretiens pharmaceutiques, le nombre d'entretien réalisés varie de 3 à 20 avec une majorité d'officines qui ont réalisé 5 entretiens (38%) (Figure18).

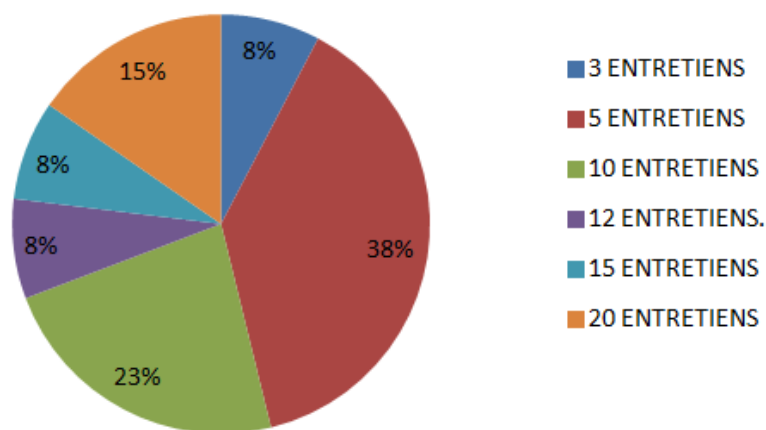


Figure 18 : Représentation de la répartition des officines en fonction du nombre d'entretiens pharmaceutiques réalisés.

8 : Combien de pharmaciens au sein de l'officine réalisent les entretiens ?

Le nombre de pharmaciens en charge des entretiens dans une même officine varie de 1 à 3.

Pour 92% des 13 pharmacies qui proposent les entretiens, le patient est toujours suivi par le même pharmacien lors de ses différentes séances.

9 : Les patients vont-ils toujours jusqu'à la fin de leur programme ? pourquoi ?

Pour 46% des pharmaciens qui proposent des entretiens, les patients vont jusqu'à la fin de leur programme.

En revanche pour 54% des pharmaciens, les patients arrêtent avant le terme des séances. A l'extrême un pharmacien affirme que tous les patients qu'il a eu en entretien pharmaceutique ont arrêté avant la fin du programme.

Les raisons qui justifient cet arrêt prématuré selon les patients sont dans la plupart des cas :

- Les problèmes de temps.
- Le manque d'utilité ou de besoin (« déjà tout dit lors de la première séance »).
- L'oubli du rendez-vous.

10 : Les supports utilisés.

Pour 10 pharmaciens, les supports principalement utilisés sont les documents de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie(CPAM).

Certains utilisent plusieurs supports pour faciliter la compréhension. Ainsi, en complément des documents mis à disposition par la CPAM, on trouve d'autres supports comme :

- Des documents du groupement Pharmactiv.
- Des supports papiers.
- Le logiciel Observia.
- Des cahiers du Moniteur des Pharmaciens.
- Les cours de la faculté.
- Les ordonnances des patients ainsi que le carnet de suivi AVK.
- Le guide de l'Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine(USPO).
- Des fiches obtenues lors de formation liées au développement professionnel continu (DPC).
- Le guide « entretien type » de la faculté de Pharmacie de Lille.
- Des fiches supports des laboratoires qui commercialisent les AVK.

11 : Pour transmettre leurs messages aux patients, les pharmaciens utilisent différents outils.

Les plus utilisés sont :

→ Le carnet d'informations et de suivi d'un traitement AVK.

→ Le site améli.fr (espace professionnel), sur lequel, on peut télécharger de nombreux documents relatifs aux entretiens concernant les AVK comme la fiche de suivi.

→ Les brochures du CESPARM.

Il y a également des outils plus classiques comme des impressions papier qui résument les conseils personnels du pharmacien, et la liste avec les aliments riches en vitamine K.

Enfin, un pharmacien utilise un Ipad qui est un outil appréciable à l'heure actuelle pour éviter de se disperser et se perdre parmi les nombreux outils papier.

12 : Les difficultés de compréhension des patients.

Trois pharmaciens ont rencontré des difficultés de compréhension avec les patients au cours des entretiens pharmaceutiques :

Le premier a dû faire plusieurs entretiens et prendre son temps face à des patients malentendants.

Le second a réalisé un plan de posologie et a utilisé les documents du CESPARM pour mieux se faire comprendre.

Le troisième a rencontré des difficultés de compréhension mais n'a pas eu l'occasion de recommencer un autre entretien.

Tous les autres pharmaciens qui ont réalisé des entretiens pharmaceutiques n'ont pas rencontré de difficultés à se faire comprendre par les patients.

13 : Quel impact ont eu les entretiens sur les effets indésirables graves liés aux AVK selon les pharmaciens interrogés ?

Sur le panel de 20 pharmaciens, seulement 3 n'ont pas répondu à cette question.

Sur les 17 réponses obtenues :

82% des pharmaciens pensent que ces entretiens pharmaceutiques ont permis une baisse des évènements indésirables graves dus aux AVK notamment grâce aux rappels sur les aliments riches en vitamine K et sur la conduite à tenir en cas d'oubli ou de surdosage.

6% disent que la relation pourrait s'établir mais que « les entretiens ne sont pas assez répandus pour être efficace ».

6% ont le sentiment que les entretiens pharmaceutiques ont en partie permis de diminuer les évènements indésirables graves dus aux AVK mais que : « c'est variable selon les patients ».

6% disent qu'ils l'espèrent : « c'est le but » de ces entretiens de diminuer les évènements indésirables graves et que c'est possible « grâce à une meilleure compréhension du traitement ».

14 : Les entretiens et l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement.

Sur le panel de 20 pharmaciens, seulement 3 n'ont pas répondu à cette question.

Sur les 17 réponses obtenues :

76% disent que les entretiens ont permis de renforcer l'observance des patients.

6% ne le pensent pas forcément.

6% pensent que « parfois, pour certain patient, l'observance peut être améliorée »

12% ne pensent pas que les entretiens renforcent l'observance : « les patients gèrent très bien leur traitement ».

15 : Les retours des patients vis-à-vis de ces entretiens.

Quinze pharmaciens ont répondu à cette question dont 2 qui ne réalisent pas d'entretiens pharmaceutiques :

46% n'ont pas eu de retour des patients.

21% ont eu un retour mais ne mentionnent pas l'aspect positif ou négatif.

