



HAL
open science

Création et évaluation d'outils pour les entretiens pharmaceutiques en officine des patients sous anticoagulants oraux directs

Alice Tranchand

► **To cite this version:**

Alice Tranchand. Création et évaluation d'outils pour les entretiens pharmaceutiques en officine des patients sous anticoagulants oraux directs. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01072735

HAL Id: dumas-01072735

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01072735>

Submitted on 8 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2014

N°

**CREATION ET EVALUATION D'OUTILS POUR LES
ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES EN OFFICINE DES
PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

M^{elle} TRANCHAND Alice

Née le 30 avril 1988, à Echirolles (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 29 septembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Docteur Benoit ALLENET

Directeurs de thèse : Mme le Docteur Béatrice BELLET

Mme le Docteur Bernadette SATGER

Membre du jury : M. le Professeur Gilles PERNOD

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUC	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoît	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	Aude	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013)	Laboratoire HP2(JR)
OUIDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

Professeur Invité

NURISSO	Alessandra	(01/11/13 au 31/12/2013))
----------------	-------------------	---------------------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Monsieur Benoit Allenet,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

A Madame Béatrice Bellet,

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet, pour votre implication, votre aide et votre soutien tout au long de ce travail. Merci de m'avoir consacré de votre temps et pour vos conseils très précieux.

A Madame Bernadette Satger,

Je vous remercie pour votre investissement, vos conseils et votre soutien pendant ce projet. Merci de m'avoir consacré de votre temps et pour vos remarques bienveillantes.

A Monsieur Gilles Pernod,

Je vous remercie pour votre aide lors de l'étude et d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour l'intérêt porté à ce travail.

Aux pharmaciens ayant participés à l'étude

Je vous remercie d'avoir consacré de votre temps pour participer à cette étude, de votre implication et de l'intérêt porté à ce travail.

A Mesdames Balazut et Escalon, ainsi qu'à toute l'équipe de la pharmacie.

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre pharmacie depuis le début de ma formation, de m'avoir appris le métier de pharmacien que j'ai choisi ainsi que pour le soutien apporté pendant ce projet.

A Julien, à mes parents, à ma sœur, à ma famille, à mes amis d'enfance, à mes amis pharma.

Merci d'avoir été à mes côtés durant toutes ces années, pour ces bons moments passés ensemble et de m'avoir soutenue de près ou de loin pendant l'élaboration de ce travail.

Je remercie également toutes les personnes présentes lors de cette soutenance ce 29 septembre 2014.

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION.....	14
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	16
1 Les anticoagulants oraux	16
1.1 Les antivitamines K (AVK).....	16
1.1.1 Etats des lieux.....	16
1.1.2 Mécanisme d'action des AVK utilisés en France	17
1.1.3 Principales caractéristiques des AVK utilisés en France	18
1.1.4 Inconvénients des AVK	18
1.2 Les anticoagulants oraux directs : AOD.....	19
1.2.1 Intérêt des anticoagulants oraux directs	19
1.2.2 Les molécules et leur mécanisme d'action (23).....	21
1.2.3 Pharmacologie des AOD	23
1.2.4 Le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP).....	33
2 Les problématiques des AOD	41
2.1 Le risque iatrogène	41
2.1.1 Définition d'une iatrogénie médicamenteuse :.....	41
2.1.2 Effets indésirables avec les AOD.....	44
2.1.3 Interactions médicamenteuses.....	50
2.2 Observance	56
2.2.1 Définition de l'observance	56
2.2.2 Evaluation de l'observance	58
2.2.3 Observance avec les AOD.....	59

2.3	Pharmacovigilance.....	60
2.3.1	Notification de cas d'effets indésirables	60
2.3.2	Les erreurs et risques d'erreurs avec les AOD (81)	65
2.4	Plan d'action AOD de l'ANSM.....	66
3	Nouvelles missions du pharmacien : les entretiens patients	68
3.1	Evolution des missions du pharmacien d'officine.....	68
3.2	Rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique (83)	69
3.3	Les entretiens patients (84).....	71
	MATERIEL ET METHODE :	75
1	Problématiques et objectifs	75
2	Elaboration des outils	76
2.1	Référentiel : les supports existants	76
2.2	Les outils utilisés pour les entretiens AOD	78
2.2.1	La fiche de suivi patient (cf. annexe 7)	78
2.2.2	Le guide d'accompagnement pour les entretiens des patients sous anticoagulants directs : Pradaxa [®] , Xarelto [®] , Eliquis [®] (cf. annexe 8)	82
2.2.3	Le livret d'information patient et la carte d'anticoagulation.....	84
2.3	Grille d'évaluation des outils.....	86
3	Phase expérimentale : pré-test des outils.....	87
4	Modification des outils.....	91
5	Protocole de l'étude (cf. annexe 10).....	92
5.1	Recrutement des pharmaciens	94
5.3	Moyen de diffusion des outils	95
5.4	Période de l'étude	95
5.5	Modifications des conditions de l'enquête en cours d'étude.....	95
	RESULTATS	97

1	Participation à l'étude.....	97
2	Raisons de non-participation à l'étude	99
3	Résultats de la grille d'évaluation	100
3.1	Les pharmaciens participants à l'étude.....	100
3.2	La fiche de suivi patient.....	102
3.3	Le guide d'accompagnement pour les entretiens pharmaceutiques	105
3.4	La carte d'anticoagulation	108
3.5	La fiche d'information patient.....	109
3.6	Conclusion de l'entretien.....	110
	DISCUSSION	111
1	Intérêt de l'étude.....	111
2	Biais et limites de l'étude	111
3	Le pré-test.....	113
4	Interprétations des résultats.....	114
4.1	Taux de participation	114
4.2	Les non-participations et les non réponses	114
4.3	Analyse des grilles d'évaluation.....	116
4.3.1	La fiche de suivi patient	116
4.3.2	Le guide d'accompagnement	118
4.3.3	Les outils patients.....	120
4.3.4	Conclusion.....	121
4.4	Les points d'améliorations.....	122
	CONCLUSION	125
	BIBLIOGRAPHIE	127
	ANNEXES	136
	RESUME.....	194

LISTE DES ABREVIATIONS

AAS : acide acétylsalicylique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

AOD : Anticoagulants Oraux Directs aussi appelé (NACO : Nouveau Anticoagulants Oraux)

ASC : Aire Sous la Courbe

ASMR : Amélioration du Service Médicale Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

Clcr: Clairance à la créatinine selon Cockcroft

CREPvAL GRANTED: Centre de Référence pour l'Education des Pathologies vasculaires l'arc alpin.

CSP : Code de la Santé Publique

CYP 450: Cytochrome P 450

DDJ: Dose Définie Journalière

ECT: Temps d'écarterine

EI : Effet Indésirable

EIM : Evènement Indésirable Médicamenteux

EM : Erreurs Médicamenteuses

EMA : European Medicines Agency ou Agence Européenne du Médicament

EP : Embolie Pulmonaire

ES : Embolie Systémique

ESC : European Society of Cardiology ou Société Européenne de Cardiologie

ETEV : Evènements Thromboemboliques Veineux

ETP : Education Thérapeutique Patient

FA : Fibrillation Auriculaire

FANV : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire

GEHT: Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose

GIHP: Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM: Héparine Bas Poids Moléculaire

HNF: Héparine Non Fractionnée

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

IGAS : Inspection Générales des Affaires Sociales

INR: International Normalized Ratio

P-gp: Glycoprotéine P

PTG : Prothèse Totale de Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

RCP: Résumé Caractéristique Produit

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

TCA: Temps de Céphaline Activé

TP: Taux de Prothrombine

TQ: Temps de Quick

TT : Temps de Thrombine

TVP: Thromboses Veineuses Profondes

UNPF : Union Nationale des Pharmacies de France.

USPO : Union Syndicale Pharmacien d'Officine

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de doses définies journalières (DDJ) données ANSM (1).....	17
Figure 2: Mécanisme d'action des AVK(9).....	17
Figure 3: Cibles pharmacologiques des anticoagulants (26).....	22
Figure 4: Relation entre les effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables. (52)	42
Figure 5: Répartition des effets indésirables selon le système organes classes (hors décès) pour le Pradaxa®.....	60
Figure 6: Répartition des effets indésirables selon le Système Organe Classe Rivaroxaban ..	63
Figure 7: Répartition des effets indésirables par Système- organe classe de l'apixaban.....	64
Figure 8: Fiche de suivi patient sous AVK proposé par l'assurance-maladie	76
Figure 9: Tableau de synthèse de la fiche de suivi.....	79
Figure 10: Première partie du questionnaire	80
Figure 11: Contenu du guide d'accompagnement de patient sous AOD.....	83
Figure 12: Livret d'information patient : carnet-conseils (92)	85
Figure 13: carte d'anticoagulation orale(93).....	86
Figure 14: Fiches d'information patient en fonction du médicament prescrit et de l'indication	92
Figure 15: carte d'anticoagulant Réseau GRANTED CREPvAL (cf.annexe 7)	92
Figure 16: Schéma de participation à l'étude	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principales caractéristiques des AVK (10).....	18
Tableau 2: Principales caractéristiques pharmacocinétiques du dabigatran étexilate, du rivaroxaban et de l'apixaban(1,26–28)	23
Tableau 3: Equation pour le calcul de la fonction rénale (33)	27
Tableau 4: Impact de l'insuffisance rénale sur la demi-vie du dabigatran (29).....	27
Tableau 5: Tableau récapitulatif des populations particulières	29
Tableau 6: Influence du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban sur les tests de coagulation (38).....	31
Tableau 7: Indication et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs (10,29–31,48)	35
Tableau 8: Situation à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée(29–31,48)....	36
Tableau 9: Les principales contre-indications avec les AOD (29–31).....	37
Tableau 10: Les essais cliniques dans la fibrillation atriale non valvulaire :RELY, ROCKET AF, ARISTOLE (1,24,25,29–31,49–54).....	38
Tableau 11: Les essais cliniques dans le traitement des TVP (24,25,49,50,55–57)	39
Tableau 12: Essais cliniques évaluant les AOD dans la prévention des récurrences sous forme de TVP ou EP (24,25,49,50,57,58)	40
Tableau 13 : Incidence des événements hémorragiques observés dans la prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire :RELY, ROCKET AF, ARISTOLE (1,23–25,28–31,48–53)	46
Tableau 14: Incidence des événements hémorragiques observés dans le traitement des TVP / EP et la prévention de leur récurrences (1,23–25,48,49,55–57)	47
Tableau 15: Les risques non hémorragique avec les AOD (1)	49
Tableau 16: Interactions médicamenteuses communes à tous les AOD (1,72,73)	53

Tableau 17: Interaction propre au Dabigatran (PRADAXA [®]) (1,72,73).....	55
Tableau 18: Interaction propre au Rivaroxaban (Xarelto [®]) et à l'Apixaban (Eliquis [®]) (1,72,73)	55
Tableau 19: Les déterminants de l'adhésion du patient au traitement et leurs impacts (77)	57
Tableau 20: Test d'évaluation de l'observance (adapté du questionnaire du comité français de lutte contre l'hypertension artérielle) (69,70)	58
Tableau 21: Ensemble des cas graves ou médicalement significatifs enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 12/12/08 et le 31/08/13	61
Tableau 22: Cas d'erreur et risques d'erreur avec les AOD notifiés à la pharmacovigilance entre 2005 et le 30/10/2013 (81)	66
Tableau 23 : Grille d'évaluation des outils pour les trois entretiens pharmaceutiques lors du pré-test.....	88
Tableau 24: Commentaires de la grille d'évaluation suite au pré-test.....	89

INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux sont des médicaments indispensables pour la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques. Ils comprennent les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD).

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont disponibles depuis 2009, ils représentent une nouvelle classe d'anticoagulants oraux. A l'instar des antivitamines K (AVK), traitement anticoagulant oral de référence depuis 60 ans, les AOD ont un mécanisme d'action ciblée : inhibiteur de la thrombine (médicament anti-IIa : Pradaxa[®] - dabigatran) ou inhibiteur du facteur X activé (anti-Xa : Xarelto[®] – rivaroxaban et Eliquis[®] – apixaban). Ces AOD, communément appelés NACO (Nouveaux Anticoagulants Oraux) représentent, selon les indications, une alternative aux AVK. (1)

Comme pour tous les anticoagulants, le risque majeur associé à leur utilisation est le risque hémorragique. Cette iatrogénie est liée à leur mode d'action pharmacologique, elle est majorée dans certaines situations : patients âgés, polypathologie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, faible poids corporel, interactions médicamenteuses, gestes à risque hémorragique. (1)

Les AVK présentent eux aussi un risque iatrogène important, environ 5 000 accidents mortels sont liées aux hémorragies sous AVK par an (1).

Afin de diminuer le risque iatrogène, d'améliorer la prise en charge et l'éducation thérapeutique des patients, les instances politiques et réglementaires ont mis en place des projets améliorant le système de santé et impliquant les pharmaciens. Tout d'abord, la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) de 2009 (2) annonce une meilleure coordination entre les professionnels de santé et l'amélioration de la qualité des soins. Le rapport de l'IGAS de 2011(3) propose un nouveau mode de rémunération pour les pharmaciens d'officine et la convention nationale de 2012 expose les évolutions du métier de pharmacien. Les entretiens pharmaceutiques font partie des nouvelles missions et rôles du pharmacien d'officine, depuis la parution au journal officiel de l'arrêté du 23 juin 2013 (4) de l'avenant n°1 à la convention nationale fixant les modalités des entretiens pharmaceutiques pour l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux.

Les pharmaciens d'officines peuvent proposer ces entretiens aux patients sous AVK, ils permettent de faire le bilan des connaissances du patient sur son traitement et de lui apporter les informations complémentaires afin de minimiser les risques iatrogènes.

Le pharmacien s'assure que les points suivants sont connus par le patient : objectif du traitement, le suivi d'INR (International Normalized Ratio), les modalités de prise, les recommandations en cas d'oubli, les points d'attention (automédication, signe de saignement, personne/professionnel à informer). Il évalue l'observance du patient et répond aux interrogations du patient.

Les AOD au même titre que les AVK sont des anticoagulants oraux avec un risque iatrogène élevé, malgré l'absence de suivi biologique (INR). Ils sont très surveillés depuis leur autorisation de mise sur le marché, ils sont également très critiqués fin 2013, du fait de leur nouveauté, de l'absence de suivi biologique et de leur risque hémorragique. Des alertes, des points d'informations et des rapports thématiques sont publiés sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) depuis 2012 afin de rappeler les bonnes conditions d'utilisation et montrer leur légitimité par rapport aux AVK (5).

De plus, les AOD sont de prescription complexe : c'est une classe de médicaments hétérogènes en termes de recommandation d'utilisation et de profil pharmacologique ; ils représentent une pratique d'utilisation nouvelle. Le pharmacien d'officine doit comme pour les AVK informer et accompagner le patient dans son traitement.

L'objectif de ce travail est de développer sur le modèle des AVK, des outils pour les entretiens pharmaceutiques des patients sous AOD afin de proposer aux pharmaciens une aide à la préparation et à la tenue de ces entretiens.

Les outils élaborés ont été expérimentés en officine auprès d'étudiants en stage de 6^{ème} années et de pharmaciens volontaires.

Ce travail s'organise en quatre parties ; à la suite d'une synthèse bibliographique sur les AOD, le risque iatrogène et les entretiens patients, nous exposerons la méthodologie mise en œuvre pour réaliser nos outils et les évaluer. Les résultats de ce travail seront présentés puis discutés.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1 Les anticoagulants oraux

Les anticoagulants agissent à différents niveaux de la cascade de coagulation, empêchant la formation de fibrine insoluble. Ils sont indiqués en prévention et en traitement des maladies thromboemboliques.

Les anti-thrombotiques de références sont les AVK et les héparines (HNF, HBPM). Ils sont utilisés depuis de nombreuses années et ils ont largement prouvé leur efficacité. Nous traiterons uniquement les anticoagulants oraux.

1.1 Les antivitamines K (AVK)

Les anticoagulants oraux conventionnels sont représentés par les antivitamines K, ils agissent en bloquant indirectement la cascade de coagulation.

1.1.1 Etats des lieux

Les antivitamines K (AVK) sont utilisés depuis plus de soixante ans dans le traitement et la prévention de la thrombose. Ils ont prouvé leur efficacité, cependant ils présentent un risque hémorragique élevé. Les AVK sont la première cause d'iatrogénie médicamenteuse grave en France.(6)

Un surdosage peut entraîner un risque hémorragique parfois mortel alors qu'un sous dosage augmente le risque thrombotique. (7)

Lors d'un traitement anticoagulant par AVK, l'adaptation posologique est primordiale afin d'obtenir une efficacité thérapeutique avec un minimum de risque hémorragique. Cela nécessite une surveillance biologique régulière se faisant en fonction du temps de coagulation grâce à l'INR (International Normalized Ratio, ratio entre le Temps de Quick (TQ) ou Taux de Prothrombine (TP) et le Temps de Quick du témoin).