12% ont eu des retours positifs : « Les patients sont satisfaits ».

7% ont eu un retour positif disant que ces entretiens ont permis une meilleure compréhension de l'INR par le patient.

7% ont eu un retour positif disant que les entretiens sont intéressants.

7% ont eu un retour et conclu que « la moitié des participants sont satisfaits ».

16: La formation à suivre pour mener correctement un entretien pharmaceutique.

Parmi les pharmaciens qui ont effectué des entretiens, tous ont suivi une formation spécifique à l'exception d'un.

17 : Les difficultés rencontrées.

Sur les 16 réponses obtenues :

57% des pharmaciens n'ont pas rencontré de difficultés particulières.

6% ont eu des refus de patients qui se trouvent déjà bien informés.

6% ont eu de difficultés pour convaincre les patients d'assister à un second entretien.

6% ont dû se rendre au domicile des patients pour effectuer les entretiens.

6% ont eu des difficultés à garder les patients concentrés uniquement sur le médicament AVK.

6% ont eu des conflits avec les médecins.

13% ont eu des difficultés à gérer le temps au cours des entretiens pharmaceutiques.

18 : Mise en œuvre des entretiens pour les Anticoagulants Oraux

Directs

Dix-neuf sur les 20 pharmaciens interrogés ont répondu à cette question.

Sur les 19 réponses :

→7 pharmaciens sont favorables à la mise en place des entretiens pour les AOD.

→1 pharmacien n'est pas contre mais il hésite par manque de personnel.

→11 pharmaciens ne sont pas favorables à la mise en place des entretiens pour les AOD.

Les raisons évoquées pour ce refus sont :

- Le manque de temps et de personnel
- Pas assez de demande.
- la rémunération difficile.

19 : Le sentiment général des pharmaciens à propos des entretiens pharmaceutiques aux AVK.

Dix-sept pharmaciens se sont exprimés librement sur les entretiens pharmaceutiques. Ils y voient des aspects positifs comme négatifs.

LES BENEFICES PERCUS POUR LES PATIENTS :

Outil approprié pour l'explication du traitement.

Meilleure compréhension des effets indésirables et des signaux d'alerte suite à un surdosage.

Meilleure observance.

Meilleure considération des aliments riches en vitamine K

Meilleure compréhension de l'importance de la surveillance par l'INR (variation si introduction de nouveaux médicaments.)

Très utiles et bonne idée.

Un seul entretien la seconde année est largement suffisant.

Les entretiens sont bénéfiques pour le patient.

Renforce les liens de confiance entre le patient et le pharmacien.

Améliore l'expertise auprès des patients : « les entretiens font pleinement partis du métier de pharmacien » ; « Développement et valorisation de notre métier ».

Education thérapeutique intéressante.

LES DIFFICULTES RENCONTREES:

Problème de temps (« très chronophage ») pour un suivi suffisant et manque de disponibilité (« l'essentiel et l'indispensable de notre métier consiste à conseiller »).

Les entretiens pharmaceutiques ne sont pas forcément nécessaires (« dans notre officine, on discute avec nos patients de leurs traitements »).

Les entretiens ne sont pas assez répandus pour être efficaces.

La rémunération est inadaptée et inacceptable par rapport au temps réellement consacré à les réaliser (« de ce fait, nous ne faisons plus d'entretiens », « payé au bout de 1 an et demi !!! »).

Les patients ne ramènent pas ou n'utilisent pas leur carnet de suivi.

Les patients préfèrent discuter de leur traitement avec leur médecin.

Mauvaise mise en application et trop de contraintes, les moyens mis à dispositions sont insuffisants.

Manque de motivation des patients pour un second rendez-vous (« pour eux, un seul entretien suffit »).

Beaucoup de difficultés à avoir des rendez-vous honorés.

« les patients ne sont plus sollicités par la caisse de sécurité sociale comme au début ».

Le recrutement est difficile car les conditions de prises en charges sont limitées et défiance des médecins (« un médecin à déchirer le papier devant le patient »).

Idée d'un pharmacien : « il faut réessayer, mais sous silence, juste sous forme d'échanges patient-pharmacien afin de ne pas vexer les médecins ».

Beaucoup de travail pour peu de résultats.

Le fait que ce soit une des nouvelles rémunérations du pharmacien cela est parfois mal perçu par les patients

VI : DISCUSSION.

On peut mettre en évidence des aspects positifs concernant les entretiens pharmaceutiques aux AVK.

L'éducation thérapeutique transmise lors des entretiens est selon les pharmaciens interrogés, appropriée, utile, intéressante et bénéfique pour les patients traités par AVK. Ces mêmes pharmaciens affirment que ces entretiens renforcent les liens de confiance avec leurs patients et que cela permet une valorisation du métier de pharmacien.

Les informations transmises permettent selon eux, une meilleure surveillance du traitement AVK notamment par l'INR ainsi qu'une détection facilitée des effets indésirables et l'acquisition de compétences d'auto-soins pour faire face à d'éventuels signes de surdosage.

Enfin, l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement est bien meilleure selon les pharmaciens qui ont réalisé des entretiens pharmaceutiques. En effet, sur les 17 réponses obtenues sur les 20 pharmaciens interrogés, il y a 76% qui disent que les entretiens ont permis de renforcer l'observance des patients sous AVK.

Ces chiffres sont concordants avec ceux d'une autre enquête réalisée en 2017 par l'USPO et Observia pour laquelle 1284 pharmaciens ont répondu sur la base de données anonymisées de 24238 patients [42].

Les résultats de cette enquête sont significatifs et montrent que les entretiens ont un impact positif sur les patients. Selon l'enquête, l'observance des patients, mesurée par la persistance moyenne aux traitements AVK, est supérieure dans les pharmacies ayant réalisé des entretiens. Rappelons que les patients dont l'observance est inférieure à 80% ont 3 fois plus de risque de récurrence de thrombose veineuse. Grâce à la réalisation des entretiens pharmaceutiques le seuil des 80% de persistance moyenne est dépassé avec une moyenne de 83,42% pour les patients qui ont réalisé plusieurs entretiens contre une moyenne de 79,35% pour les patients qui n'ont pas suivi d'entretiens.

Dans l'enquête que j'ai menée, concernant les retours des patients vis-à-vis des entretiens, en tenant compte du fait que 46% des 15 pharmaciens qui ont répondu à cette question n'ont pas eu de retours et que 21% ne mentionnent pas l'aspect positif ou négatif de ces derniers, il y a 33% des retours qui sont positifs.

La Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a elle aussi évalué le niveau de satisfaction de 289 patients qui ont bénéficié des entretiens pharmaceutiques en 2015. Le retour est très positif puisque les patients attribuent en moyenne une note de 8,7 /10 pour ces entretiens pharmaceutiques.

Malgré ces points positifs, il y a aussi des points négatifs à ces entretiens. Les plus souvent évoqués sont les problèmes de temps, de disponibilités du personnel pharmaceutique mais aussi une rémunération inadaptée et trop tardive.

Selon les pharmaciens interrogés, il y a une défiance des médecins qui se traduit le plus souvent par un échec étant donné que les patients préfèrent parler de leur traitement avec leur médecin. Il y a aussi le fait que les patients ne soient plus sollicités par les caisses de sécurité sociale, ce qui est un frein au recrutement des patients qui ne sont pas motivés et n'honorent pas leur rendez-vous.

Enfin les pharmaciens pensent qu'il y a trop de contraintes, que les entretiens ne sont pas assez répandus pour être efficaces et que les moyens mis en œuvre sont insuffisants.

Selon l'enquête USPO et Observia, les pharmaciens sont favorables à des évolutions concernant les entretiens pharmaceutiques comme :

- ➔ Un autre niveau de rémunération ainsi que d'autres modalités de rémunération plus rapide.
- ➔ La création d'un forfait annuel selon des objectifs d'acquisition pour les patients et non plus en fonction du nombre d'entretien par patient et par année.
- ➔ Une sollicitation des patients par l'Assurance Maladie pour faciliter le recrutement des patients.
- ➔ Des entretiens moins contraignants avec des questionnaires plus souples ainsi que des thèmes différents et ciblés en fonctions des patients.

Voici quelques éléments de réponse à utiliser face aux objections des patients :

- ➔ Si le patient refuse les entretiens, il ne faut pas insister mais proposer d'y réfléchir et d'en reparler lorsqu'il sera disponible. On peut également lui donner un support d'informations.

- ➔ Si le patient dit qu'il ne voit pas ce que l'on va lui dire de plus que son médecin, on peut lui répondre que l'on va prendre le temps de lui réexpliquer son traitement ce que son médecin n'a pas pu approfondir et que celui-ci sera informé des bilans de fin d'entretien.
- ➔ Si le patient est dans l'incapacité de se déplacer, on peut lui proposer de réaliser les entretiens à son domicile et d'y inclure un parent /aidant.
- ➔ Si le patient estime qu'il connaît déjà suffisamment bien son traitement, on peut lui répondre que l'on a conscience qu'il gère bien son traitement habituel mais que le médicament anticoagulant est particulier et qu'il nous semble utile de l'aider et de l'accompagner pour utiliser au mieux ce médicament et éviter les situations de surdosage ainsi que l'aider à gérer son quotidien avec le traitement.

Voyons à présent des éléments de réponse pour faire face aux objections des pharmaciens qui réalisent les entretiens pharmaceutiques :

- ➔ Si le pharmacien évoque un manque de temps pour pouvoir réaliser ces entretiens, on peut lui dire de s'appuyer sur son équipe. En effet, si seuls les pharmaciens peuvent réaliser les entretiens, les préparateurs sont tout à fait autorisés à procéder au recrutement des patients. Il est important également de former l'équipe aux conditions d'éligibilité et aux méthodes de recrutement des patients.
De plus, à l'avenir, les entretiens devraient être plus courts car chaque entretien sera centré sur un seul thème. Il ne sera donc plus nécessaire de répéter l'ensemble du questionnaire sur tous les sujets.
- ➔ Si le pharmacien évoque le manque de rémunération, on peut lui dire que c'est notre monopole de compétences et que cela ouvre d'autres perspectives de services pharmaceutiques rémunérées comme la dispensation à domicile, la gestion de l'armoire à pharmacie ou encore la préparation de semainiers.

→ Si le pharmacien évoque la défiance et l'opposition des médecins, on peut lui répondre que les médecins évoluent et perçoivent mieux ces entretiens.

Il faut informer au préalable les médecins les plus proches que la pharmacie va proposer des entretiens pharmaceutiques aux patients qui le souhaitent. Une fois le contact établi, il faut demander aux médecins comment ils veulent recevoir les informations et les bilans concernant leurs patients. Ainsi, ils comprennent que c'est une véritable coopération entre professionnels de santé pour une prise en charge et un suivi médical optimal de leurs patients.

VII : CONCLUSION.

Les entretiens pharmaceutiques concernant les AVK créés en 2013, ont permis de renforcer l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement AVK.

Grâce à ceux-ci, il y a une meilleure compréhension des effets indésirables et des signaux d'alerte suite à un surdosage. De ce fait, il y a moins de complications et moins de dépenses de santé liées aux AVK.

Ces entretiens renforcent les liens de confiance entre les patients et les pharmaciens et le métier de pharmacien est valoriser grâce à cette nouvelle mission.

Les patients qui ont réalisé des entretiens pharmaceutiques et qui se sont exprimés sont pour beaucoup d'entre eux satisfaits.

Néanmoins, selon les pharmaciens interrogés quelques points sont à revoir pour améliorer ces entretiens comme :

- Optimiser le temps et la formation de l'équipe officinale.
- Adapter et créer d'autres modalités de rémunération.
- Créer une véritable coopération entre les médecins et les pharmaciens afin d'assurer une prise en charge optimale des patients.

ANNEXES

Annexe 1 : Détail des thématiques.

Annexe 2 : Résultats de l'enquête sous forme de tableaux et sentiment général des pharmaciens interrogés.

ANNEXE 1

Entretiens thématiques

1) Surveillance biologique du traitement

1. 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
2. Le patient sait-il que la mesure de l'INR doit être effectuée 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
3. Le patient sait-il pourquoi il doit faire sa prise de sang pour la mesure de l'INR, le matin (transmission au médecin) ?	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> PA	<input type="checkbox"/> NA
4. 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
5. A quelle fréquence le patient réalise-t-il le contrôle de l'INR ?			