En cas de surdosage ou d'hémorragies, la vitamine K peut être utilisée comme antidote selon les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) en cas de surdosage d'AVK (8)

Entre 2000 et 2013, les ventes d'anticoagulants oraux ont fortement augmenté (195 millions de doses définies journalières (DDJ) en 2000 et 394 millions de DDJ en 2012). Parmi les anticoagulants oraux, les ventes d'AVK ont pratiquement doublé entre 2000 et 2012 (195

millions de DDJ en 2000 et 361 millions de DDJ en 2012) puis elles ont commencé à décroître avec l'arrivée sur le marché français des AOD.

L'évolution de la prévalence d'utilisation des AOD et des AVK est relativement similaire à celle des ventes, avec une diminution des ventes d'AVK à partir de 2012 et une augmentation rapide des AOD à partir de 2011 (1)

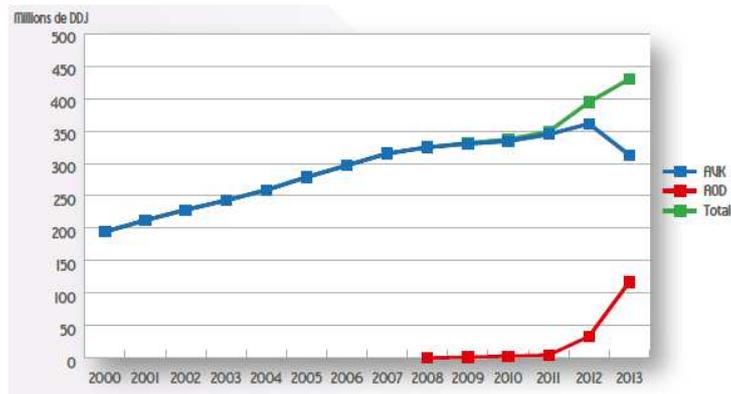


Figure 1: Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de doses définies journalières (DDJ) données ANSM (1)

1.1.2 Mécanisme d'action des AVK utilisés en France

Les AVK inhibent, au niveau des hépatocytes, la dernière étape de la synthèse des quatre facteurs de la coagulation vitamines K dépendants (facteurs II, VII, IX et X). Ils entrent en compétition avec la vitamine K au niveau des sites d'activation de l'époxyde-réductase, ce qui bloque la synthèse de facteur II, VII, IX et X.

Ils n'agissent pas directement sur la cascade de coagulation, mais indirectement sur les facteurs de la coagulation nouvellement synthétisés. Les AVK ont un effet retardé et prolongé.

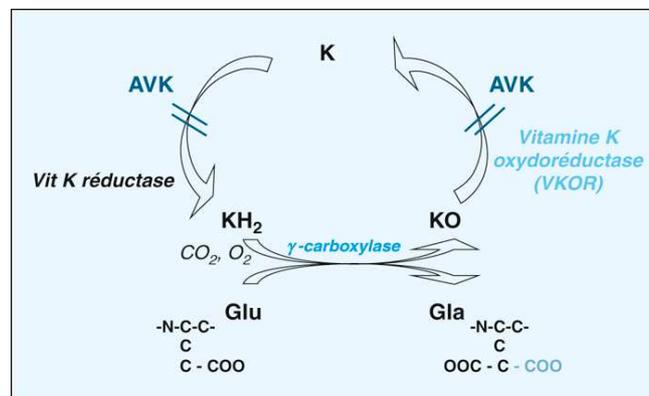


Figure 2: Mécanisme d'action des AVK(9)

1.1.3 Principales caractéristiques des AVK utilisés en France

Les AVK sont divisés selon deux structures chimiques différentes : les dérivés coumariniques (acénocoumarol et warfarine) et les dérivés l'indanedione (fluindione).

Tableau 1: Principales caractéristiques des AVK (10)

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités	Demi-vie $t_{1/2}$ (en heures)	Durée d'action (jours)	Délais d'action (heures)
Dérivés coumariniques	Acénocoumarol	SINTROM [®] 4mg, cp quadrisécable	8	2 - 3	24 - 48
		MINISINTROM [®] 1mg, cp sécable			
	Warfarine	COUMADINE [®] 2 et 5mg cp sécable	35 - 45	3 - 5	36 - 72
Dérivé de l'indanedione	Fluindione	PREVISCAN [®] 20mg cp quadrisécable	31	3 - 4	36 - 72

Les demi-vies des AVK diffèrent de 8 heures à 45 heures, il est préférable d'utiliser des AVK avec une longue durée de vie afin de permettre une bonne couverture tout au long de la journée ainsi qu'une bonne stabilité de l'effet biologique.

L'obtention de l'état d'équilibre nécessite plusieurs jours (environ 5 demi-vies) et l'action anticoagulante persiste plusieurs jours (2 à 4 jours) après l'arrêt du traitement (l'élimination totale s'effectue après 7 demi-vies environ) (10,11).

1.1.4 Inconvénients des AVK

Les antivitamines K sont utiles et efficaces cependant ils présentent de nombreux inconvénients:(12)

- Marge thérapeutique étroite ;
- Grande variabilité de la réponse individuelle en raison de facteurs génétiques et environnementaux ;
- Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires ;
- Méthodes de contrôle biologiques difficiles à standardiser ;

- Le maintien dans la zone thérapeutique nécessite une bonne compréhension du traitement et coopération du patient avec son médecin.

1.2 Les anticoagulants oraux directs : AOD

1.2.1 Intérêt des anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été développés pour pallier aux difficultés rencontrées par les anticoagulants conventionnels, tels que les AVK ou les Héparines. Ils ont été conçus à partir de cibles biologiques basées sur la physiologie et la physiopathologie de l'hémostase. Ces molécules sont apparues depuis 2008 pour le Dabigatran (Pradaxa[®]) et le Rivaroxaban (Xarelto[®]) et 2011 pour l'Apixaban (Eliquis[®]). Elles se différencient par leur mode d'action rapide et leur mode d'administration (par voie orale à posologie fixe), ce sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles d'un facteur de coagulation. Les AOD ont peu ou pas d'interactions avec l'alimentation et beaucoup moins d'interactions médicamenteuses que les AVK. (13)

D'autres AOD sont en cours de développement, l'edoxaban (Lixina[®]) au Japon ou le betrixaban aux Etats-Unis mais ils ne sont pas commercialisés en France pour le moment.

Les AOD ont été développés afin de répondre à un cahier des charges idéal en essayant au maximum de contrer les inconvénients des AVK.

Critères d'un anticoagulant idéal :(14)

- Molécule synthétique dirigée contre une **cible unique** :

Le rivaroxaban et l'apixaban ont une activité anti-IIa alors que le dabigatran a une activité anti-Xa.

- **Demi-vie courte** :

L'effet anticoagulant doit se dissiper rapidement en cas d'arrêt de traitement. Avec les AOD, la demi-vie est de l'ordre de 12h (contre 8 à 45 heures pour les AVK).

Cependant, un oubli de prise peut être d'autant plus gênant avec un médicament à demi-vie courte.

- **Rapidité d'action :**

La molécule doit être efficace en quelques heures, le délai d'action est de l'ordre de 2h.

- **Pharmacologie prévisible :**

Malgré les connaissances sur la pharmacologie des AVK, il y a toujours une variabilité individuelle difficilement prévisible.

Afin de limiter *a priori* la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique les AOD ont été développés. Néanmoins, une accumulation ou une sous-exposition du principe actif ont été identifiées notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique ainsi que chez les patients âgés ou de poids extrême.

- **Pas de surveillance et d'adaptation thérapeutique :**

Cela permet de faciliter la prise en charge thérapeutique, d'avoir une posologie fixe et d'éviter les suivis biologiques réguliers (adaptation posologique et vérification de l'activité anticoagulante). Seule une surveillance clinique est nécessaire avec les AOD.

En cas de complication hémorragique, des protocoles et des stratégies de réversion de l'effet anticoagulant ont été instaurés par le groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) et le groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) (15,16).

- **Une dose fixe :**

La prise médicamenteuse est facilitée et simplifiée.

Une dose unique en 1 à 2 prises par jour sans besoin d'adapter la dose.

- **Interactions médicamenteuses limitées :**

Les AOD ne sont pas dénués d'interaction seulement celles-ci sont moins importantes que celles des AVK.

Les molécules agissant sur la glycoprotéine P (P-gp) et sur le cytochrome P 450 3A4 (CYP 450 3A4) peuvent interagir avec les AOD, toutefois la plupart de ces interactions pharmacocinétiques n'auraient peu ou pas d'implications cliniques.

- Utilisation chez les **patients fragiles**

Ces molécules sont tout de même à surveiller et à adapter en fonction de l'âge, de la fonction rénale (Clairance à la créatinine selon Cockcroft) et du poids de la personne.

- **Antidote**

Il n'existe pas d'antidote pour le moment avec ce traitement, des molécules sont actuellement à l'essai, l'Andexanet-alfa pour les anti-Xa (rivaroxaban, Apixaban)(17,18) et le aDabi-Fab ou Idaruzimab pour le dabigatran (19–22).

Cependant très peu de médicaments disposent d'un antidote, la demi-vie est courte et il existe des stratégies de réversion avec les AOD.

- Meilleure **compliance des patients**

Les contraintes sont moindres avec les AOD (facilité de prise, surveillance clinique, alimentation non restreinte) mais cela peut entraîner un risque de banalisation ou de non observance du patient. Le patient doit adhérer au traitement et prendre conscience de son importance.

1.2.2 Les molécules et leur mécanisme d'action (23)

Actuellement, trois molécules sont disponibles en France : le rivaroxaban (Xarelto[®]), le dabigatran (Pradaxa[®]) et le l'apixaban (Eliquis[®]). Elles agissent de façon spécifique et directe sur les facteurs activés de la coagulation ; la thrombine (facteurs IIa) et le facteur X activé (Xa) sont les cibles de ces molécules.

- **Inhibiteurs directs de la thrombine (IIa) : « -gatran »**

La thrombine est une enzyme clé de la coagulation et le **dabigatran (Pradaxa[®])** est le seul représentant actif *per os* (le Ximélagatran a été retiré du marché pour cause de toxicité hépatique).

Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine. Il inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. (24)

- **Inhibiteurs directs du facteur Xa : « -xaban »**

Le facteur Xa occupe une place centrale dans le système de la coagulation. Le **rivaroxaban (Xarelto®)** et l'**apixaban (Eliquis®)** sont les premiers inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa sans activité sur la thrombine et actifs *per os*. L'édoxaban et le bétrixaban sont en cours de développement.

L'inhibition du facteur Xa interrompt la voie intrinsèque et la voie extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. (25)

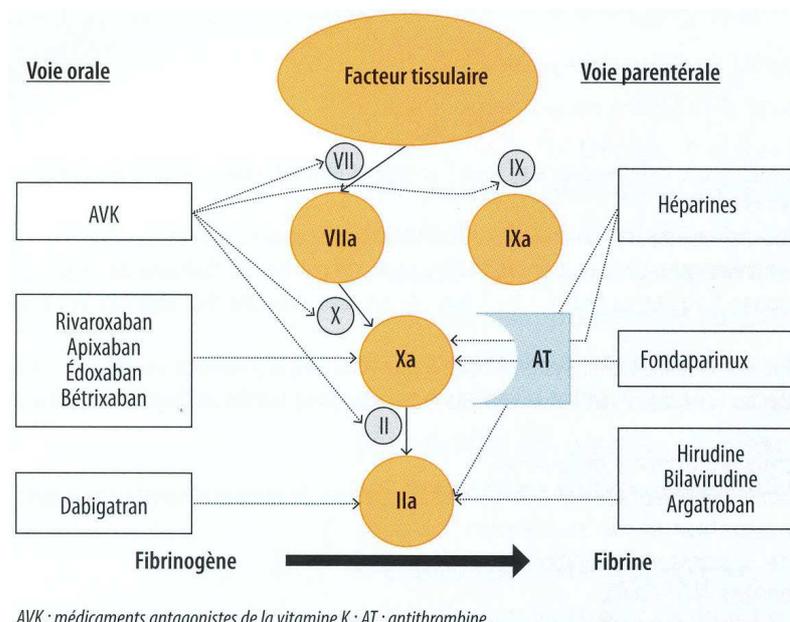


Figure 3: Cibles pharmacologiques des anticoagulants (26)

1.2.3 Pharmacologie des AOD

1.2.3.1 Pharmacocinétique : (23)

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de ces anticoagulants oraux directs (AOD) sont regroupées dans le tableau suivant.

Tableau 2: Principales caractéristiques pharmacocinétiques du dabigatran étexilate, du rivaroxaban et de l'apixaban(1,26–28)

	Dabigatran étexilate Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa
Absorption	Faible	Importante	Modérée
Biodisponibilité (%)	6,5% Sous forme de prodrogue	Alimentation/ dose dépendante 66% sans prise alimentaire 100% si la prise est pendant un repas	50%
Fixation aux protéines	Faible 35%	Importante 95%	Importante 87%
Demi-vie (en heures)	7 - 17 11 : individus sains 12- 13 : patients âgés ou insuffisant rénale	7 - 11 5 - 9 : individus sains 11 - 13:patients âgés	8 – 15 : individu sain
Tmax (en heures)	1,5 -3h	2-4h	0,5 -2h
Volume de distribution (l)	60 – 70	50	21
Métabolisme	Très faible Conjugaison Substrat de la P-gp	Important CYP 3A4 Substrat de la P-gp	Important CYP3A4/3A5 Substrat de la P-gp
Élimination	- 80% rénale, forme active - 20% rénale et biliaire, métabolites	- 36% rénale, forme active - 32% rénale, métabolites - 32% fécale, métabolites	- 25% rénale, forme active - 75% fécale, (via le foie et via la voie hépatobiliaire dans les fèces)

T_{1/2}= Temps de demi-vie d'élimination ; Tmax= temps pour atteindre la concentration maximale.

L'absorption :

Le Tmax est relativement court pour les 3 molécules : entre 0,5 et 4 heures.

Les AOD sont des substrats de la glycoprotéine-P (P-gp). Cette glycoprotéine membranaire, appartenant à la famille des transporteurs membranaires de type ATP-binding cassette, joue un rôle de pompe à efflux vis-à-vis de nombreux médicaments et limite leur passage à travers les principales barrières de l'organisme. Au niveau intestinal, elle limite leur absorption et la biodisponibilité peut donc être affectée de façon plus ou moins importante variant de 80% pour le rivaroxaban à 7% pour le dabigatran.

- Le **dabigatran étéxilate** est une prodrogue rapidement hydrolysée en dabigatran. Le profil pharmacocinétique du dabigatran se caractérise par une augmentation rapide de la concentration plasmatique avec un Tmax atteint entre 0,5 à 2 heures, cependant, sa biodisponibilité est médiocre 7%. Il doit donc être administré en posologie importante.

La prise alimentaire n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

Cette biodisponibilité peut être augmentée de 75% lorsqu'on ouvre l'enveloppe en hypromellose (HPMC) de la gélule pour administrer le Pradaxa[®] sous forme de granule. Ainsi, les gélules de Pradaxa[®] doivent être intactes et ne pas être ouvertes lors de l'administration afin d'éviter une biodisponibilité involontairement accrue de dabigatran. (29)

Il faut prévenir le patient de ne pas ouvrir la gélule de Pradaxa[®] car cela pourrait augmenter le risque hémorragique.

Le **rivaroxaban** et l'**apixaban** sont directement actifs.

- Le **rivaroxaban** est rapidement absorbé et les concentrations maximales sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption est presque totale avec une biodisponibilité orale élevée (80 à 100%) surtout pour les faibles dosages 2,5 mg et 10 mg. La prise alimentaire ne modifie pas l'absorption pour ces dosages-là. Néanmoins, avec les dosages plus importants ; 15 mg et 20 mg, la biodisponibilité est diminuée à 66% lors d'une prise à jeun. Or, l'ASC (aire sous la courbe) est augmentée de 39% lors d'une prise alimentaire avec le Xarelto[®]. (30)

Il faut donc conseiller au patient de prendre le Xarelto[®] au cours d'un repas pour améliorer son absorption.

- L'**apixaban** est rapidement absorbé avec une concentration maximale (C_{max}) atteinte au bout de 3 à 4 heures (T_{max}) après la prise du comprimé. La biodisponibilité est modérée de l'ordre de 50% et l'absorption alimentaire n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} de l'apixaban. (31)

La distribution :

- Le **dabigatran** : la liaison aux protéines plasmatiques est assez faible (35 %) et indépendante de la concentration. Il pourrait donc être éliminé par dialyse. L'hémodialyse permet d'éliminer plus de 60% du dabigatran en deux heures. Le volume de distribution est élevé (60 à 70 litres) dépassant le volume total d'eau corporelle, la distribution tissulaire est modérée.

- Le **rivaroxaban**, le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques est élevé (95%), cette liaison se fait essentiellement avec l'albumine sérique. De ce fait cette molécule n'est pas dialysable. Le volume de distribution est modéré (50 litres).

- L'**apixaban**, le niveau de liaison aux protéines plasmatiques est aussi élevé (87%). Le volume de distribution est de 21 litres.