Entretiens thématiques

2) Observance

1. Le patient sait-il qu'il est important d'être observant ?

A

PA

NA

Questionnaire d'évaluation de l'observance (Morisky)

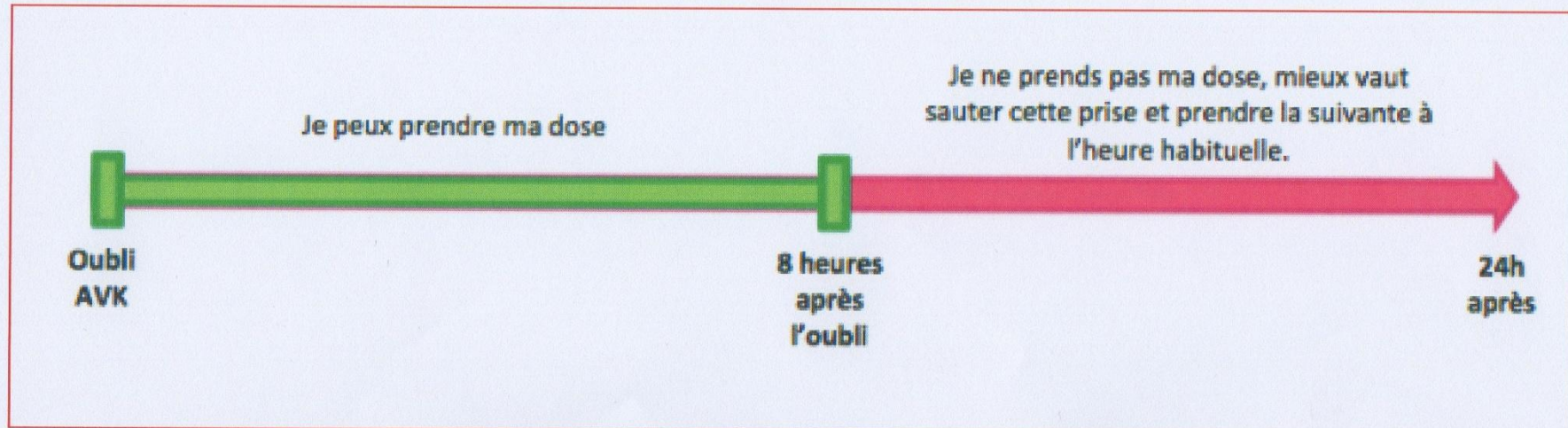
	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Si votre patient répond non à toutes les questions, il est considéré comme un bon observant.
- Si votre patient répond oui une ou deux fois, il est considéré comme non observant mineur.
- Si votre patient répond oui trois fois ou plus, il est considéré comme non observant.

Entretiens thématiques

2) Observance

3. Le patient connaît-il les risques en cas d'oubli ?	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> PA	<input type="checkbox"/> NA
4. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, explicitez	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> PA	<input type="checkbox"/> NA



Entretiens thématiques

3) Effets du traitement

a. Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée

<p>1. Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un surdosage et la conduite à tenir ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - signes plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, épistaxis, saignement persistant ; - signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicable ; - signes banals : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes. 	<p><input type="checkbox"/>A <input type="checkbox"/>PA <input type="checkbox"/>NA</p>
<p>2. 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>

b. Les autres médicaments

<p>3. Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ?</p>	<p><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p>
<p>4. 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 <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p>
<p>5. 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>

Entretiens thématiques

4) Vie quotidienne et alimentation

1. 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
2. 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
3. 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
4. En-dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?	
5. 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
6. 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

CONCLUSION POUR LE PHARMACIEN

	Entretien d'évaluation	Thème surveillance biologique	Thème observance	Thème effets du traitement	Thème vie quotidienne
1. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative					
2. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient					
3. 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	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4. 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	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5. 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	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

ANNEXE 2

CAS	AGE	DIPLOME IL Y A	MILIEU	PERSONNEL	ENTRETIEN AVK ?	PATIENTS DEMANDEURS?
	SEXE				DEPUIS QUAND ?	
					SYSTEMATIQUEMENT ?	
N°1	49 ans	25 ans	Péri- Urbain	7 Dont 3 Pharmaciens	Oui	Oui
	Femme				Depuis 2013	
					Non	
N°2	40 ans	16 ans	Urbain	10 Dont 3 Pharmaciens	Oui	Non
	Femme				Depuis 2013	
					Arrêt mi 2014	
N°3 (Centre- commercial)	48 ans	20 ans	Péri- Urbain	11 Dont 3 Pharmaciens	Non	Non
	Homme				reprise de l'officine il y a un an	
N°4	49 ans	24 ans	Urbain	3 Dont 2 Pharmaciens	Oui	Oui 1 ou 2 suite au courrier de la Sécurité Sociale
	Femme				Depuis le début	
					Depuis le début	
N°5	61 ans	36 ans	Urbain	4 Dont 1,5 Pharmaciens	Non	Non
	Homme				Manque de temps et de règlement	

CAS	AGE	DIPLÔME IL Y A	MILIEU	PERSONNEL	ENTRETIEN AVK?	PATIENTS DEMANDEURS?
	SEXE				DEPUIS QUAND?	
					SYSTEMATIQUEMENT?	
N°6	41 ans	17ans	Urbain	5 Dont 2 Pharmaciens	Oui	Non
	Femme				Depuis Octobre 2013	
					Arrêt car pas d'intérêt des patients	
N°7	28 ans	4 ans	Rural	8 Dont 2 Pharmaciens	Non	Non
	Femme				Manque de temps et reprise de la pharmacie	
N°8	42 ans	17 ans	Rural	3 Dont 2 Pharmaciens	Oui	Oui 4
	Femme				En 2013-2014	
					Pas systématiquement	
N°9	53 ans	27 ans	Urbain	6 Dont 3 Pharmaciens	Oui	Non
	Homme				Depuis 2015	
					Pas systématiquement	