Le métabolisme et l'élimination

- Le **dabigatran**, après avoir atteint sa C_{max} décline rapidement de manière biphasique. On observe d'abord une chute rapide : moins de 30% de la C_{max} en 4 à 6 heures puis une phase d'élimination prolongée d'environ 8 à 10 heures avec une prise unique et d'environ 12 à 14 heures pour des doses répétées. Un oubli de dose entrainera rapidement une perte d'effet.

Le métabolisme par conjugaison du dabigatran est sujet à une enzyme l'UGT (UDP-glucuronosyltransférase) formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Ce métabolisme hépatique ne passe pas par la voie des cytochromes (CYP450), il n'y a donc pas d'interaction médicamenteuse significative à partir de ces voies métaboliques.

Le dabigatran est principalement éliminé dans les urines sous forme inchangée (80%) par filtration glomérulaire (80%), le reste de l'élimination (20%) se fait par voie rénale et biliaire sous forme de métabolite.

Le **rivaroxaban** et l'**apixaban** ont une pharmacocinétique dépendant de transporteurs membranaires (substrat de la P-gp) et par un métabolisme hépatique dépendant des cytochromes P450 pour les anti-Xa. Contrairement au dabigatran, ils subissent une dégradation métabolique par les cytochromes CYP3A4/3A5. Ils sont principalement retrouvés dans le plasma sous forme inchangée avec aucun métabolite actif majeur.

- Le **rivaroxaban** atteint sa Cmax en 2 à 4h avec une demi-vie de 7 à 11 heures. La métabolisation passe essentiellement par le CYP3A4, pouvant entraîner des interactions avec des médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs de ces derniers.

- L'**apixaban** est essentiellement métabolisé par le CYP3A4/5. Les voies d'élimination sont multiples : 27% rénal, 25% inchangé majoritaire retrouvé dans les selles, excrétion biliaire et intestinale.

Ces molécules ont été développées afin de limiter la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique. Néanmoins, différentes sources de variabilité ont été identifiées, pouvant être à l'origine d'une accumulation ou d'une sous-exposition.

Populations particulières :

✓ **Patients insuffisants rénaux**

Les données disponibles sur l'ensemble de ces molécules sont extrêmement limitées chez les patients en insuffisance rénale sévère ($Cl_{cr} \leq 30\text{mL/min}$) et par prudence il est contre-indiqué d'utiliser ces molécules dans cette population. Les ajustements proposés sont basés sur la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault afin d'estimer le risque hémorragique (et non la fonction rénale) en fonction de l'âge, du poids corporel, du sexe et indirectement du rein avec la créatininémie. Utiliser une autre formule comme le MDRD (Modification of the diet in renal disease) peut surestimer ce score et, à tort, ne pas entraîner de réduction posologique : 15% des patients avec un Cockcroft et Gault $< 50\text{mL/min}$ aurait un MDRD $> 50\text{ mL/min}$ et recevrait donc une dose trop forte d'anticoagulant. (23,32).

Tableau 3: Equation pour le calcul de la fonction rénale (33)

Equation de Cockcroft et Gault	Equation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
<p>Chez l'homme = $1.25 \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$</p> <p>Chez la femme = $1.04 \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$</p> <p>La formule de Cockcroft et Gault estime la clairance de la créatinine et non le DFG.</p> <p>Elle sous-estime la fonction rénale du sujet âgé. Elle surestime la fonction rénale du sujet obèse et du sujet jeune ayant une diminution du DFG. Et elle donne une valeur qui n'est pas indexée sur la surface corporelle.</p>	<p>Version simplifiée (chez l'homme) = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113) - 1,154 \times \text{âge} - 0,203$</p> <p>$\times 1,21$ pour les sujets d'origine africaine (African American)</p> <p>$\times 0,742$ pour les femmes</p> <p>Dans sa version complète, les facteurs Urée et Albuminémie sont inclus dans l'équation.</p> <p>La formule du MDRD a été largement validée pour les patients entre 18 et 70 ans.</p> <p>L'équation ne requiert pas le poids. Elle est normalisée pour 1,73 m² (surface corporelle moyenne chez l'adulte).</p>

De par son élimination, les paramètres pharmacocinétiques du **dabigatran** sont modifiés chez les patients en insuffisance rénale. Par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition des patients au dabigatran est augmentée de 40 à 80% chez l'insuffisant rénal léger et modéré, et de 140% chez le sujet insuffisant rénal sévère. (34)

Tableau 4: Impact de l'insuffisance rénale sur la demi-vie du dabigatran (29)

Fonction rénale	Clairance à la créatinine (mL/min)	T ½ (heures)
Normale	≥ 80	13
Insuffisance légère	50 – 80	15
Insuffisance modéré	30 – 50	18
Insuffisance sévère	13 – 30	27

L'élimination rénale sous forme active du **rivaroxaban** (33%) et de l'**apixaban** (25%) est partielle, mais une accumulation est également observée chez le patient insuffisant rénal.

✓ **Patients insuffisants hépatiques :**

La plus grande prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée dans la mesure où les données sont plus que limitées avec les AOD dans cette population.

Le métabolisme hépatique du **dabigatran** est partiel, il correspond à une glucuroconjugaison qui aboutit à des métabolites actifs. Aussi, l'insuffisance hépatique ne semble pas modifier de manière significative les propriétés pharmacocinétiques du dabigatran. Cependant, les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure à la normale ont été exclus des essais cliniques.

Pour le **rivaroxaban** et l'**apixaban**, du fait d'une élimination hépatique partielle, une accumulation est observée chez les insuffisants hépatiques.

✓ **Patients âgés**

Dans une étude menée chez les sujets âgés de plus de 65 ans, l'ASC du dabigatran est augmentée d'un facteur 1,7 chez la femme et de 2 chez les hommes par rapport à un sujet jeune. Une partie de cette accumulation est attribuée à des facteurs confondants, telle que la clairance de la créatinine plus faible chez les patients âgés. Les résultats cliniques plaident pour une augmentation du risque hémorragique sous dabigatran au-delà de 80 ans, indépendamment de toute accumulation pharmacocinétique. (34)

Pour le rivaroxaban et l'apixaban, l'ASC moyenne est également augmentée. (35)

✓ **Patients de poids extrêmes**

Le poids des patients ne semble pas jouer un rôle majeur dans la pharmacocinétique de ces trois médicaments. Pour les poids extrêmes (moins de 50 kg ou plus de 100 kg), on retrouve des modifications de l'exposition d'environ 25 à 30%. (36,37)

Pour les patients obèses, pesant plus de 120 kg, il n'y a pas de donnée disponible actuellement. Dans l'attente d'études complémentaires, il est donc prudent d'en rester au traitement conventionnel chez ce type de patients.

Tableau 5: Tableau récapitulatif des populations particulières

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Insuffisants rénaux	Contre-indication chez les IR sévère (Clcr <30ml/min) Adaptation posologique en cas d'IR modérée (cf. tableau 7: indications et posologies de AOD)	Contre-indication en cas d'IR terminale (ClCr ≤ 15 ml/min) Adaptation posologique en cas d'IR sévère	
Insuffisants hépatiques	Déconseillé	Contre-indiqué chez les patients ayant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif	
Patients âgés	> 65 ans → diminution de la posologie (cf. tableau 7 : indications et posologies de AOD)	Prudence	> 80 ans → diminution de la posologie
Patients de poids extrême	Adaptation posologique et surveillance chez les patients ayant poids < 50kg		< 60 kg → adaptation posologique

1.2.3.2 Action des AOD sur les marqueurs biologiques de la coagulation

Les AOD ont été développés afin d'alléger le suivi des anticoagulants et ne plus avoir de suivi biologique. Cependant, dans certaines situations telles que les situations de surdosage, d'hémorragies, d'interventions urgentes ou d'inobservance, la mesure de l'anticoagulation liée à ces molécules peut être utile.

Les AOD ne requièrent pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine. Cependant, ils affectent les tests de coagulation de routine avec un effet maximal lorsque le pic plasmatique est atteint (deux à quatre heures après administration suivant la molécule). Il est donc essentiel de connaître le délai écoulé depuis la dernière prise (38).

Avec le **dabigatran**, antithrombine (IIa), il existe une corrélation entre sa concentration plasmatique et :

- le temps de céphaline activé (TCA): il permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation par le dabigatran. Cependant, le TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant (29). De plus, les résultats varient en fonctions du réactif utilisé.(39)
- le temps de thrombine (TT) : calibré et dilué, il peut fournir une estimation de la concentration plasmatique du dabigatran. (29)
- le temps d'écarine (ECT) : il fournit une mesure des inhibiteurs directs de la thrombine. (29)
- le taux de prothrombine (TP) et INR : le TP n'est pas un test fiable pour les patients traités par dabigatran, cela peut engendrer de fausses variations de l'INR. (39)
- le temps de quick (TQ) : sensibilité insuffisante pour détecter les variations de concentration.

Le rivaroxaban et l'apixaban, anti-Xa :

- les tests chromogéniques anti-Xa : (Rotachrom[®], Biophen DiXa[®]) sensibles pour les concentrations plasmatiques $\geq 30\text{ng/ml}$.

Les kits anti-Xa dédiés au dosage des AOD utilisent des méthodologies différentes de celles pour les héparines et ils ne sont pas disponibles dans tous les centres, compliquant ainsi la prise en charge des patients en urgence.

- le temps de céphaline activé (TCA) est moins influencé que le TP par les anti-Xa.
- le temps de thrombine (TT) : l'apixaban et le rivaroxaban n'ont pas d'influence.
- le temps de quick (TQ) : les différents réactifs présentent une sensibilité différente au rivaroxaban(40) et à l'apixaban(41).

En ce qui concerne l'apixaban, le TP peut être tout à fait normal pour des gammes de concentrations thérapeutiques.

Tableau 6: Influence du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban sur les tests de coagulation (38)

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Temps de Quick (TQ)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps non prolongé à prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de céphaline avec activateur (TCA)	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de coagulation activée	Temps prolongé ++	Temps prolongé +	Temps prolongé +
Facteurs de coagulation basés sur le TQ (II, VII, IX, X)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)
Facteurs de coagulation basés sur le TCA (VIII, IX, XI)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)
Temps de thrombine (TT)	Temps très prolongé +++	Pas d'influence	Pas d'influence
Antithrombinique basé sur anti-Xa	Pas d'influence	Augmentation d'environ 10% par 100 ng/ml	Augmentation d'environ 10% par 100 ng/ml
Antithrombinique basé sur anti-IIa	Augmentation d'environ 5-10% par 100 ng/ml	Pas d'influence	Pas d'influence

Les tests de coagulation utilisés en routine (TCA, TQ, TT) peuvent définir une information qualitative mais non quantitative sur la concentration des médicaments.

1.2.3.3 Surveillance des AOD

Il n'existe pas de tests de surveillance biologique en routine spécifique pour les AOD. Nous avons vu précédemment que les AOD allongent les temps de coagulation et perturbent les examens d'hémostase. Ils ne peuvent donc pas servir en routine pour surveiller les patients sous AOD, mais ils peuvent informer sur l'observance du patient.

Selon les laboratoires, l'absence de contrôle s'explique par une marge thérapeutique large à posologie fixe de ces médicaments. Néanmoins, l'influence de facteurs de risque tels que l'âge, les co-médications, la nécessité d'un acte invasif urgent justifient le besoin de disposer de moyens d'évaluer le niveau d'anticoagulation des patients.

La Société Européenne de Cardiologie (ESC) a établi une liste des paramètres à surveiller(27).

➤ Surveillance globale

Tous les 3 mois au minimum, une surveillance doit être effectuée, que ce soit par le médecin traitant, le spécialiste ou par le pharmacien.

Les points suivants doivent être vérifiés :

- **la compliance au traitement** : l'observance du traitement est primordiale en l'absence de tests biologiques spécifiques, elle seule peut garantir la réussite de la thérapeutique ;
- recherche de tout **évènement qui pourrait signaler une thrombose** au niveau cérébral, pulmonaire ou systémique ;
- recherche de tout autre **évènement indésirable** et en particulier les évènements hémorragiques (dosage possible de l'hémoglobine) ;
- **vérification des co-médications**, plus particulièrement concernant l'automédication, afin de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses ;
- **examens biologiques (non spécifiques)**: hémoglobine, fonctions hépatique et rénale.

La fréquence des dosages doit être fixée en fonction du profil du patient.

- ✓ Avant la mise en route du traitement, il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale ainsi que la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- ✓ Chaque année au moins, et si besoin en cas d'évènement intercurrent, il est préférable d'évaluer à nouveau ces trois critères.

Cette surveillance peut être plus rapprochée (42)

- Tous les **6 mois** : chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine est entre 30 et 60 mL/min.
- Tous les **3 mois** : si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min.

1.2.4 Le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP)

1.2.4.1 Evaluation par l'ANSM

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont été évalués comme ayant une amélioration du service médical rendu (ASMR) de **niveau V**, soit n'ayant pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK.

1.2.4.2 Indication et posologie

Les AOD ont deux indications communes au dabigatran, rivaroxaban et apixaban (29–31) :

- La prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG).
- La prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) associée à des facteurs de risque :
 - o antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'ES;
 - o fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40 % ;
 - o insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ;
 - o âge \geq 75 ans ou âge \geq 65 ans associé à un diabète, une coronaropathie ou une hypertension artérielle (HTA).

En plus de ces deux indications, le **rivaroxaban** est indiqué dans (30):

- le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) ainsi que dans la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

- le Xarelto[®], coadministré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

Avis favorable de l'extension d'indication du Rivaroxaban depuis mars 2013 par l'agence européenne du médicament (EMA) (43). Cependant, ce dernier n'est pas encore commercialisé dans cette indication lors de la rédaction de cette thèse.

Le **dabigatran et l'apixaban** viennent également d'obtenir une extension d'indication dans le traitement de la TVP et de l'EP et la prévention de leurs récurrences chez l'adulte.

Un avis favorable a été rendu le 25 avril 2014 par l'EMA (44,45) pour le dabigatran et le 26 juin 2014(46,47) pour l'apixaban.

Les indications et les posologies du dabigatran, rivaroxaban et apixaban sont détaillés dans le Tableau 7 suivant. La posologie des AOD diffère en fonction de l'indication de l'anticoagulant et des facteurs de risques hémorragiques.

Tableau 7: Indication et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs (10,29–31,48)

Indication	Dabigatran (PRADAXA®) inhibiteur direct de la thrombine CI si Clcr < 30ml/min			Rivaroxaban (XARELTO®) anti-Xa CI si Clcr < 15ml/min				Apixaban (ELIQUIS®) anti-Xa CI si Clcr < 15ml/min		
	Dosage	75mg	110mg	150mg	2,5mg	10mg	15mg	20mg	2,5mg	5mg
Prévention des événements thromboemboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 1 à 2 gélules 1 fois/jour	2 gélules 1 fois/jour	/	/	/	1 cp en 1 prise/j	/	/	1 comprimé 2 fois /jour	/
Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique(ES) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.	/	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois/jour	1 gélule 2 fois/j	/	/	Situations à risque hémorragique 1 cp en 1 prise/jour	1 cp en 1 prise/j	Situations à risque hémorragique 1 cp 2 fois/jour	1 cp 2 fois/ jour	
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë.	/	Approbation EMA du 25 avril 2014 Nouvelle indication TVP/EP			/	/	1 cp 2 fois/jour pendant 21 jour puis 20mg/jour Situations à risque hémorragique 1 cp/jour au-delà de J22	1 cp en prise/j à partir de J22	Approbation EMA du 26 juin 2014 Nouvelle indication TVP/EP	
Prévention des événements athérombotiques chez des patients adultes suite à un syndrome coronariens aigue (SCA) en association avec de l'acide acétylsalicylique plus du clopidogrel ou de la ticlopidine.	/	/	/	/	1 cp 2 fois par jour	/	/	/	/	/

Tableau 8: Situation à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée(29–31,48)

Prévention TEV post- chirurgie	Prévention AVC et ES en cas de FA non valvulaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention AVC et ES en cas de FA non valvulaire ▪ Traitement TVP et d'EP / Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22 	Prévention AVC et ES en cas de FA non valvulaire
Dabigatran (PRADAXA® 75 mg) 2 gélules en 1 prise par jour	Dabigatran (PRADAXA® 75 mg) 1 gélule 2 fois par jour	Rivaroxaban (XARELTO® 15mg) 1 comprimé par jour	Apixaban (ELIQUIS® 2,5mg) 1 comprimé 2 fois par jour
<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50mL/min) - Administration concomitante de vérapamil, amiodarone ou quinidine (inhibiteurs de la P-gp) - Âge ≥ 75 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Âge ≥ 80 ans - Administration concomitante de vérapamil En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose : - Âge ≥ 75-79 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-49 mL/min) - Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min) 	<ul style="list-style-type: none"> - Créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL) en association à au moins une des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporels ≤ 60kg -Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)
Dabigatran (PRADAXA® 75 mg) 1 gélule en 1 prise par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50ml/min) 		
<ul style="list-style-type: none"> - Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénales modérée + vérapamil 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien. - Autre patient présentant un risque augmenté de saignement. 		