CAS	AGE	DIPLÔME IL Y A	MILIEU	PERSONNEL	ENTRETIEN AVK?	PATIENTS DEMANDEURS?
	SEXE				DEPUIS QUAND?	
					SYSTEMATIQUEMENT?	
N°10	30 ans	4 ans	Rural	8 Dont 3 Pharmaciens	Oui	Oui 2
	Femme				Depuis 2013	
					pas systématiquement	
N°11	38 ans	15 ans	Urbain	14 Dont 4 Pharmaciens	Oui	Non
	Femme				Depuis 2014	
					pas systématiquement	
N°12	35 ans	10 ans	Urbain	7 Dont 3 Pharmaciens	Oui	Oui 20
	Homme				Depuis 2 ans	
					Systématiquement	
N°13	26 ans	2 ans	Urbain	8 Dont 4 Pharmaciens	Non	Non
	Femme				Difficultés de mise en place Conflits avec les médecin et patients réticents	
					Systématiquement en 2013-2014	

CAS	AGE	DIPLÔME IL Y A	MILIEU	PERSONNEL	ENTRETIEN AVK?	PATIENTS DEMANDEURS?
	SEXE				DEPUIS QUAND?	
					SYSTEMATIQUEMENT?	
N°14	48 ans	25 ans	Péri- urbain	4 Dont 2 Pharmaciens	Non	Non
	Femme					
N°15	36 ans	9 ans	Urbain	4 Dont 2 Pharmaciens	Non	Non
	Homme				Difficultés de faire revenir les gens une deuxième fois et de se faire rémunérer	
N°16	Homme	13 ans	Rural	4 Dont 2 Pharmaciens	Oui	Non
					Durant 1an 2016	
					Systematiquement	
N°17	47 ans	18 ans	Urbain	8 Dont 4 Pharmaciens	Oui/Non	Non
	Femme				Au début	
					Pas systématiquement	

CAS	AGE	DIPLÔME IL Y A	MILIEU	PERSONNEL	ENTRETIEN AVK?	PATIENTS DEMANDEURS?
	SEXE				DEPUIS QUAND?	
					SYSTEMATIQUEMENT?	
N°18	49 ans	22 ans	Rural	5	Non Trop pénible Rémunération	Oui 2
	Homme					
N°19	47 ans	23 ans	Urbain	6 Dont 3 Pharmaciens	Oui	Non
	Femme				2 ans Systématiquement	
N°20	30 ans	6 ans	Urbain	8 Dont 2 Pharmaciens	Oui	Oui 1
	Femme				Beaucoup en 2016 puis Arrêt	
					Pas systématiquement	

CAS	PIECE DEDIEE	REFUS?	RAISON DU REFUS	PARTICIPATION?	COMBIEN DE PHARMACIENS LES REALISENT
	AVEC/SANS TRAVAUX?	%			
N°1	Oui	Oui	Traitement supérieur à 7 ans	12	2
	Sans travaux	1%			
N°2	Oui	Oui	Pas besoin	20	3
	Sans travaux	5%			
N°3 (Centre-commercial)
N°4	Oui	Oui	Bonne connaissance du Traitement	2
	Sans travaux		Je vais en parler au médecin		
			pas nécessaire dire de l'infirmière		
N°5	Oui	0
	Sans travaux				

CAS	PIECE DEDIEE	REFUS?	RAISON DU REFUS	PARTICIPATION?	COMBIEN DE PHARMACIENS LES REALISENT
	AVEC/SANS TRAVAUX?	%			
N°6	Oui	Oui	Prise de sang= INR équilibré	10
	Sans travaux	10%			
N°7
N°8	Oui	Oui	Pas de besoin Bonne connaissance du traitement	5	1
	Sans travaux	50%			
N°9	Oui	Oui	"Je connais le traitement depuis le temps "	10	2
	Sans travaux	30%			

CAS	PIECE DEDIEE	REFUS?	RAISON DU REFUS	PARTICIPATION?	COMBIEN DE PHARMACIENS LES REALISENT
	AVEC/SANS TRAVAUX?	%			
N°10	Oui	Oui	Pas le temps et pas d'intérêt	5	1
	Sans travaux	50%			
N°11	Oui	Oui	"Déjà évoqué en consultation avec le médecin"	15	2
	Sans travaux	40%			
N°12	Oui	Oui	Le patient connaît déjà son traitement et il préfère en parler à son médecin	20	2
	Sans travaux	90%			
N°13	Oui	Oui	Manque de temps	En totalité aucun	3
	Sans travaux	90%	Pas d'intérêt si le patient écoute son médecin		
			Refus		

CAS	PIECE DEDIE	REFUS?	RAISON DU REFUS	PARTICIPATION?	COMBIEN DE PHARMACIENS LES REALISENT
	AVEC/SANS TRAVAUX?	%			
N°14
N°15	Oui	Non	3	1
	Sans travaux				
N°16	Oui	Oui	Je connais	10	1
	Sans travaux	60%	Mon médecin m'a expliqué, je fais ma prise de sang régulièrement		
N°17	Oui	Oui	Pas le temps	5	1
	Avec travaux	60%			

CAS	PIECE DEDIE	REFUS?	RAISON DU REFUS	PARTICIPATION?	COMBIEN DE PHARMACIENS LES REALISENT
	AVEC/SANS TRAVAUX?	%			
N°18	Non	Oui	Pas intéressé	0	0
	Sans travaux	95%			
N°19	Oui	Oui	Rôle du médecin	5	3
	Avec travaux	75%			
N°20	Oui	Oui	Pas le temps	5	2
	Sans travaux	30%			

CAS	SUIVI PAR LE MEME PHARMACIEN?	ARRET AVANT TERME	SUPPORTS	OUTILS	DIFFICULTES DE COMPREHENSION?
		CAUSE			SOLUTION
N°1	Oui	Non	Pharmactiv	Ipad+ Support papier	Non
N°2	Oui	Oui	Documents de la sécurité	Carnet d'informations	Non
		50% problème de temps	sociale	et de suivi	
N°3 (Centre- commercial)
N°4	Oui	Oui	1er année Support papier	Papiers à remettre aux patients	Oui patients malentendants
			2 ème année Logiciel Observia		Plusieurs entretiens
N°5

CAS	SUIVI PAR LE MEME PHARMACIEN?	ARRET AVANT TERME	SUPPORTS	OUTILS	DIFFICULTES DE COMPREHENSION?
		CAUSE			SOLUTION
N°6	Oui	Oui	Le questionnaire de la CPAM	Oral et Carnet de suivi	Non
		50% pas d'utilité			
N°7
N°8	Oui	Non	Brochure CPAM Cahier du moniteur Cours FAC Ordonnance patient Guide USPO	Non
		Si le programme comprends deux entretiens			
N°9	Oui	Non	Fiches DPC Formation AVK	Documents espace pro	Non

CAS	SUIVI PAR LE MEME PHARMACIEN?	ARRET AVANT TERME	SUPPORTS	OUTILS	DIFFICULTES DE COMPREHENSION?
		CAUSE			SOLUTION
N°10	Oui	Oui 50% Pas d'autres choses à dire lors d'une nouvelle séance et pas le temps	Entretien type FAC de LILLE	Brochures Cespharm	Oui Plan de posologie doc Cespharm
N°11	Oui	Oui 80% Pas de nécessité exprimé	CPAM	Téléphone Courriers	Non
N°12	Oui	Non	Documentation fournis par la sécurité sociale	Email envoyé au médecin	Non
N°13	Oui	Carnet AVK Flyers ASS MAL Fiches supports du laboratoire	Fiches de suivi ASS MAL Résumé fiches conseils personnels	Oui Pas eu l'occasion de recommencer un entretien

CAS	SUIVI PAR LE MEME PHARMACIEN?	ARRET AVANT TERME	SUPPORTS	OUTILS	DIFFICULTES DE COMPREHENSION?
		CAUSE			SOLUTION
N°14
N°15	Oui	Oui	Observia	Impressions papiers	Non
		100% ne reviennent pas ou oubli leur rendez-vous			
N°16	Oui	Non	Sécurité Sociale	Petites fiches réalisées par le pharmacien	Non
				Listes des aliments riches en vitamines K	
N°17	Oui	Oui	Sécurité Sociale	Sécurité Sociale	Non
		70% Manque de temps			

CAS	SUIVI PAR LE MEME PHARMACIEN?	ARRET AVANT TERME	SUPPORTS	OUTILS	DIFFICULTES DE COMPREHENSION?
		CAUSE			SOLUTION
N°18	Non				
N°19	Oui	Oui Un seul entretien souhaité	CPAM	Brochure Carnet	Non
N°20	Non	Non	Améli	Améli	Non

CAS	BAISSE DES E.I GRAVES	RENFORCE OBSERVANCE	RETOURS PATIENTS	FORMATION SPECIFIQUE	DIFFICULTES RENCONTREES
N°1	Oui	Oui Alimentation	Oui Meilleur compréhension de l'INR	Oui	Non
N°2	Oui	pas forcément	Non	Oui	Problème de temps
N°3 (Centre-commercial)
N°4	Oui Conduite à tenir si oubli ou surdosage et être plus attentif aux signes de Surdosage	Oui	Oui Satisfaction	Oui	Non
N°5	Oui	Non

CAS	BAISSE DES E.I GRAVES	RENFORCE OBSERVANCE	RETOURS PATIENTS	FORMATION SPECIFIQUE	DIFFICULTES RENCONTREES
N°6	Oui	Les patients rencontrés gèrent très bien leurs traitements	Non	Oui	Non
N°7
N°8	Oui	Les entretiens personnalisés marquent plus les esprits que ce qui peut-être dit au comptoir de l'officine	Oui Une soirée à la FAC	Non
N°9	Oui	Oui	Oui Entretiens intéressants	Oui	Non

CAS	BAISSE DES E.I GRAVES	RENFORCE OBSERVANCE	RETOURS PATIENTS	FORMATION SPECIFIQUE	DIFFICULTES RENCONTREES
N°10	Ils le pourraient, mais pas assez répandu pour être Efficaces	Oui	Oui Ils sont positifs	Oui	Non
N°11	En partie variable selon les patients	Oui	Non	Oui	Non
N°12	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui Respect de la durée et ne pas s'étendre sur tous les médicaments
N°13	Oui	parfois oui	Non	Non	Oui Conflits avec les médecins d'où l'abandon pour ce type d'entretiens

CAS	BAISSE DES E.I GRAVES	RENFORCE OBSERVANCE	RETOURS PATIENTS	FORMATION SPECIFIQUE	DIFFICULTES RENCONTREES
N°14	Oui	Oui	Non	Oui	Oui Les patients refusent car ils se trouvent déjà informés
N°15	Oui	Oui	Non	Oui	Oui Le deuxième entretien
N°16	Je l'espère et c'est le but	Oui	Oui	Oui	Oui
	meilleur compréhension du traitement		la moitié des participants sont satisfaits		Visites à domicile
N°17	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui Au début les patients deviennent très bavards

CAS	BAISSE DES E.I GRAVES	RENFORCE OBSERVANCE	RETOURS PATIENTS	FORMATION SPECIFIQUE	DIFFICULTES RENCONTREES
N°18					
N°19	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
N° 20	Oui	Oui	Non	Non	Non
	Rappel oublis et aliments				

CAS	MISE EN PLACE POUR AOD?
N°1	Oui
N°2	Non problème de temps
N°3 (Centre- commercial)
N°4	Oui
N°5	Non Pas de temps

CAS	MISE EN PLACE POUR AOD?
N°6	Non
N°7	Oui Un jour ou l'autre
N°8	Non Manque de temps
N°9	Oui

CAS	MISE EN PLACE POUR AOD?
N°10	Non Pas assez de demande
N°11	Non trop chronophage pas d'excellents retours
N°12	Oui
N°13	Non

CAS	MISE EN PLACE POUR AOD?
N°14	Non
N°15	Non Difficultés De rémunération
N°16	Oui/Non
	Manque de personnel
N°17	Non

CAS	MISE EN PLACE POUR AOD?
N°18	Non Pas dans les conditions actuelles
N°19	Oui
N° 20	Oui

CAS	SENTIMENT GENERAL A PROPOS DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES
N°1	" Outil approprié pour l'explication du traitement et une meilleur compréhension des effets indésirables et signaux d'alerte suite à un surdosage, l'alimentation, la variation de l'INR si on introduit un nouveau médicament."
N°2	"Ils sont très utiles, mais il y a un problème de temps pour la mise en place (préférence pour le faire au comptoir à chaque délivrance), le souci étant que les patients ramènent peu leurs carnets de suivi ou ne les utilisent pas. Ils préfèrent les graphiques chronologiques chez le médecin et la rémunération est inadaptée."
N°3
N°4	"Les aménagements dès fin 2016 étaient nécessaires, un seul entretien la deuxième année est largement suffisant. Les entretiens sont bénéfiques pour le patient et renforce les liens de confiance entre patient et pharmacien. Pour la rémunération ce n'est pas acceptable : 40 euros puis 30 euros la seconde année, payé au bout de 1 an et demi. !!"
N°5	"Mauvaise mise en application et trop de contraintes, de plus l'acte pharmaceutique doit être pris en charge dès son exécution."
N°6
N°7	" Intéressant pour le patient, renforce la confiance vis-à-vis du professionnel de santé, très chronophage et manque de motivation des patients pour un second entretien. "
N°8