Clcr : Clairance à la créatinine (selon Cockcroft)

1.2.4.3 Contre-indications des AOD

Tableau 9: Les principales contre-indications avec les AOD (29–31)

		Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients		Contre indiqué		
Risque hémorragique	Saignement évolutif cliniquement significatif	Contre indiqué		
	Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur : ulcération gastro-intestinale, néoplasies malignes, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale.	Contre indiqué		
	Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant	Contre indiqué		
Insuffisance rénale Clcr en mL/min	Insuffisance rénale sévère Clcr < 15	Contre indiqué	Déconseillé	
	Insuffisance rénale sévère 15 < Clcr < 30	Contre indiqué	↘ Prudence posologie	
	Insuffisance rénale modérée 30 < Clcr < 50	↘ Prudence posologie		
Atteinte hépatique	Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie	Contre indiqué	Déconseillé	
	Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris pour les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C.	Déconseillé	Contre indiqué	
Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone. (cf. Interactions médicamenteuses pages 55-56-57)		Contre indiqué	Déconseillé	
Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant		Contre indiqué	Déconseillé	
Grossesse et allaitement		Déconseillé	Contre indiqué	Déconseillé

1.2.4.4 Les essais cliniques

Tableau 10: Les essais cliniques dans la fibrillation atriale non valvulaire :RELY, ROCKET AF, ARISTOLE (1,24,25,29–31,49–54)

Prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire (AOD vs. Warfarine)			
	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Etude	RELY	ROCKET AF	ARISTOLE
Randomisation Groupe de patient	- Dabigatran 110mg/12h - Dabigatran 150 mg/12h - Warfarine à dose ajustée pour INR entre 2 et 3	- Rivaroxaban 20 mg (ou dose ajustée de 15 mg si insuffisance rénale modérée à l'inclusion) - Warfarine à dose ajustée pour INR entre 2 et 3	- Apixaban 5 mg/12h (ou 2,5mg/12h pour les patients de plus de 80ans, si poids <60 kg, ou si créatinine ≥ à 133moles/litres) - Warfarine à dose ajustée pour INR entre 2 et 3
Méthode	Aveugle pour les 2 doses de Dabigatran Ouvert pour la Warfarine	Double aveugle	Double aveugle
Type d'étude	Non infériorité	Non infériorité	Non infériorité
Critère principal d'efficacité	Incidence d'AVC ou ES	Incidence d'AVC ou ES	Incidence d'AVC ou ES
Résultat	110mg : 1,5% 150mg : 1,1% } vs. 1,7%	2,1% vs. 2,4%	1,27% vs 1,6%
	Dabigatran 110mg : Non infériorité Dabigatran 150 mg : Supériorité (réduction de 35% taux récidives ES)	Non infériorité	Supériorité
Critère principal de sécurité	Incidence d'hémorragies majeures	Incidence d'hémorragies majeures et de saignements non majeurs cliniquement significatifs	Saignement majeurs selon les critères de la société internationale sur la thrombose et l'hémostase (ISTH)
Résultat	Dabigatran 110mg vs. Warfarine : meilleure tolérance Dabigatran 150mg vs. Warfarine : tolérance similaire	Tolérance similaire	Meilleure tolérance

Tableau 11: Les essais cliniques dans le traitement des TVP (24,25,49,50,55–57)

Traitement curatif des TVP ou EP (AOD vs. Enoxaparine ou autre anticoagulant parentéral et Warfarine)			
	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Etude	RE-COVER / RECOVER II (TVP EP)	EINSTIEN-DVT (TVP)/ EINSTEIN- EP	AMPLIFY (TVP-EP)
Randomisation Groupe de patient	- Traitement parentéral (HNF,HBPM ou fondaparinux) suivi de Dabigatran 150mg 2 fois/jour - Warfarine à dose ajustée pour INR entre 2 et 3	- Rivaroxaban 15 mg 2 fois/jour pendant 3 semaine, puis 20 mg/jour. - Enoxaparine 40mg SC 1mg/kg 2 fois/jour puis warfarine ou acécoumarol en relais, débutant 48h après la randomisation.	- Apixaban 10 mg 2 fois / jour pendant 7 jours, puis 5mg 2 fois / jour. - Enoxaparine 40mg SC 1mg/kg 2 fois/jour puis Warfarine en relais.
Méthode	Double aveugle	Ouvert	Double aveugle
Type d'étude	Non infériorité	Non infériorité	Supériorité
Critère principal d'efficacité	Incidence des récurrences de thromboses symptomatiques, létales ou non.	Incidence des récurrences TVP symptomatiques et d'EP fatales ou non	TVP récurrente ou EP
Résultat	2,4% vs. 2,1%	2,1% vs 1,8 à 3%	2,3% vs. 2,7%
	Non infériorité	Non infériorité	Supériorité
Critère principal de sécurité	Incidence des évènements hémorragiques au cours du traitement, fonction hépatique, SCA et autres effets indésirables	Incidence d'hémorragies majeures et de saignements non majeurs cliniquement significatifs.	Saignement majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs
Résultat	Tolérance similaire voire supérieure concernant les hémorragies majeures	Meilleure Tolérance	Meilleure tolérance

Tableau 12: Essais cliniques évaluant les AOD dans la prévention des récurrences sous forme de TVP ou EP (24,25,49,50,57,58)

Prévention des récurrences de TVP sous forme de TVP ou d'EP			
	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Etude	RE-MEDY /RESONATE	EINSETEIN-EXT	AMPLIFY-EXT
Randomisation Groupe de patient	- Dabigatran 150mg 2fois/jour vs. Warfarine - Dabigatran 150mg 2fois/jour vs. Placebo	- Rivaroxaban 20mg /jour - Placebo	- Apixaban 2,5mg 2 fois/jour ou 5 mg 2 fois/jour - Placebo
Méthode	Double aveugle	Double aveugle	Double aveugle
Type d'étude	Non infériorité	Supériorité	Supériorité
Critère principal d'efficacité	Récurrences sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non	Récurrences sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non	Récurrences sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non
Résultat	Non infériorité par rapport à la warfarine	Supériorité	Supériorité
Critère principal de sécurité	Hémorragies majeurs et saignements cliniquement significatifs.	Incidence des hémorragies majeures.	Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs.
Résultat	Meilleure tolérance	Incidence des hémorragies supérieure	Incidence de saignements supérieure

2 Les problématiques des AOD

2.1 Le risque iatrogène

L'usage des médicaments n'est pas sans risque, on parle d'iatrogénèse médicamenteuse lorsque la thérapeutique médicamenteuse induit des effets, des réactions, des événements ou des accidents indésirables, tant en raison des effets propres des médicaments concernés qu'à cause du contexte et des modalités de leur utilisation. Les pouvoirs publics ont pris conscience de ce problème majeur de santé publique : loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, rapport de l'Inspection Générale des affaires Sociales (IGAS) 2011, assurance-maladie. (59)

2.1.1 Définition d'une iatrogénie médicamenteuse :

Le terme « iatrogénèse » provient du grec *iatros* qui fait référence au médecin et *génos* qui signifie origine, cause. Au sens littéraire, il signifie donc : « qui est provoqué par le médecin ». (60) Les deux termes « iatrogénie » et « iatrogénèse » sont synonymes.

Selon la société française de pharmacie clinique (SFPC), l'iatrogénèse est définie comme « l'ensemble des conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé d'une population de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel et qui visent à préserver, améliorer ou rétablir la santé. » (61). Elle concerne aussi bien les événements survenus en ville (officines, cabinets médicaux) que ceux rencontrés en établissement de soins publics ou privés (affections dites nosocomiales).

L'iatrogénie peut concerner aussi bien un geste thérapeutique que la prise de médicaments, y compris en automédication et ne préjuge en aucune façon d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence. (62)

Par extension, on parle d'*iatrogénèse médicamenteuse* lorsqu'un patient présente une pathologie ou toute manifestation clinique induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments (40). Elle comprend les effets indésirables d'un médicament (EI), les erreurs médicamenteuses (EM) ainsi que les événements indésirables médicamenteux (EIM).

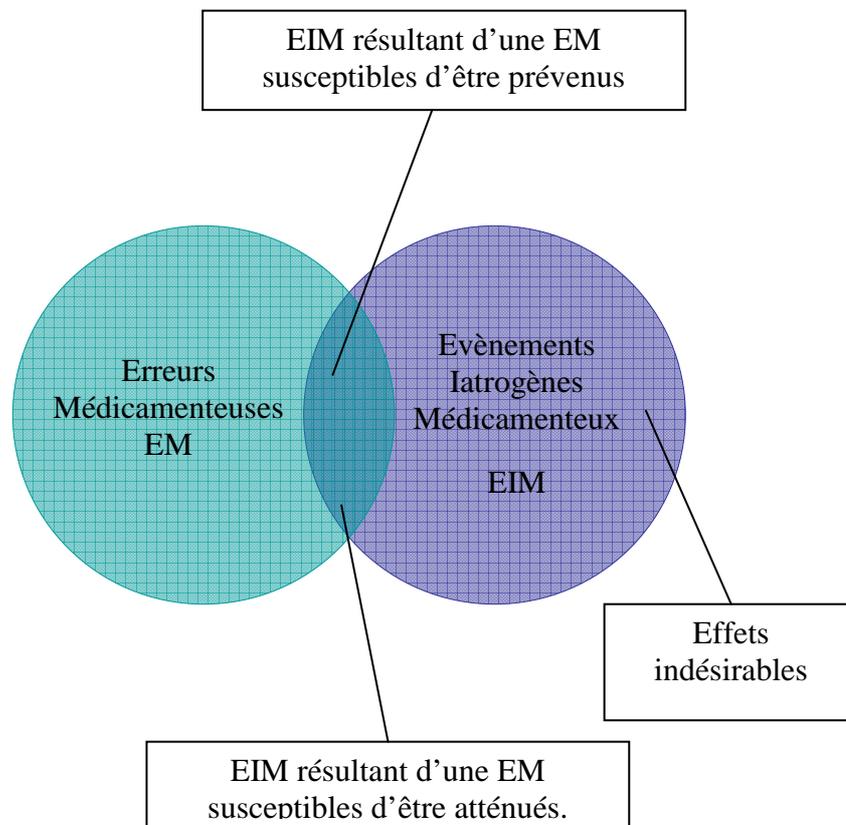


Figure 4: Relation entre les effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables. (52)

2.1.1.1 Effets indésirables d'un médicament (EI)

« Un effet indésirable est défini comme une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit. » (61) article R. 5121-153 du code de la santé publique (CSP), décret n°2004 du 29 janvier relatif à la pharmacovigilance (63).

Pour chaque médicament, les effets indésirables principaux sont reportés dans le RCP en fonction de leur gravité et leur fréquence, ces derniers peuvent apparaître dans une utilisation conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou lors d'un mésusage du médicament.

Les effets indésirables peuvent être considérés comme graves ou inattendus.

- **Effet indésirable grave :**

C'est « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation, ou une malformation congénitale » (article R. 5121-152 du CSP, modifié par le Décret n°2013-923 du 16 octobre 2013- art. 2 (64)) .

- **Effet indésirable inattendu :**

C'est « un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 » article R. 5121-152 du CSP, modifié par le Décret n°2013-923 du 16 octobre 2013- art. 2 (64).

Selon l'Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables liés au processus de Soins (ENEIS) menée en 2004 puis en 2009, le médicament a représenté la majorité des causes d'admissions à l'hôpital pour effet indésirable des produits de santé. De plus, 54% des effets indésirables graves des produits de santé ont semblé évitables.

Un effet indésirable médicamenteux sur trois est lié aux anticoagulants dont 50% peut être imputé aux AVK (65,66).

2.1.1.2 Erreurs médicamenteuses (EM)

L'erreur médicamenteuse est définie comme « un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient et ce qui a été fait. » C'est une omission ou une réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut provoquer un évènement indésirable ou s'avérer sans conséquence pour le patient (61).

Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste des lacunes au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. Elle peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : la prescription, la dispensation, l'analyse des ordonnances, le stockage, la délivrance ou l'administration. (60,61)

2.1.1.3 Evènement indésirable médicamenteux (EIM)

L'EIM ou évènement iatrogène médicamenteux est un « dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins. » (61)

Il peut se traduire par l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament. Lorsqu'un évènement indésirable médicamenteux s'avère secondaire à une erreur médicamenteuse, il est considéré comme évitable.

2.1.2 Effets indésirables avec les AOD

2.1.2.1 Risque hémorragique (1)

Le principal risque des anticoagulants est l'hémorragie à cause de leur mode d'action. Les AOD n'échappent pas à ce risque, les saignements ont été fréquemment rapportés au cours des essais cliniques.

Afin de minimiser ce risque, il est important de suivre les recommandations, respecter les schémas thérapeutiques (posologie et durée de traitement), les contre-indications, les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses.

Nous avons vu précédemment que certaines situations ou états pathologiques peuvent augmenter le risque hémorragique (patients âgés, insuffisance rénale ou hépatique, poids extrêmes, interactions médicamenteuses ainsi que les pathologies ou interventions associées à un risque hémorragique particulier).

Les manifestations hémorragiques peuvent survenir dans différentes zones : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra articulaire etc. Des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir, menacer le pronostic vital, voire même conduire à une issue fatale.

Certaines hémorragies peuvent être plus bénignes : hématome, épistaxis, gingivorragie.(1)

Par conséquent, lors de l'instauration d'un traitement AOD, il est important de prendre en compte les facteurs de risques pouvant majorer les effets indésirables chez un patient.

Les incidents hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques sont comparables entre les AOD et la warfarine (seul AVK utilisé dans les études de comparaison). Cependant, il a été observé que les AOD étaient associés à des taux d'hémorragies gastro-intestinales plus élevés que la warfarine mais les hémorragies intracrâniennes sont deux fois moins fréquentes.(1)

Une comparaison du risque hémorragique des patients sous AVK ou AOD, parue en juillet 2014, a été réalisée grâce à deux études pharmaco-épidémiologiques menées en collaboration avec l'ANSM et la CNAMTS. Ces études n'ont pas montré d'augmentation du risque d'évènements hémorragiques sévères avec les AOD dans les conditions d'instauration ou de relais par rapport aux AVK. (67)

Tableau 13 : Incidence des événements hémorragiques observés dans la prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire :RELY, ROCKET AF, ARISTOLE (1,23–25,28–31,48–53)

Prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire (AOD vs. Warfarine)			
	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Etude	RELY	ROCKET AF	ARISTOLE
Dose recommandée	150 mg/12h	20mg/24h	5 mg/12h
Dose réduite	110 mg/12h	15 mg/24h	2,5 mg/12h
Tous évènements hémorragiques confondus	110mg : 14,7% 150 mg : 16,53% } vs. 18,24%	35,5% vs. 33,8% dont 14,91% vs. 14,52% cliniquement pertinents	25,2 % vs. 32,7% dont 4,07% vs. 6,01% cliniquement pertinents
Hémorragies majeures	110mg : 2,87% 150 mg : 3,32% } vs. 3,57%	5,43% vs. 5,36% 3,60 vs. 3,45/100 patient année	3,60 % vs. 3,45%
- Hémorragie intracrânienne	110 mg: 0,23% 150 mg: 0,32% } vs. 0,76%	0,49% vs. 0,74%	0,33% vs. 0,80%
- Hémorragie gastro intestinale	110 mg: 1,14% 150 mg: 1,57% } vs. 1,07 %	3,2% vs. 2,02 (68)	0,76% vs 0,86%/an
- Hémorragie fatale	110 mg : 0,19% 150mg : 0,23% } vs.0,33%	0,82 vs. 1,18/100 patient-année 0,24% vs.0,48% (68)	0,06% vs. 0,24%
Hémorragies mineures	110mg : 13,16% 150 mg : 14,85% } vs. 16,37%	11,80 vs. 11,37/100 patient-année	
Hémorragies fatales	110mg : 6,1% 150 mg : 5,9% } vs. 8,3%	0,36% vs. 0,75%	0,11 % vs. 0,41%
Mortalité toutes causes	110mg : 3,64% 150 mg : 3,75% } vs. 4,13%	1,87/100 patients-année vs.2,21/100 patients-année	3,52%/an vs. 3,94%/an
Résultat	Dabigatran 110mg vs. Warfarine : meilleure tolérance Dabigatran 150mg vs. Warfarine : Tolérance similaire	Tolérance similaire	Meilleure tolérance

Tableau 14: Incidence des événements hémorragiques observés dans le traitement des TVP / EP et la prévention de leur récides (1,23–25,48,49,55–57)

Traitement curatif des TVP ou EP et prévention, de leur récide (AOD vs. Enoxaparine/ warfarine)			
	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Etude	RE-COVER / RECOVER II (TVP EP)	EINSTIEN-DVT (TVP)/ EINSTEIN- EP EINSTEIN EXT	AMPLIFY (TVP- EP)
Dose recommandée	150 mg/12h	15mg/12h puis 20mg/24h	
Tous évènements hémorragiques confondus	<29%	Incidences poolées EINSTEIN DVT et EP 28,3% vs. 28%	
Hémorragie majeurs	1,6% vs. 1,9%	EINSTEIN DVT 0,08% vs. 1,2%	
		EINSTEIN EP 1,1% vs. 2,2%	
		EINSTEIN EXT 0,7 vs. 0	
Mortalité toutes causes		EINSTEIN DVT 2,4% vs. 3,0%	
		EINSTEIN PE 2,6% vs. 2,1%	

✓ **Le dabigatran**

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,5 % des patients présentant une fibrillation auriculaire traités en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (étude en ouvert RELY).