CAS	SENTIMENT GENERAL A PROPOS DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES
N°9	" Ils font pleinement partis du métier de pharmacien, améliore l'expertise auprès des patients. Il y a un apport dans la compréhension et l'observance du traitement, mais ils sont très mal rémunérés par rapport au temps réellement consacré à les réaliser. "
N°10	" Ils ne sont pas assez répandus, les patients ne sont pas très ouverts et ne sont plus sollicités par les caisses de sécurité sociale comme au début. De plus ils ne voient pas d'intérêts à refaire autant d'entretien, un seul suffit. Il n'y a pas de dédommagement financier alors que cela était annoncé pour les entretiens effectués en 2013, de ce fait ils ne font plus d'entretiens, car cela demande beaucoup de temps et de disponibilité. "
N°11	" C'est un très bon outil mais pas forcément bien reçu par les patients, manque de temps pour un suivi suffisant. »
N°12	" Recrutement difficile car conditions de prise en charge limitées et défiance des médecins. "
N°13	" Ils sont intéressants mais c'est beaucoup de travail pour se heurter aux médecins (parfois les patients sont intéressés et le médecin traitant refuse donc il y a conflit donc échec). Un médecin a déchiré le papier devant le patient. Si on nous demande des explications : Nous remplissons notre mission en tant que professionnel de santé mais pas sous forme d'entretien pharmaceutique, je pense qu'il faudrait essayer mais sous silence juste sous forme d'échange patient-pharmacien afin de ne pas vexer les médecins."
N°14	" Beaucoup de travail pour peu de résultats. "

CAS	SENTIMENT GENERAL A PROPOS DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES
N°15	" Il y a beaucoup de difficultés à avoir des rendez-vous honorés. Il y peu de rémunération et c'est très difficile. La tarification devrait se faire dès le premier entretien et le paiement devrait être plus rapide."
N°16	"Je considère que l'essentiel et l'indispensable de notre métier consiste à conseiller et a être présent face à notre patientelle. Par manque de temps, il me parait de plus en plus difficile de passer du temps dans mon bureau pour ces entretiens, cela reste une éducation thérapeutique intéressante".
N°17	" Dans notre officine avec mes patients, on discute de leurs traitements, donc ce n'est pas forcément nécessaire de faire ces entretiens."
N°18	" Bonne idée, mais les moyens mis à dispositions sont insuffisants".
N°19	"Le rôle de conseil au comptoir du pharmacien est normal. Le fait de dire aux patients que ça fait partie de nos nouvelles rémunérations est parfois mal perçu ! Que l'on ne soit pas payé en faisant notre conseil au comptoir est normal, c'est notre rôle...."
N°20	"Développement de notre métier ainsi que sa valorisation, problème de temps qu'il fait prendre mais important pour les patients surtout les prochains entretiens pharmaceutiques sur les personnes polymédicamentées."

Bibliographie

1 : Docteur ARCHAMBAULT Pierrick de l'université de Poitiers, Janvier 2017. Actualité des anticoagulants, Consulté sur internet le 04/04/2018.

2 : Cours du professeur DUPONT Annabelle, Faculté de pharmacie de Lille. Physiologie de l'hémostase 2017.

3 : Docteur JP CAMBUS 2002. Physiologie de l'hémostase module cardiovasculaire PCEM II Rangueil. Consulté sur internet le 04/04/2018.

4 : M. TROSSAËRT, DIU de Lyon 2012. Les étapes de l'hémostase primaire. Consulté sur internet le 04/04/2018.

5 : HOFFMAN ET MONROE 2007. A modern view of hemostasis, Three Coagulation. Consulté sur internet le 04/04/2018.

6 : GRAND François, cours PCEM2, Pôle biologique, Laboratoire d'hémostase 2012. La coagulation au sein de l'hémostase. Consulté sur internet le 04/04/2018.

7 : Cours du professeur DUPONT Annabelle, Faculté de pharmacie de Lille. Les héparines 2017.

8 : Docteur SCHIELE François, révision 11/2001, CHU de Besançon. Anti-coagulants : principes et règles d'utilisation des héparines. <http://www.besancon-cardio.org/cours/56-anticoagulants-heparines.php>. Consulté sur internet le 04/04/2018.

9 : WEITZ JI. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997 337 : 688-98.

10 : Affsaps, Modifications des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire, Octobre 2011.

11 : ANSM, Rapport sur les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance, Avril 2014.

12 : Cours du professeur DUPONT Annabelle, Faculté de pharmacie de Lille. Les antivitamines K 2017.

13 : MEYER.G, A la recherche de la molécule idéale, une brève histoire des anticoagulants, Revue des maladies respiratoires, 2011, 28(8) :951-953.

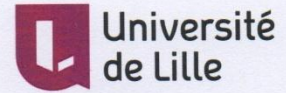
- 14 : BIANCHI Vincent, EL ANBASSI Sarra. Prépa pharma, MEDICAMENTS, Paris, avril 2012. De boeck supérieur.
- 15 : LE BONNIEC Bernard, La cible de la warfarine identifiée, Médecine et sciences, 2004, 20(5) , 512-14.
- 16 : DURIEZ Léonois. Les anticoagulants et autres médicaments de l'hémostase. <http://slideplayer.fr/slide/469528/>. Consulté sur internet le 04/04/2018.
- 17 : Thèse d'exercice en Pharmacie de POUVILLON Muriel, Accompagnement et suivi du patient sous anticoagulant antivitamines K : organisation d'un entretien pharmaceutique. Université de Toulouse III Paul Sabatier, 2014.
- 18 : ANSM, Rapport sur le bon usage des médicaments antivitamines K (AVK). Juillet 2012.
- 19 : Association Nationale des Cardiaques Congénitales, Santé et Médecine. Traitement anticoagulant, https://fr.slideshare.net/ancc_asso/traitement-anticoagulant. Consulté sur internet le 04/04/2018.
- 20: VIDAL Eureka Santé, 20 juin 2017. Comment surveille-t-on le traitement par anticoagulants ? <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/bonusage/anticoagulants.html?pb=surveiller-traitement>. Consulté sur internet le 04/04/2018.
- 21 : ANSM, Vous et votre traitement par AVK (antivitamine K), Février 2013.
- 22 : HAS, Synthèse des recommandations professionnelles, 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, Avril 2008.
- 23 : Affsaps, Notice des AVK, information destinée aux patients. Texte issu des rectificatifs d'AMM de mai 2011-approuvé par la Commission d'AMM du 07/10/2010. Juillet 2011.
- 24 : Affsaps, texte approuvé le 03 juillet 2008 par la commission d'AMM de l'Affsaps, présidé par le Professeur VITTECOQ Daniel. Schéma commun ANTIVITAMINES K (AVK).

- 25 : Docteur BUI Thanh, mars 2017, tiré de Ketterthill : Laboratoire d'analyses médicales. <https://www.ketterthill.lu/fr/espace-patients/documents-utiles.html>. Consulté sur internet le 04/04/2018.
- 26 : Le CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. <https://lecrat.fr/>. Consulté sur internet le 04/04/2018.
- 27 : Professeur FERRARI Emile et Docteur DOYEN Denis, cardiologie CHU Nice, février 2012. Anti-thrombotiques aux urgences. <http://slideplayer.fr/slide/495355/> . Consulté sur internet le 04/04/2018.
- 28 : Société Française de chirurgie orale en collaboration avec la société Française de cardiologie et le groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire, Protocole d'arrêt et de reprise d'un AVK avec un relai héparinique pour une chirurgie à risque hémorragique élevé chez un patient thrombotique élevé, Octobre 2016.
- 29 : CHIHEB Myriam, avril 2017 Pharmagest. Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ? <https://pharmagest.com/entretien-pharmaceutique/>. Consulté sur internet le 04/04/2018.
- 30 : Améli.fr, Avenant n°1 à la Convention Nationale. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous traitement par AVK. Avril 2018.
- 31 : Améli.fr, mars 2017. Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine. <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale>.
- 32: Améli.fr, mars 2018. Avenants <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants>.
- 33 : Améli.fr. Questionnaire d'évaluation de l'observance.
- 34 : USPO. Les principales avancées de l'avenant 11 à la Convention Pharmaceutique signé le 20 juillet 2017. <http://www.uspo.fr/les-principales-avancees-de-lavenant-n11-a-la-convention-pharmaceutique-signé-le-20-juillet-2017/>.
- 35 : Cours de communication du Professeur ODOU Pascal, Faculté de Pharmacie de Lille. Les outils de l'éducation thérapeutique, Décembre 2014.
- 36 : Cours de pharmacologie du Professeur DINE Thierry, Faculté de pharmacie de Lille. Entretien AVK, Octobre 2014.

- 37 : Améli.fr, Guide d'accompagnement des patients sous antivitamines k (AVK). Juillet 2016.
- 38 : Améli.fr. Fiche de suivi patient dans le cadre de l'entretien pharmaceutique antivitamine K-AVK.
- 39 : Société Française de pharmacie clinique, GUILLEMNOT Alain et LEYRISSOUX Catherine. Entretien pharmaceutique AVK.
- 40 : Améli.fr espace Professionnel. Notre méthodologie relative à l'utilisation du téléservice mis en place pour le suivi du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous AVK.
- 41 : USPO. Magazine Officines Avenir N°13 mars 2016. Asthme, AVK, AOD que faut-il retenir des nouveaux avenants ?
- 42 : USPO, mars 2017. Amélioration de l'observance des patients sous AVK grâce aux entretiens pharmaceutiques. <http://www.uspo.fr/amelioration-de-lobservance-des-patients-sous-avk-grace-aux-entretiens-pharmaceutiques/>. Consulté sur internet le 04/04/2018.



Faculté de Pharmacie
de Lille



REÇU
03 MAI 2018
Rég:

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : GOTTE Anis INE : 0901021570X

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 19 | 06 | 2018 à 18 h. 15. Amphithéâtre ou salle : CURIE

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : DUBOIS

Prénom : Annabelle

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : le 04/04/2018

Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : DUBOIS

Prénom : Annabelle

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : le 04/04/2018

Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen
[Signature]
D. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018.

Nom : GOTTE
Prénom : Anaïs

Titre de la thèse :

Entretiens pharmaceutiques pour les antivitamines K : Etat des lieux au travers d'une enquête réalisée auprès de pharmaciens d'officine.

Mots-clés :

Antivitamines k, surdosage, entretiens thérapeutiques, éducation thérapeutique, état des lieux.

Résumé :

Parmi les anticoagulants oraux, les AVK restent les plus utilisés malgré une marge thérapeutique étroite, de nombreux facteurs de variabilité intra- et inter-patients. Ces traitements sont à l'origine d'effets indésirables, le principal étant les hémorragies qui entraînent chaque année en France environ 17 000 hospitalisations et entre 4 000 à 5 000 décès. Les entretiens pharmaceutiques pour les patients sous AVK ont été mis en place en 2013. Leurs objectifs sont d'éduquer les patients en abordant avec eux différents points sur le traitement AVK, sur sa prise au quotidien, sur la gestion des effets indésirables ainsi que la conduite à tenir en cas de surdosage afin d'éviter un certain nombre d'hospitalisations et de décès et d'améliorer l'observance.

Le bilan concernant ces entretiens est plutôt mitigé, en effet après avoir pris en compte l'avis de 20 pharmaciens d'officine, il en découle qu'ils sont utiles, intéressants, bénéfiques pour les patients et qu'ils renforcent l'observance de ces derniers vis-à-vis de leur traitement. Les pharmaciens pensent cependant que les moyens mis en œuvre sont insuffisants et que la rémunération, l'optimisation du temps et la coopération avec les médecins sont les 3 principaux points à améliorer pour obtenir un résultat optimal de ces entretiens pharmaceutiques.

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse : Pr. Annabelle DUPONT, PU-PH en Hématologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

Assesseur(s) :

Dr. Madjid TAGZIRT, MCU en Hématologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

Dr. Isabelle BOURGAIN, Pharmacien, Blendecques