Le risque d'hémorragie gastro-intestinal s'est avéré plus élevé chez les patients sous dabigatran 150 mg par rapport à la warfarine dans la prévention des AVC et ES dans la FA non valvulaire. Cet effet a été principalement observé chez les patients ≥ 75 ans dans les 3-6 premiers mois suivant l'initiation du traitement.

Chez les patients présentant un risque accru de saignement, il est recommandé de diminuer la dose de dabigatran à 110 mg 2 fois par jour au lieu de 150 mg (cf. tableau 8 : Situation à risque hémorragique).

Après une alerte des autorités japonaises, en août 2011, informant la survenue d'accidents hémorragiques fatals chez des patients traités par dabigatran (patients âgés et de petit poids). L'agence européenne du médicament (EMA) et le comité des médicaments à usage humain (CMUH) ont réévalué toutes les données sur le risque d'hémorragies graves ou fatales lié au dabigatran. La balance bénéfice risque de ce médicament reste positive et des modifications du RCP ont été nécessaires afin de préciser ses conditions d'utilisation et de surveillance : en particulier pour la fonction rénale qui doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement, puis en cas de détérioration avérée ou suspectée pour adapter si besoin les doses journalières du produit.

Il est également rappelé que le dabigatran ne doit pas être utilisé en cas de lésion ou de situation à risque de saignement majeur et qu'il ne doit pas être associé à un autre anticoagulant, sauf dans le cadre d'un relais.

✓ **Le rivaroxaban**

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire etc.) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours comparé au traitement par warfarine.

Des saignements ont été observés fréquemment dans les différentes indications du produit :

- chez environ 22,7 % des patients dans le traitement des thromboses veineuses profondes et en prévention des récives (rivaroxaban 15 mg x 2 et 20 mg) ;
- chez 28 % des patients avec fibrillation auriculaire en prévention des AVC et des embolies systémiques.(1)

Les patients sous rivaroxaban (20 mg/j ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée), ont présenté un taux globalement identique d'évènements hémorragiques majeurs par rapport aux patients sous warfarine (3,60 % versus 3,45 %) dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire.

2.1.2.2 Risque non hémorragique (1)

Indépendamment du risque hémorragique, d'autres effets indésirables ont été mis en évidence avec AOD au cours des essais cliniques et après leur mise sur le marché.

Les principaux effets rapportés sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau 15: Les risques non hémorragique avec les AOD (1)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Effets gastro intestinaux	Fréquent : nausées, diarrhées et douleurs abdominales. Ulcère de l'œsophage (mauvaise administration, ouverture des gélules) ^{a)}	Fréquent : nausées	Fréquent : nausées
Effets hépatiques	Fréquent : anomalie de la fonction hépatique Peu fréquent : augmentation des transaminases (ALAT, ASAT) ^{b)}	Fréquent augmentation des transaminases (ALAT, ASAT) Rare : anomalie de la fonction hépatique	Peu fréquent : anomalie de la fonction hépatique et augmentation des transaminases (ALAT, ASAT)
Thrombopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Infarctus du myocarde	Augmentation du risque IDM par rapport à la warfarine ^{c)}		
Effets cutanés ^{d)}	Rare : angioedème et réaction anaphylactique	Peu fréquent : prurit et éruption cutané	
Insuffisance rénale	Rare	Rare	

a) : pour rappel, **les gélules de Dabigatran ne doivent pas être ouvertes** et pour améliorer la tolérance digestive, il est préférable **d'avalier la gélule entière avec un grand verre d'eau** et de préférence **pendant le repas**.

b) : les AOD font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance concernant les **atteintes hépatiques**.

Le premier cas publié de cytolysse hépatique grave et d'élévation d'enzymes hépatiques supérieures à 20N (ASAT à 50N et ALAT à 100N) a été notifié à la pharmacovigilance de

Lille en décembre 2012 chez une patiente âgée de 86 ans hospitalisée après 6 semaines de traitement par dabigatran 110mg matin et soir pour une fibrillation atriale. (69)

c) : lors de l'étude RELY, une augmentation du taux annuel **d'infarctus du myocarde** a été observée dans les groupes **dabigatran** par rapport à la warfarine (0,82 % avec dabigatran 110 mg x 2/j, 0,81 % avec dabigatran 150 mg x2/j et 0,64 % avec warfarine). (52)

Une méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés montre que le dabigatran est associé à une augmentation significative du risque d'IDM, en particulier à forte dose (2*150 mg/j) cela serai probablement lié à la classe thérapeutique (70).

d) : pour **les effets cutanés**, quelques cas d'hypersensibilité de type DRESS, vascularite ainsi que des réactions anaphylactiques ont été rapportés. Cela fait l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance.

2.1.3 Interactions médicamenteuses

2.1.3.1 Définition

On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables, d'au moins un de ces médicaments.

Certaines interactions médicamenteuses peuvent avoir des conséquences cliniques graves alors que d'autre n'ont que des effets anodins. En effet, la prise de plusieurs médicaments peut modifier leur efficacité et leur toxicité. (23)

Les interactions médicamenteuses relèvent de deux mécanismes principaux : l'un pharmacodynamique, l'autre pharmacocinétique.

- Mécanisme pharmacodynamique :

Ce type d'interaction concerne les médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques identiques ou complémentaires, d'effets indésirables communs (effets convergents) ou antagonistes (effets divergents) vis-à-vis d'un même système physiologique.

La réponse à un médicament est modifiée lorsqu'on l'associe à un second médicament, au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs ou des fonctions physiologiques, sans modification des concentrations plasmatiques du premier médicament. (71)

Exemple : association de deux traitements atropiniques, bradycardisants, augmentation du risque hémorragique etc.

- **Mécanisme pharmacocinétique :**

L'association de plusieurs médicaments modifie le devenir de certains. Les diverses étapes du devenir du médicament dans l'organisme dépendent des capacités du patient d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'élimination ect. qui sont différentes d'un patient à l'autre.

Ce type d'interaction dépend des caractéristiques physicochimiques propres à chaque substance médicamenteuse. Les concentrations plasmatiques d'un médicament peuvent être modifiées lorsqu'on l'associe à un autre médicament.(71)

Les interactions médicamenteuses sont classées selon quatre niveaux:

- **Contre-indication** : elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée.
- **Association déconseillée** : elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque et impose une surveillance étroite du patient.
- **Précaution d'emploi** : l'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc.).
- **A prendre en compte** : le risque d'interaction médicamenteuse existe et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

2.1.3.2 Interactions médicamenteuses des AOD

Les interactions médicamenteuses avec les AOD semblent moins importantes que celles concernant les AVK. Néanmoins, il existe tout de même deux cibles pouvant entraîner des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques cliniquement significatives : celles mettant en jeu la P-gp et celles concernant le CYP3A4.

Les **interactions pharmacodynamiques** ne sont pas à négliger avec les médicaments augmentant le risque hémorragique.

Interactions pharmacocinétique

- Rôle de la glycoprotéine P:

Les médicaments traversent les membranes biologiques selon plusieurs mécanismes : en partie par diffusion passive et en partie par divers processus de transporteurs. Ces transporteurs sont mal connus mais ils peuvent être impliqués dans des interactions **pharmacocinétique**.

La glycoprotéine P est le plus connu de ces transporteurs. Elle constitue une pompe présente dans les membranes de certaines cellules, qui expulse hors de la cellule toute sorte de substrats, dont les médicaments. Elle est présente en grande quantité dans les intestins, la barrière hémato méningée, les voies biliaires, les tubules rénaux, etc. L'équipement en P-gp varie d'une personne à une autre.

La P-gp joue un rôle fondamental dans la pharmacocinétique du dabigatran en limitant le passage digestif et donc la biodisponibilité à 7%. De nombreux médicaments substrats de ce transporteur peuvent en moduler l'activité et de ce fait, entraîner des modifications de l'exposition aux médicaments (évaluée par l'ASC des concentrations plasmatiques en fonctions du temps). Parmi eux, seuls **les puissants inhibiteurs ou inducteurs de la P-gp** sont impliqués dans des modifications pharmacocinétiques suffisamment importantes pour entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le dabigatran. La P-gp digestive, mais aussi rénale et biliaire, affecte dans une moindre mesure la pharmacocinétique du rivaroxoban et de l'apixaban. (23,25)

- **Rôle du CYP 3A4 :**

De très nombreux médicaments inhibent l'iso enzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 ou en sont substrats.

Le rivaroxaban et le dabigatran sont des substrats du CYP3A4 hépatiques, dont l'activité est soumise à une forte variabilité dépendante de facteurs environnementaux, mais surtout de l'administration concomitante de médicaments. Parmi les inducteurs et les inhibiteurs de CYP 3A4, seuls ceux qui modulent puissamment l'activité de la P-gp de façon concomitante entraînent des modifications cliniquement significatives.

Pour le dabigatran, le métabolisme hépatique ne passe par la voie des cytochromes (23,25).

Tableau 16: Interactions médicamenteuses communes à tous les AOD (1,72,73)

Substances	Risque	Niveau d'interaction et recommandations
Acide acétylsalicylique Aspirine	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.	<u>Contre-indication avec :</u> - doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique : $\geq 500\text{mg}$ par prise et/ou $\geq 3\text{g}$ par jour et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal. <u>Association déconseillée avec :</u> - doses antiagrégantes de 75 à 375 mg /jour, en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. <u>A prendre en compte avec :</u> - doses antiagrégantes de 75 à 375 mg/ jour
Antiagrégants plaquettaires : Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor...	Augmentation du risque hémorragique.	<u>Association déconseillée :</u> Apixaban et Clopidogrel Prasugrel, Ticagrelor et Rivaroxaban Ticagrelor : inhibiteur direct de la Pgp <u>A prendre en compte</u>
Antibactériens : Rifampicine	Inducteur de la Pgp et du CYP 3A4, BCRP, CYP2J2 : Diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	<u>Association déconseillée</u> pour le Dabigatran <u>A prendre en compte</u> pour le Rivaroxaban et Apixaban
Antibiotiques : Clarithromycine	Inhibiteur puissant de la CYP 3A4 et modéré Pgp Augmentation de la concentration plasmatique de l'anticoagulant avec majoration du risque hémorragique.	<u>Association déconseillée</u> pour le Dabigatran surtout en cas d'insuffisance rénale (modérée ou légère). <u>A prendre en compte</u> pour le Rivaroxaban et Apixaban

Substances	Risque	Niveau d'interaction et recommandations
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : Carbamazépine, Phénytoïne Fosphénytoïne, Phénobarbital, Primidone	Inducteur P-gp, CYP 3A4, BCRP, CYP2J2 : Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, rivaroxaban et apixaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	<u>Association déconseillée</u> pour le Dabigatran <u>A prendre en compte</u> pour le Rivaroxaban et Apixaban
Antifongiques azolés (per os) : Fluconazole, Itraconazole, Kétoconazole, Posaconazole, Voriconazole,	Inhibiteur puissant du CYP 3A4 et de la Pgp : (inhibiteur modéré CYP 3A4 pr Fluconazole) Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant avec majoration du risque de saignement.	<u>Contre-indication</u> Pour le Dabigatran (Itraconazole, Kétoconazole) <u>Association déconseillée</u> Pour le Rivaroxaban et Apixaban Pour le Dabigatran (Posaconazole)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS): Tous (ibuprofène, naproxène, diclofénac...) même les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, parécoxib...) en utilisation prolongé	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).	<u>Association déconseillée :</u> - Avec les autres AINS. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
Anti-vitamines K (acénocoumarol, warafine, fluindione)	Augmentation du risque hémorragique.	<u>Contre-indication</u>
Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)	Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.	<u>Précaution d'emploi</u> Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance.
Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et apparentée	Augmentation du risque hémorragique.	<u>Contre-indication</u>
Inhibiteurs de protéase du VIH : Boceprevir, Nelfinavir, Ritonavir, Telaprevir.	Inhibiteur puissant du CYP 3A4 et de la P-gp : Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant avec majoration du risque de saignement.	<u>Association déconseillée</u>
Millepertuis	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2 Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, rivaroxaban et apixaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	<u>Association déconseillée</u> pour le Dabigatran <u>A prendre en compte</u> pour le Rivaroxaban et Apixaban

Tableau 17: Interaction propre au Dabigatran (PRADAXA[®]) (1,72,73)

Substances	Risque	Niveau d'interaction et recommandations
Antiarythmiques : Amiodarone, quinidine, vérapamil	Inhibiteur faible de la Pgp Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement	<u>Précaution d'emploi :</u> Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150mg/jour.
Dronédarone	Inhibiteur puissant de la Pgp Doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<u>Contre-indication</u>
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Augmentation du risque hémorragique.	<u>Précaution d'emploi :</u> Surveillance clinique.
Médicaments de la transplantation : Ciclosporine, Tacrolimus	Inhibiteur puissant de la Pgp Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<u>Contre-indication</u>

Tableau 18: Interaction propre au Rivaroxaban (Xarelto[®]) et à l'Apixaban (Eliquis[®]) (1,72,73)

Substances	Risque	Niveau d'interaction et recommandations
Antibiotiques : Telithromycine, Clarithromycine, Erythromycine	Inhibiteur puissant du CYP 3A4 et modéré de la Pgp : Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant avec majoration du risque de saignement.	<u>A prendre en compte</u>

2.2 Observance

L'observance thérapeutique est considérée comme l'un des enjeux majeurs de santé publique du XXI^e siècle par l'organisation mondiale de la santé (OMS) (74). La non observance au traitement est importante, en particulier dans les maladies chroniques : taux de non observance dans les pathologies chroniques est de 50% contre 30% dans les pathologies aiguës. Elle est associée non seulement à une évolution défavorable de la pathologie, à une altération de la qualité de vie et aussi à un surcoût pour la société du fait des hospitalisations répétées.(75)

Les études montrent en cas d'hypertension artérielle, près de 50% des patients ne suivent plus leur traitement correctement après quelques mois.(76) Dans la pratique courante, on peut constater que des patients ne viennent même pas chercher à la pharmacie le ou les médicaments prescrits, même en cas d'événement sévère, ils arrêtent de prendre leur traitement dès qu'ils se sentent mieux.

2.2.1 Définition de l'observance

Selon l'OMS, l'observance est définie par une « concordance entre le comportement d'une personne (prise de médicaments, suivi d'un régime et/ou modifications du comportement) et les recommandations d'un soignant. » (74)

Elle correspond donc à « la concordance qui existe entre les recommandations des soignants et les comportements des soignés ». On peut aussi parler d'adhésion du patient au traitement ou de compliance.

Les déterminants de l'observance :

L'observance thérapeutique dépend des comportements de santé des patients. Ces derniers sont influencés par plusieurs facteurs : **cognitifs** (savoir, savoir-faire, compétences), **métacognitifs** (prise de conscience de ses connaissances, compétences et actions réalisées), **psychosociaux** (croyances, vécus, représentations, ressentis), **sanitaires** (état de santé, diagnostic, pronostic), **culturels** (éducation familiale, culture de référence, religion) et **sociaux** (revenu, statut, lieu de vie). (77)

Les déterminants de l'observance sont déduits de ces facteurs et peuvent influencer l'adhésion aux traitements (77).

Tableau 19: Les déterminants de l'adhésion du patient au traitement et leurs impacts

(77)

Dimension	Déterminants	Impact : N = Négatif/P = Positif
Maladie	M1 - Troubles cognitifs, visuels de la personnalité M2 - Absence de symptômes M3 - Addictions (drogue, alcool, tabac) M4 - État dépressif	M1 Présence = N M2 Pas de symptômes = N M3 Présence = N M4 Présence = N
Traitement	T1 - Complexité (nombre, co-traitements, contraintes de prises...) T2 - Temps quotidien dédié T3 - modalités d'administration T4 - Durée	T1 - Nb > 4 = N T1 - Prises > 2 = N T1 - Contraintes = N T2 - Interférences avec la vie quotidienne ou la qualité de vie = N T3 - Couper les comprimés, adaptations de doses = N Patches > comprimés > injections = N T4 - Chronicité = N
Facteurs démographiques et socio-économiques	- Ressources matérielles - Précarité - Prise en charge - Appartenance ethnique - Appartenance culturelle	Niveau social bas = N Précarité sociale = N Stabilité familiale = P Coût = N
Patient Et/ou Entourage	P1 - Savoirs théoriques P2 - Savoirs pratiques P3 - Expériences antérieures P4 - Représentations liées à la maladie et aux médicaments P5 - Emotions (sentiment de peur de craintes de culpabilité d'échec personnel...) P6 - Ressources externes et internes du patient	Faible niveau de connaissance médicale = N Expériences négatives = N Perception de l'amélioration de son état de santé = P Déni de la maladie = N Positionnement social donné de la maladie = P ou N selon la représentation Peur des effets indésirables = N Stabilité familiale = P Soutien des pairs = P Estime de soi = P Difficultés de projection dans l'avenir = N Sentiment d'efficacité personnel = P
Système de soins	SS-1 Qualité de la relation patient-soignant SS2 - Organisation des soins (accessibilité, structuration, continuité...)	Confiance, empathie, niveau d'expertise = P Compétences relationnelles = P Informations claires et adaptées au patient = P Réseau organisé = P Disponibilité consultation > 10 minutes = P

Par conséquent, nous devons savoir ce que le patient connaît de son traitement, de sa maladie, quel est son environnement social (aide, famille, amis, activités), comment il s'organise dans sa vie de tous les jours, comment il se sent vis-à-vis de sa maladie et de ses traitements.

2.2.2 Evaluation de l'observance

L'évaluation de l'observance est particulièrement difficile et soulève de nombreux problèmes méthodologiques.(78)

➤ Méthodes directes :

L'évaluation de l'observance à partir de taux sanguins ou urinaires des médicaments ou de leurs métabolites permet une mesure précise, sensible et reproductible ; cependant, c'est une méthode couteuse, intrusive et limitée à certains médicaments.

Les tests d'hémostase sont perturbés avec la prise d'AOD sans pouvoir la quantifier (sauf dosage spécifique anti-IIa ou Xa).

➤ Méthodes indirectes

L'observance peut être évaluée par des questionnaires (comme par exemple, le test d'évaluation de l'observance – cf. tableau suivant) lors d'entretiens semi-directifs, le décompte des comprimés, le test d'identification des comprimés, la fréquence des renouvellements à la pharmacie.

Tableau 20: Test d'évaluation de l'observance (adapté du questionnaire du comité français de lutte contre l'hypertension artérielle) (69,70)

Test d'évaluation de l'observance		OUI	NON
1	Hier, 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 vous l'avez oublié?	<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"/>
		TOTAL DES OUI :	
Réalisation du test			
Au cours de la consultation pour le renouvellement de l'ordonnance du traitement anti-hypertenseur, toutes les questions sont posées par le médecin à son patient.			
Interprétation du test			
Total des OUI = 0		Bonne observance	
Total des OUI = 1 ou 2		Minime problème d'observance	
Total des OUI ≥ 3		Mauvaise observance	

2.2.3 Observance avec les AOD

Pour les AOD comme pour tous médicaments, l'observance thérapeutique des patients est un défi majeur en particulier quand les patients sont traités pour des maladies chroniques. La facilité d'administration des AOD ainsi que l'absence de suivi biologique peuvent induire un risque important de non-observance et une banalisation du traitement. Cette inobservance difficilement quantifiable pourrait être à l'origine d'une augmentation de récurrences thrombotiques pouvant être imputées à tort à une inefficacité du traitement.

Afin de pallier cette inobservance, il est important de renforcer l'éducation thérapeutique du patient avec les différents professionnels de santé (en particulier les médecins, infirmier(e)s et pharmaciens en charge du patient) (79).

La mise en place des entretiens pharmaceutiques dans les pathologies chroniques et la coordination entre professionnels de santé est intéressante pour améliorer l'observance du patient. Le recours aux carnets de conseils aide à sensibiliser le patient, de plus, il est important de vérifier son adhésion au traitement lors des renouvellements d'ordonnances. Ainsi, lorsqu'une mauvaise observance est décelée une intensification des mesures d'éducation thérapeutique est nécessaire. (80)

Dans le cas du dabigatran, selon une analyse en condition réelle américaine, l'observance des patients nouvellement diagnostiqués avec une FA non valvulaire est bien meilleure avec le dabigatran (Pradaxa®) qu'avec la warfarine. Dans ce travail, à un an, 63% des patients sous Pradaxa® continuent de prendre leur traitement contre seulement 39% de ceux sous warfarine (72% vs 53% à 6 mois). (81)

Cependant dans les études cliniques contrôlées sur les AOD, l'observance est loin d'être parfaite : 79 % pour le dabigatran contre 83 % pour la warfarine à 2 ans dans l'étude princeps RE-LY qui avait démontré en 2009 la supériorité de cette nouvelle approche préventive (réduction du risque d'AVC de 35 %). Un résultat étonnant car dans la « vraie vie », l'observance des AVK à 1 an est plutôt de l'ordre de 65-74%. (81)

Dans cette étude américaine, l'évaluation de l'observance est basée sur le retard au renouvellement des prescriptions en analysant la base de données administrative de délivrance des médicaments. L'observance était définie par la durée de traitement entre l'initiation et l'interruption. Les plus jeunes et les moins à risque sont les moins observants.

Les auteurs de cette étude concluent « qu'outre la réduction du risque d'AVC sans majoration des saignements, le dabigatran pourrait être d'autant plus utile que l'observance est meilleure que celle des AVK ». (81)

2.3 Pharmacovigilance

2.3.1 Notification de cas d'effets indésirables

Les AOD font l'objet d'une surveillance très étroite tant au niveau européen qu'au niveau national, notamment en ce qui concerne le risque hémorragique.

Au niveau européen, le comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques (PRAC) évalue les données de sécurité disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) de façon semestrielle. Au niveau national, le profil de sécurité de ces molécules est également suivi et un bilan est présenté en comité technique de pharmacovigilance tous les 6 mois. (1)

2.3.1.1 Suivi national de pharmacovigilance du Pradaxa®

D'après le compte-rendu du comité technique du 12 novembre 2013(82) :

Lors du dernier suivi national, l'analyse a porté sur **l'ensemble des cas graves ou médicalement significatifs** transmis par le laboratoire Boehringer Ingelheim ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre le 15/12/08 et le 31/08/13.

1 624 cas ont été retenus pour l'analyse (dont 46,5% provenant du CRPV)

Figure 5: Répartition des effets indésirables selon le système organes classes (hors décès) pour le Pradaxa®

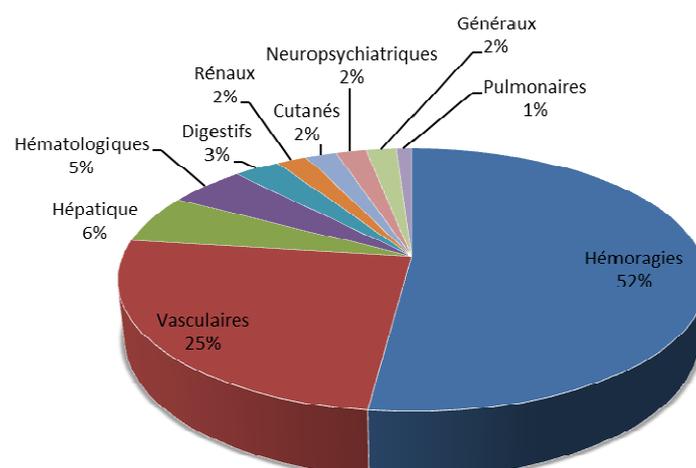


Tableau 21: Ensemble des cas graves ou médicalement significatifs enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 12/12/08 et le 31/08/13

	Nb cas	%	Nb cas	%	Effets observés	
Hémorragie (hors décès)	802	55,3 % des cas hors décès 52,4 % des femmes âge moyen de 79,1 ans 62% FA Peu d'information sur la fonction rénale et le poids sont disponibles lors de l'initiation de Pradaxa	211	26,3%	associé à une anémie	
			388	48,4%	hémorragie digestives	
			94	11,7%	hématomes musculaires ou hémorragies non précisées	
			90	11,2%	hématuries	
			7	0,9%	hémorragie du SNC	
			67	8,4%	épistaxis	
			422	52,6%	hémorragies graves	
			208	25,9%	d'autres médicaments sont associés : interaction pharmacodynamique 64% des cas antiagrégant, AINS, anticoagulant ou ISRS.	
Effets cardiovasculaires (hors décès)	387	26,7% des cas hors décès 56 % des femmes, avec un âge moyen de 71 ans.	187	48,3%	évènements veineux survenant dans l'indication de chirurgie orthopédique dans 77% des cas	61 embolies pulmonaires, 47 thromboses veineuses profondes, 74 thromboses veineuses
			168	43,4%	évènements artériels Survenant dans l'indication FA dans 77% des cas	99 AVC ou AIT, 30 IDM, 9 Thrombus auriculaires, 14 Thromboses Périphériques
			281	72,6%	évènements thromboemboliques majeurs	dont 168 évènements artériels et 113 évènements veineux (EP et TVP)
Autres effets (hors décès)	39	(2,7% hors décès) effets cutanés	12	30,8%	12 réactions hypersensibilités (2 DRESS)	
			7	17,9%	7 cas purpura	
Décès	175	(10%): 50% femme d'âge moyen 80 ans traité pour FA dans 61% des cas	116	66,3%	contexte hémorragique	
			22	12,6%	évènements thrombotiques	
			37	21,1%	autres causes (dont 18 inexpliqués)	
					Dont 48 cas (27%) un autre médicament est suspecté	Dont 15 cas Amiodarone, 13 cas antiagrégant, 7 cas Héparine, 6 cas AINS, 3 cas autres anticoagulants

D'après les cas notifiés, les effets suivants sont conformes à ceux attendus selon le RCP :

-les **effets hémorragiques** sont les plus fréquents et en rapport avec la pharmacodynamie du produit surtout chez les personnes âgées et dans l'indication de la FA. L'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase doit ainsi être encadrée. Le bénéfice des traitements anticoagulants et/ou antiagrégants dans cette population âgée doit être régulièrement réévalué par les cliniciens.

-les **accidents thrombotiques** sont représentés par les thromboses artérielles rapportées dans l'indication FA et les événements thrombotiques veineux en post-chirurgie. Aucun facteur de risque particulier (traitements concomitants, posologie) n'a pu être mis en évidence dans ce suivi. Des infarctus sont décrits mais le rôle du Pradaxa® est difficile à évaluer.

-les **effets digestifs** sont décrits dans le RCP.

-les **effets hépatiques** sont sans caractère de gravité mais restent peu documentés.

-les **atteintes rénales** doivent être surveillées.

Concernant les **effets cutanés**, ce suivi retrouve des effets cutanés graves de type hypersensibilité, notamment 2 cas de DRESS et 7 cas de vascularite.

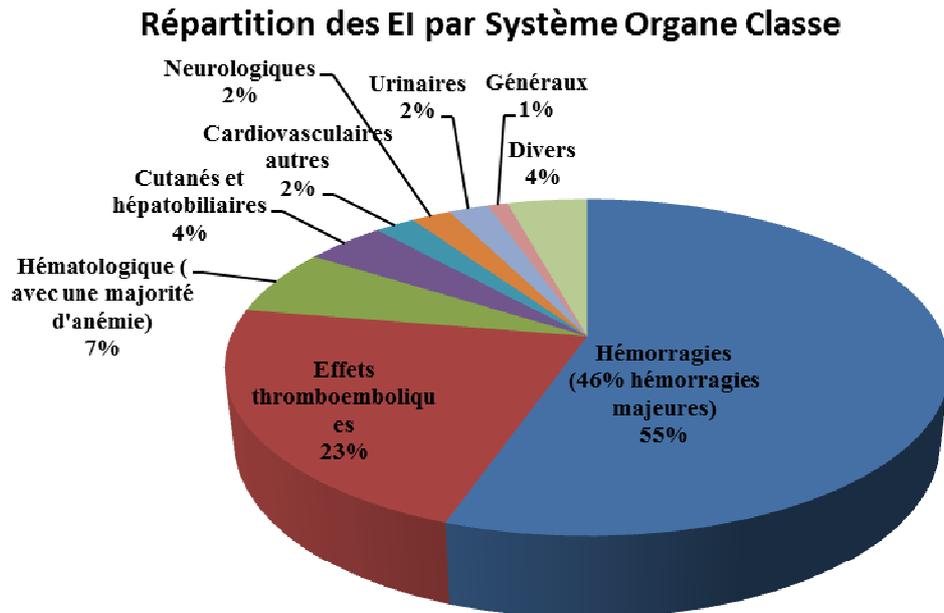
Le taux de notification des effets indésirables graves reste stable dans le temps.

Peu de cas inclus ont pu être identifiés clairement comme correspondant à une indication hors AMM.

La comparaison d'iatrogénie entre les AOD et les AVK ne permet pas à ce jour de démontrer la supériorité de l'un par rapport à l'autre. Le suivi national de pharmacovigilance est donc maintenu.

2.3.1.2 Suivi national de pharmacovigilance du Xarelto®

Lors du dernier suivi, détaillé dans le compte-rendu du comité technique du 12 novembre 2013(82), l'ensemble des cas graves français issus de la notification spontanée sur la période du 06/05/2009 au 31/08/2013 (cas transmis par les laboratoires BAYER Pharma AG et ceux enregistrés dans la BNPV) ont été analysés.



**Figure 6: Répartition des effets indésirables selon le Système Organe Classe
Rivaroxaban**

Au total, 1 566 cas ont été recensés. Les effets indésirables graves rapportés de façon cumulés depuis le début de la commercialisation du rivaroxaban et analysés dans ce suivi, sont principalement attendus et listés dans le RCP.

Les effets hémorragiques sont les plus nombreux (52%), dont 46% d'hémorragies majeures. Chez 26% des patients il a été possible de mettre en évidence un ou plusieurs facteurs de risque (insuffisance rénale, interaction médicamenteuse, posologie excessive...).

Le taux de notification des effets hémorragiques diminue par rapport aux deux périodes de suivi précédentes.

En l'état actuel du suivi, la plausibilité de la plupart des effets inattendus n'est pas suffisante pour envisager de modifier l'information sur le produit. Néanmoins, quelques rares cas de vascularite, de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'hépatites cholestatiques ou mixtes sont pertinents et devraient être pris en compte mais nécessitent un meilleur niveau de documentation avant de pouvoir valider un éventuel lien causal avec le rivaroxaban.

Ce bilan n'a pas mis en évidence de mésusage important, les indications rapportées sont majoritairement conformes à l'AMM, mais beaucoup de données sont manquantes.

Par ailleurs, il apparaît important d'insister sur la prise en compte de la fonction rénale et sur les modalités de switch dans l'information aux prescripteurs.

2.3.1.3 Suivi national de pharmacovigilance de l'Elquis®

Le premier bilan de suivi de pharmacovigilance, d'après le compte-rendu du comité technique du 18/02/2014, présente tous les effets indésirables graves et non graves notifiés spontanément aux centres régionaux de pharmacovigilance et au laboratoire depuis le début de la commercialisation d'Elquis® en juillet 2012 jusqu'au 31/12/2013 (soit une période de 18 mois).

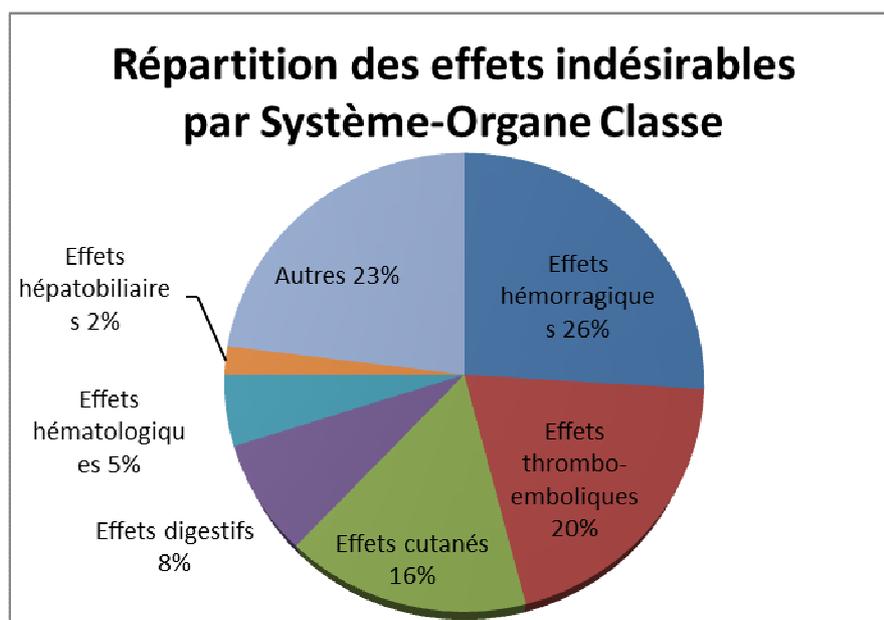


Figure 7: Répartition des effets indésirables par Système- organe classe de l'apixaban

Au total, 63 dossiers ont été retenus et analysés. La population concernée est majoritairement féminine (57%), et âgée en moyenne de 70,1 ans +/- 12,8 ans. L'indication principale est la chirurgie orthopédique (76,2% des cas).

Les effets indésirables rapportés par ce bilan sont principalement attendus et conformes à ce qui est décrit dans le RCP de l'apixaban. Peu de mésusage ont été mis en évidence, avec des indications majoritairement conformes à l'AMM.

✓ **Plan de gestion des risques (PGR) européen de l'apixaban:**

- le suivi des accidents hémorragiques, des atteintes hépatiques et de l'utilisation du produit chez les populations à risque (enfants, femmes enceintes ou allaitant, patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, etc.) ;
- deux études d'utilisation en Suède et aux Pays-Bas, visant à décrire le profil d'utilisation d'apixaban sur les 3 premières années de commercialisation du produit.

✓ **Suivi national de l'apixaban:**

Compte-tenu du faible volume de données relatives à la spécialité Eliquis®, le bilan de suivi a été jugé trop prématuré.

Le dernier bilan de suivi national de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables rapportés en France depuis la commercialisation d'Eliquis jusqu'au 31 décembre 2013, présenté au comité technique de pharmacovigilance le 18 février 2014 n'a pas mis en évidence de signal particulier. Les effets indésirables rapportés sont principalement attendus et conformes à ce qui est décrit dans l'information produit. Peu de mésusage a été mis en évidence, avec des indications majoritairement conformes à l'AMM. (1)

2.3.2 Les erreurs et risques d'erreurs avec les AOD (82)

« L'erreur de prise en charge des patients traités avec des médicaments anticoagulants » fait partie de la liste des 12 « never events », événements qui ne devraient jamais arriver en établissement de santé.

Les cas d'erreur et risques d'erreur ont été répertoriés dans le tableau suivant, selon la base Erreurs et risques d'Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM sur la période de 2005 au 30/10/2013 sur des critères de requêtes larges « Pradaxa », « Xarelto » et « Eliquis ».

Tableau 22: Cas d'erreur et risques d'erreur avec les AOD notifiés à la pharmacovigilance entre 2005 et le 30/10/2013 (82)

		Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Conséquence pour le patient
Cas d'erreurs	Erreurs de prescription	4	8	- 6 sans conséquences - 17 complications hémorragiques (dont 4 décès) - 3 complications thrombotiques (dont 1 décès)
	Erreurs d'administration	3	11	
	Erreurs de délivrance	1	1	
	Autre		1	
Total cas d'erreur		8	21	
		29		
Risques d'erreur		2	5	
Total risques d'erreur		7		

Le profil des erreurs avec les AOD est différent de celui des AVK.

Avec les AVK, l'erreur d'administration venait du patient lui-même (principalement confusion entre Préviscan® et Néбиволол® ou Préviscan® et Lisinopril®).

Alors qu'avec les AOD, les erreurs d'administration et de prescription sont liées entre autres aux professionnels de santé en lien avec la complexité des indications et des posologies en fonction des populations traitées (patients âgés, fonction rénale).

La nécessité de continuer à informer et former les professionnels de santé sur le bon usage de ces médicaments et notamment sur le relai AVK / AOD a été souligné.

2.4 Plan d'action AOD de l'ANSM

En rappel, tous les anticoagulants sont associés à un risque hémorragique élevé. Il s'agit de la première cause d'effets indésirables graves et d'hospitalisation pour effet indésirable, en particulier pour les AVK.

La consommation des anticoagulants est en hausse constante. En 2011, 4% de la population a perçu au moins un remboursement d'anticoagulant. L'exposition à ces traitements augmente avec l'âge.

Les AOD sont également associés à un risque hémorragique. Ils peuvent être amenés à être utilisés de façon large et sur le long terme. Or, chaque AOD possède des propriétés pharmaco-thérapeutiques spécifiques (indications, interactions médicamenteuses, CI etc.).

Par ailleurs, il n'existe pas de recommandation validée de réversion rapide de l'activité anticoagulante, ni de tests biologiques spécifiques validés et largement disponibles en pratique courante.

Ces éléments ont amené l'ANSM à faire preuve d'une vigilance particulière dès l'autorisation de ces médicaments.

Le plan d'action AOD de l'ANSM s'articule autour des axes suivants (82):

- la **surveillance renforcée** du profil de sécurité de ces spécialités au niveau européen, par l'évaluation semestrielle des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR), ainsi qu'au niveau national, par les suivis nationaux de pharmacovigilance mis en place depuis le début de la commercialisation de ces spécialités;

- le **PGR** mis en place au niveau européen, prévoit notamment la conduite d'études observationnelles, la tenue de registres de recueil des effets indésirables d'intérêt (hémorragies, hépatotoxicité etc.), la conduite d'enquêtes prescripteurs ainsi que des documents de minimisation du risque ;

- les **communications mises en ligne sur le site de l'ANSM** depuis la mise à disposition des AOD dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients atteints de FA, visent à sensibiliser les professionnels de santé sur les risques liés à leur utilisation et la nécessité d'utiliser ces médicaments dans le strict cadre des conditions de l'AMM.

-le **contrôle de la publicité destinée aux professionnels de santé**, fait l'objet d'une évaluation particulièrement attentive ;

-l'**analyse des données de vente et de remboursement** décrit leur évolution trimestrielle. Une analyse comparative des données de vente des AOD et des AVK au niveau européen pourra également être effectuée en parallèle pour les principaux marchés européens.

3 Nouvelles missions du pharmacien : les entretiens patients

3.1 Evolution des missions du pharmacien d'officine

Le rôle du pharmacien a évolué depuis ces dernières années, il s'est vu confier de nouvelles missions.

La loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) de 2009 réorganise le système de santé en améliorant la coordination des soins, en jouant sur la modernisation des établissements de santé, sur l'amélioration de l'accès à des soins de qualité, sur la prévention et la santé publique ainsi que sur l'organisation territoriale du système de santé. (2)

Les nouvelles missions du pharmacien sont définies par l'article 38 de la loi HPST (article L5125-1-1 A du CSP modifié par la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 38) :

- Contribution aux soins de premier recours,
- Coopération avec les professionnels de santé,
- Mission de service public,
- Actions de veille sanitaire,
- Education thérapeutique du patient,
- Pharmacien référent pour un établissement qui ne dispose pas de PUI (Pharmacie à Usage Intérieur),
- Renouvellement périodique des traitements chroniques, ajustement des posologies,
- Conseils en vue de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes,

Le rapport de l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) de juin 2011, Pharmacies d'officines : rémunération, missions, réseau (3), permet de proposer un nouveau mode de rémunération adapté aux nouvelles missions du pharmacien : le pharmacien correspondant, le renouvellement de la prescription après bilan pharmaceutique, le dépistage en officine, **l'entretien d'accompagnement des patients**, le bilan de médication, la réalisation de test de dépistage rapide des angines streptococcique en officine, la préparation des doses à administrer, la dispensation à domicile, l'éducation thérapeutique du patient, la vaccination, les soins de premiers secours, la téléconsultation en pharmacie.

La convention de 2012, officialise l'accord entre l'assurance-maladie et les organisations représentatives des officines sur les objectifs et le nouveau mode de rémunération des pharmaciens. (83)

C'est ainsi qu'après cette Convention de 2012 et l'avenant édicté l'année suivante (juin 2013), les règles relatives aux entretiens pharmaceutiques dans le domaine des AVK ont pu être mises en place dans les pharmacies.

3.2 Rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique (84)

L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien, l'article R. 4235-2 du CSP précise en effet que le pharmacien "doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale".

Nous avons vu précédemment que l'article L. 5125-1-1 A du CSP définit les missions des pharmaciens d'officine. Il mentionne notamment que les pharmaciens officinaux "contribuent aux soins de premier recours" (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage) et "peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients".

Selon la HAS (2007), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) concerne l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients ayant une maladie chronique, dont les pharmaciens. Pour être efficace, l'ETP doit être réalisée en réseau avec les différents professionnels de santé et les autres personnes entourant le patient.

Les pharmaciens disposent de nombreux atouts pour intervenir dans l'ETP du patient :

- leur proximité géographique (23 000 pharmacies sur l'ensemble du territoire) ;
- leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues plages horaires ;
- leurs contacts fréquents avec le public : 4 millions de personnes franchissent chaque jour les portes des officines ;
- leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux ...) ;
- leur relation de confiance instaurée avec le patient ;
- leur formation à la fois scientifique et professionnelle.

Dans le cadre de l'éducation pour la santé et de l'éducation thérapeutique du patient, les rôles du pharmacien sont multiples, en particulier :

✓ **Sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention et le dépistage :**

En participant aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique ; relayant les campagnes de dépistage des maladies ; en repérant les personnes à risque et les orientant vers une consultation médicale.

✓ **Aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements**

Il évalue ce que le patient connaît de sa maladie et ses traitements et apporte les informations complémentaires nécessaires pour la bonne poursuite du traitement en s'assurant de la bonne compréhension du patient.

✓ **Promouvoir le bon usage du médicament**

Il rappelle les modalités de prises, les techniques d'administrations de certains médicaments (technique d'inhalation, d'injection etc.) et l'importance de la prise régulière des traitements. Il sensibilise aux risques de l'automédication sans conseil adapté et il facilite l'organisation pratique de la prise des médicaments (plan de prise et que faire en cas d'oubli).

✓ **Apprendre et renforcer les techniques particulières de prises de certains médicaments.**

Il fait une démonstration au patient suivi d'un essai pour vérifier qu'il ait bien compris et ne pas hésiter à rappeler de temps en temps les bons gestes d'utilisation (technique d'inhalation d'un médicament antihistaminique, instillation d'un collyre etc.).

✓ **Aider le patient à l'apprentissage de l'autosurveillance**

Le pharmacien peut jouer un rôle important pour éduquer le patient à l'automesure (lecteur de glycémie, auto tensiomètre etc.) et à la reconnaissance des signes d'alerte (mauvais contrôle de la maladie, effets indésirables etc.).

✓ **Soutenir et accompagner les patients**

Le pharmacien occupe une place privilégiée pour les accompagner. Dès l'annonce du diagnostic, il représente un soutien pour le patient (et ses proches), en particulier en cas de difficultés liées aux traitements, de survenue d'une complication ou d'un événement majeur, de chute de motivation ou de confiance en soi.

3.3 Les entretiens patients (85)

Les entretiens patients sont une des nouvelles missions attribuées aux pharmaciens dans l'accompagnement des patients chroniques.

Les premiers patients concernés par ces entretiens sont ceux suivant un traitement par AVK.

La mise en place de ces entretiens n'a pas été si simple. Initialement prévus pour janvier 2013, ce n'est finalement que lors de la parution au journal officiel du 27 juin 2013 de l'arrêté du 24 juin 2013 que les entretiens ont pu être effectués.(4)

Devait ensuite suivre les entretiens pharmaceutiques des patients asthmatiques, initialement prévus pour juillet 2013, les modalités et la parution au journal officiel tardent encore à venir.

L'avenant n°1 à la convention nationale pharmaceutique (signé par l'Union nationale des caisses d'assurance-maladie (Uncam), les trois syndicats représentatifs des pharmaciens d'officine : la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF), l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) et l'Union nationale des pharmacies de France (UNPF), ainsi que l'Union nationale des organismes complémentaires d'assurance-maladie (Unocam)) fixe les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous traitement chronique par antivitamine K (AVK) conformément aux dispositions de l'article 28.1 de cette convention.

Ce dispositif d'accompagnement constitue l'un des axes de la rémunération sur objectifs de santé publique du pharmacien. L'article 31.2.2 de la convention prévoit à cet égard le versement au pharmacien d'une rémunération annuelle de **40 € par an et par patient**(après deux entretiens).

Les grands principes de l'entretien pharmaceutique

L'entretien pharmaceutique constitue l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient (article 10-2 de la convention nationale). Il doit notamment permettre :

- de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients,
- de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament,
- d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement,
- de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement,
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement.

Les engagements du pharmacien

Le pharmacien s'engage, à assurer la confidentialité de l'entretien (article 8). Il doit ainsi prévoir dans son officine un espace de confidentialité où il peut recevoir isolément les patients.

Il s'engage également à respecter les principes suivants, notamment (article 10.1) :

- ✓ **Droits, devoirs et interdictions** : il doit obtenir le consentement éclairé de l'assuré sur son intégration dans le dispositif d'accompagnement et s'interdire d'établir un diagnostic.
- ✓ **Publicité et communications** : il doit s'abstenir d'utiliser tout support publicitaire qui ferait référence à la rémunération qu'il perçoit de l'assurance-maladie.
- ✓ **Continuité de service de l'officine** : il doit veiller à garantir l'exercice personnel de sa profession. L'organisation de son officine doit ainsi lui permettre à la fois d'accomplir ses actes professionnels ou d'en surveiller attentivement l'exécution et d'assurer l'accompagnement des patients.

L'accompagnement pharmaceutique des patients sous traitement par AVK

Pourquoi l'accompagnement des patients sous AVK ?

Plus d'un million de patients sont traités chaque année par des AVK. Le suivi de ces patients, dont l'âge moyen est de 73 ans et qui sont à 75 % fidèles à une seule pharmacie, constitue un véritable enjeu de santé publique.

En effet, les AVK, médicaments à marge thérapeutique étroite, nécessitent une surveillance renforcée en raison du risque hémorragique ou thrombotique élevé qu'ils peuvent induire s'ils ne sont pas correctement utilisés. On estime que chaque année les accidents iatrogéniques liés à la consommation d'AVK sont responsables de 17 300 hospitalisations et de 4 000 décès. Ils constituent à ce titre la première cause d'iatrogénie en France.

L'accompagnement par le pharmacien s'effectue en articulation avec le médecin prescripteur.

L'accompagnement pour qui ?

L'avenant n° 1 prévoit que seuls sont éligibles à l'accompagnement les patients chroniques sous traitement par antivitamine K « pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois ». Un courrier d'information sur le contenu et les modalités de l'accompagnement est adressé par l'assurance-maladie aux patients concernés. Le pharmacien peut également proposer d'intégrer des patients dans ce dispositif avec leur consentement.

Quelles modalités de mise en œuvre ?

L'article 28.1.2 de la convention nationale prévoit que l'accompagnement des patients sous AVK passe par :

- ✓ un entretien à l'initiation du traitement ;
- ✓ la réalisation d'au moins deux entretiens pharmaceutiques annuels, au cours desquels le pharmacien informe et conseille le patient sur le bon usage des médicaments prescrits dans le cadre de son traitement ;
- ✓ le contrôle de la réalisation de l'INR ;
- ✓ en cas de besoin, la prise de contact avec le prescripteur avec l'accord du patient.

L'avenant n° 1 prévoit de mettre à disposition des pharmaciens des supports d'accompagnement validés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute Autorité de santé (HAS) :

- **un guide d'accompagnement**, support pédagogique à destination du pharmacien, qui constitue un référentiel pour mener à bien l'entretien et assurer un accompagnement optimal ;
- **une fiche de suivi de l'entretien** qui constitue un support d'échange avec le patient et permet d'assurer la traçabilité et le suivi de ces entretiens. Le pharmacien tient cette fiche à la disposition du service du contrôle médical.

Les outils mis en place pour les AVK nous ont semblé très intéressants, aussi nous avons voulu les appliquer aux AOD. En effet, les AOD étant des anticoagulants oraux sous surveillance, ils peuvent nécessiter un accompagnement et un suivi rapproché des patients au même titre que les AVK.

Sur le même modèle nous avons élaboré la fiche de suivi patient et un guide d'accompagnement pour les entretiens, ainsi que des documents utiles à donner aux patients telle qu'une fiche d'information patient et une carte d'anticoagulation. Après élaboration, ces documents ont été évalués en officine.

MATERIEL ET METHODE :

1 Problématiques et objectifs

Dans cette étude, nous nous intéressons au suivi des patients sous AOD et à la mise en place d'outils pouvant être mis à disposition des pharmaciens d'officine pour mener les entretiens pharmaceutiques. Nous avons utilisé des outils déjà existants lors de la mise en place des entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK suite à l'arrêté du 24 juin 2013(4) même si les AOD ne sont pas, pour le moment, concernés par ce texte de loi.

Le but est d'accompagner au mieux les patients qui suivent ce type de traitement et de leur donner les principales informations et préconisations sur :

- le but de leur traitement,
- les modalités de prise et l'observance,
- les recommandations en cas d'oubli,
- les points d'attention (automédications, signe de saignement, personne à informer) ...
- la sensibilisation aux risques

Avec une attention particulière sur leurs demandes et leurs besoins dans le cadre de leur traitement.

A cet effet, nous avons créé des outils pour le pharmacien :

- la « **Fiche de suivi patient** » (cf. annexe 8)
- le « **Guide d'accompagnement pour les entretiens pour les patients sous anticoagulants oraux directs** » (cf. annexe 9)

Nous avons également utilisé des documents existants à délivrer aux patients lors de l'entretien :

- Fiche d'information patient
- Carte d'anticoagulation

Puis, les outils ont été évalués par des pharmaciens dans le but de les perfectionner, les corriger, les modifier et d'en vérifier l'utilité, afin qu'ils soient utilisables pour tous.

L'avis des patients n'a pas été abordé lors de cette étude.

2 Elaboration des outils

2.1 Référentiel : les supports existants

Afin d'élaborer les outils, nous nous sommes référés aux :

➤ **Documents existants pour les AVK :**

- Arrêté du 24 juin 2013 portant sur approbation de l'avenant n°1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance-maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux, paru au journal officiel le 27 juin 2013(4).

Ce document sert de référence, il a été élaboré et validé par les autorités compétentes pour encadrer les entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK.

- « Fiche de suivi patient » et « Entretien pharmaceutique guide d'accompagnement des patients sous antivitamine K (AVK) » fourni par la CPAM. (86)(87)

Cela reprend les points abordés dans l'arrêté du 27 juin 2013, et encadre l'entretien pharmaceutique pour les AVK.

The image displays two screenshots of a patient follow-up form. The left screenshot is titled 'FICHE DE SUIVI PATIENT DANS LE CADRE DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE ANTI-VITAMINE K - AVK'. It contains fields for patient information: Nom, Prénom, Date de naissance, N° d'immatriculation, Régime d'affiliation, Adresse, and three entries for pharmacy visits (Date, nom du pharmacien). The right screenshot is titled 'Notions générales sur le traitement AVK' and contains a table with 7 questions and checkboxes for 'A', 'PA', and 'NA' across three visits (Entretien 1, 2, 3).

Les principes du traitement	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Le patient sait-il à quoi sert « nom de la spécialité AVK prescrite » ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
2. Le patient sait-il pourquoi « nom de la spécialité AVK prescrite » lui a été prescrit ? Si oui, est-il capable de restituer en termes simples l'indication thérapeutique ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
3. Le patient sait-il si ce médicament comporte certains risques ? Si oui, le patient les connaît-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Le patient connaît-il la dose qu'a prescrit son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
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 ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
6. 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	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
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 ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

- Les patients sous anticoagulants oraux - Conduite d'entretien des patients sous anti-vitamine K. (88)

Brochure diffusée par le syndicat USPO (Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine). Cette brochure sert de support au questionnaire, il énonce toutes les informations à connaître en vue d'établir un entretien pharmaceutique et apporte les réponses nécessaires à chaque question de la « fiche de suivi patient ».

➤ **Documents existants pour les AOD :**

- Les documents du réseau CREPvAL-GRANTED : « Guide d'entretien – évaluation des déterminants de l'observance » et « courrier de synthèse éducation NACO ». (cf. annexes 2 et 3)
- Les fiches d'information patient du réseau CREPvAL-GRANTED « conseil minimum livret PRADAXA (FA) », « conseil minimum livret XARELTO (FA) », « conseil minimum livret XARELTO (MTE) » données aux patients à la suite des séances d'éducation thérapeutique. (cf. annexe 4- 5 -6)

Le réseau CREPvAL GRANTED (centre de référence pour l'éducation thérapeutique des pathologies vasculaire, Arc Alpin), est un réseau ville-hôpital regroupant plusieurs professionnels de santé et structures de soins impliqués dans le suivi des personnes présentant une pathologie vasculaire. Ce réseau fait partie du GCS MRSI (Groupement de Coopération Sanitaire-Maison des réseaux sud Isère). (cf. annexe 1 : Notice d'information du réseau CREPvAL GRANTED)

Il propose différents programmes d'ETP, en particulier le programme « Les traitements anticoagulants au quotidien » pour les personnes sous traitement anticoagulant que ce soit pour une indication cardiaque ou dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse, embolie pulmonaire).

Ce programme d'ETP a été autorisé par l'ARS en janvier 2011.

- Le suivi d'une infirmière d'éducation du Réseau sur une après-midi, a permis d'observer le déroulement et le contenu d'une séance d'éducation et les modalités d'utilisation des documents. En insistant sur ce qu'il était nécessaire de considérer lors d'une séance d'éducation : se renseigner sur le patient dans sa globalité, voir ce qu'il sait de son traitement, évaluer comment il s'organise et va s'organiser chez lui.

Cette infirmière préconise de laisser au maximum parler le patient en posant des questions ouvertes, de ne pas le submerger d'information (voir ce que le patient peut ou veut entendre), de ne pas insister si le patient est bien entouré. Le plus important pour lui, c'est de comprendre sa maladie et de lui transmettre les grands principes de son traitement.(89)

2.2 Les outils utilisés pour les entretiens AOD

Deux outils ont été créés pour les pharmaciens :

- la fiche de suivi patient
- le guide d'accompagnement pour les entretiens des patients sous anticoagulants oraux directs : Pradaxa[®], Xarelto[®], Eliquis[®].

Deux outils déjà existants sont à délivrer aux patients lors de l'entretien :

- le livret d'information patient
- la carte d'anticoagulation.

2.2.1 La fiche de suivi patient (cf. annexe 7)

La fiche de suivi a été construite sur le même modèle que celle des AVK, les principaux thèmes abordés ont été conservés et adaptés.

Dans notre travail, nous proposons **des formulations de question** pour faciliter l'entretien. Ces exemples de questions à poser aux patients sont sous forme ouvertes, car l'utilisation de **question ouverte** facilite les échanges et le dialogue avec les patients en utilisant des adverbes (pourquoi, combien, comment, quand) ou des adjectifs/pronoms interrogatifs (quel, quoi, qui). (90,91)

Elle comporte trois parties :

- 1) **Information générales concernant le patient** : nom, prénom date de naissance, n° de sécurité sociale, adresse, numéro de téléphone, personne à contacter si besoin, date des entretiens et nom du pharmacien les ayant effectués.

- 2) **Tableau de synthèse de l'entretien** : nom de l'anticoagulant, le prescripteur, date et indication de prescription, la carte d'anticoagulation et la fiche d'information patient, les autres médicaments prescrits, les habitudes de vie, les difficultés motrices/cognitives/sensorielles, le vécu du traitement par le patient.

Cette partie résume les informations importantes sur le patient et son traitement, les points sont abordés tout au long du questionnaire. Il est intéressant d'avoir ce tableau après la partie identification du patient afin de discerner en un coup d'œil les renseignements obtenus lors des précédents entretiens (trois colonnes correspondant chacune à un entretien : entretien 1, 2 et 3 – selon les recommandations 2 à 3 entretiens par patient et par an peuvent être nécessaire).

Il est préférable de le remplir après chaque entretien.

Tableau de synthèse de l'entretien :

Ce tableau permet de résumer les informations principales concernant le patient, pour avoir une vision globale des entretiens. Il est préférable de compléter cette partie après avoir réalisé le questionnaire puisque les thèmes sont déjà abordés dans les questions qui suivent ce tableau.

Se reporter à la question 1 page 3 pour débiter le questionnaire et revenir à cette partie après l'entretien pour compléter les informations.

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
Poids			
Nom de l'AOD prescrit (Abordé à la question 1)			
Nom du prescripteur			
Historique de la prescription d'anticoagulant (Abordé à la question 2)			
Le patient a-t-il une carte anticoagulation orale et un livret d'information patient (Abordé à la question 9)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autres médicaments prescrits Abordé à la question 13			
Autres médicaments / produit à base de plantes consommés par le patient (automédication) Abordé à la question 14 – 15 – 16			
Habitudes de vie			
Difficultés motrices/cognitives/sensorielles Abordé à la question 18			
Comment le patient vit globalement son traitement Abordé à la question 19			

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

Page 2 sur 9

Figure 9: Tableau de synthèse de la fiche de suivi

3) Le questionnaire :

Ce dernier reprend les questions à aborder pendant l'entretien, au total 22 questions qui abordent les notions du traitement anticoagulant : principe du traitement, surveillance, les autres médicaments, la vie quotidienne, les professionnels de santé... Pour chaque question des exemples de formulation sont proposés afin d'aider le pharmacien à lancer le dialogue avec le patient lors de l'entretien. A la fin des questions on retrouve cinq points de conclusion pour le pharmacien.

Après chaque question, un tableau de trois colonnes correspondant chacune à un entretien, permet de noter si les notions abordées sont acquises (A), partiellement acquises (PA) ou non acquises (NA) par le patient et s'il a des commentaires à ajouter.

Questionnaire

1. Notions générales sur le traitement anticoagulant

a) Principes du traitement

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
1. Le patient connaît-il le nom de son traitement anticoagulant ? <i>Quel est votre traitement anticoagulant ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2. Historique de la prescription d'anticoagulant <i>Depuis combien de temps êtes-vous sous anticoagulant ? Est-ce votre premier traitement ?</i>			
3. Le patient sait-il à quoi sert son anticoagulant ? <i>Dites-moi, savez-vous à quoi sert l'anticoagulant prescrit ? Quel est le but de ce traitement ?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Le patient sait-il pourquoi un anticoagulant lui a été prescrit ? si oui, pour quelle indication thérapeutique ? <i>Pourquoi cet anticoagulant vous a-t-il été prescrit ? dans qu'elle indication ?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
5. Le patient connaît-il le dosage et la posologie qu'a prescrite son médecin ? <i>Quel dosage est prescrit par votre médecin ? A quelle posologie ?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

Page 3 sur 9

Figure 10: Première partie du questionnaire
En italique, les questions proposées à titre d'exemple.

➤ Les différents points abordés par le questionnaire sont les suivants :

1) Notions générales sur le traitement anticoagulant

a. Principes du traitement :

Dans cette partie, neuf questions (n°1 à 9) abordent: le nom de l'anticoagulant, l'historique de la prescription, à quoi sert le traitement, l'indication, le dosage et la posologie, le moment de prise, l'oubli du médicament, que faire en cas d'oubli, la fiche d'information patient et la carte d'anticoagulant...

b. Surveillance biologique du traitement :

Une question (n°10) sur le bilan biologique et la fonction rénale avant la mise en place du traitement même si l'absence de surveillance biologique de routine est mise en avant.

c. Surveillances de l'apparition des signes évocateurs d'hémorragies ou de thromboses (surveillance clinique)

Deux questions (n° 11 et 12) sur les signes évocateurs d'hémorragie et de thrombose connus par le patient et la conduite à tenir dans ce cas-là.

d. Les autres médicaments

Trois questions (n° 13 à 15) sur les autres médicaments pris par le patient, les médicaments déconseillés et l'automédication.

e. Vie quotidienne

Quatre questions (n° 16 à 19) sur les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique, la consommation de produits à base de plantes, les éventuelles difficultés motrices/cognitives/sensorielles du patient ainsi que son ressenti vis-à-vis de son traitement et de sa maladie.

f. Les professionnels de santé

Deux questions (n° 20 et 21) sur les professionnels de santé vus par le patient et le fait d'informer chaque professionnel de santé de la prise d'un traitement anticoagulant.

2) Conclusion pour le patient

Une question (n° 22) pour savoir si le patient a des questions sur son traitement.

3) Conclusion pour le pharmacien

Cinq points (n° 23 à 27) avec une synthèse de l'entretien, l'appréciation sur le niveau d'information du patient, la nécessité de prévoir un second entretien avec un accompagnant, l'orientation vers le prescripteur, la prise de contact avec le prescripteur.

4) Suivi de l'accompagnement

Pour convenir des modalités de suivi de l'accompagnement et le prochain entretien, il est possible de noter un éventuel changement ou arrêt de traitement anticoagulant.

La fiche de suivi permet une trame d'échange entre le patient et le pharmacien lors de l'entretien, il n'est pas nécessaire de suivre l'ordre proposé mais tous les points doivent être abordés (plusieurs entretiens peuvent être nécessaires). Pour cela, il est important de connaître les principaux thèmes de la fiche de suivi afin de la compléter au mieux pendant l'entretien.

2.2.2 Le guide d'accompagnement pour les entretiens des patients sous anticoagulants directs : Pradaxa[®], Xarelto[®], Eliquis[®] (cf. annexe 8)

Il nous a paru intéressant de joindre à la fiche de suivi patient un guide permettant d'apporter des informations complémentaires à la fiche de suivi. Les pharmaciens peuvent se référer à ce guide avant et pendant l'entretien.

Dans les entretiens AVK, la CPAM fournit un guide simple et succinct, six pages, retraçant brièvement l'intérêt des entretiens AVK, comment procéder avec la fiche de suivi, les grands thèmes à aborder avec les AVK, la surveillance biologique, les signes de sous et surdosage,

les interactions médicamenteuses, l'alimentation et les professionnels de santé à prévenir. (84)

Pour notre travail, nous nous sommes basés sur celui distribué par le syndicat pharmaceutique USPO qui est plus détaillé en présentant pour chaque item de la fiche de suivi des informations complémentaires. (88) Nous avons fait de même en adaptant les commentaires aux AOD et au questionnaire de la fiche de suivi créée afin de présenter les principales caractéristiques des AOD et de permettre aux pharmaciens de répondre aux éventuelles questions des patients lors de l'entretien.

Question 6 : Prise médicamenteuse (8)

L'anticoagulant doit être pris régulièrement, toujours au même moment et à la même heure de la journée, une ou deux heures d'écart sont acceptables, en une à deux prises par jour selon la spécialité et la prescription du médecin.

De plus, il doit être pris en mangeant avec un grand verre d'eau pour faciliter son absorption, sa biodisponibilité (Rivaroxaban) et améliorer le confort, éviter les désagréments d'ordres digestifs (Dabigatran). (9)

Question 7 : Observance

Il est important de vérifier l'observance du patient vis-à-vis de son traitement. Lui arrive-t-il de l'oublier ? Comment s'organise-t-il pour prendre ses médicaments ? Est-ce difficile pour lui ? Comment vit-il avec ? En résumé, adhère-t-il au traitement ?

Question 8 : En cas d'oubli de prise de l'AOD (8) (10) (11)

➤ Dans la prévention d'AVC et d'ES chez les patients avec fibrillation auriculaire : Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de Juillet 2013(10), en cas d'oubli, il ne faut surtout pas doubler la dose de la prise suivante mais si le patient se rend compte assez rapidement de l'oubli, il peut prendre la dose oubliée jusqu'à la moitié de l'intervalle temps avant la prise suivante :

- ✓ Une prise par jour : le médicament peut être pris si l'oubli date de moins de 12 heures.
- ✓ Deux prises par jour : le médicament peut-être pris si l'oubli date de moins de 6 heures.

Il faudra ensuite reprendre le médicament aux moments habituels.

Interactions médicamenteuses (14)(6)

-commune à tous les nouveaux anticoagulants oraux

Substances	Risque	Niveau d'interaction et recommandations
Acide acétylsalicylique	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal.	Contre-indication avec : - doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique : ≥ 500mg par prise et/ou ≥ 3g par jour et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal. Association déconseillée avec : - doses antiagrégantes de 75 mg à 375 mg par jour, en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal. A prendre en compte avec : - doses antiagrégantes de 75 mg à 375 mg par jour
Antiagrégants plaquettaires : Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.	Augmentation du risque hémorragique.	A prendre en compte Association déconseillée avec le Dabigatran Ticagrelor : inhibiteur direct de la Pgp
Antibactériens : Rifampicine	Inducteur de la Pgp et du CYP 3A4 : Diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	Association déconseillée pour le Dabigatran. A prendre en compte pour le Rivaroxaban et Apsisaban
Antibiotiques : Clarithromycine	Inhibiteur puissant de la CYP 3A4 et modéré Pgp Augmentation de la concentration plasmatique de l'anticoagulant avec majoration du risque hémorragique.	Association déconseillée pour le Dabigatran surtout en cas d'insuffisance rénale (modérée ou légère). A prendre en compte pour le Rivaroxaban et Apsisaban

Figure 11: Contenu du guide d'accompagnement de patient sous AOD

- Les points abordés dans le guide d'accompagnement des patients sous AOD sont les suivants :

Tout d'abord, une **introduction** présente l'intérêt des AOD par rapport aux AVK et rappelle les données sur ces molécules.

Le **guide de l'entretien** permet de préparer l'entretien pharmaceutique, d'expliquer l'intérêt de la fiche suivi « trame d'échange pendant l'entretien », «Il (le questionnaire) doit être

considéré comme un fil conducteur de l'entretien et comme un verbatim précis des questions à poser».

Il décrit le **préalable** et la **préparation de l'entretien** (espace de confidentialité, prise de rendez-vous avec le patient, historique du patient, document à lui remettre lors de l'entretien).

Puis suivent, les **informations complémentaires** relatives à l'entretien, complétant la fiche de suivi.

- Un point sur l'observance globale du patient à évaluer tout au long de l'entretien : registre cognitif, social, comportemental/organisationnel, émotionnel.
- Un point sur le tableau de synthèse : à remplir en fin d'entretien.
- Des rappels : pour chaque question de la fiche de suivi nécessitant un éclaircissement, des informations complémentaires peuvent aider avant ou lors de l'entretien (indications et posologies des AOD, que faire en cas d'oubli, saignements et signes hémorragiques, interactions médicamenteuses).

Il est recommandé de prendre connaissance de ces rappels avant d'effectuer un entretien afin d'être à l'aise sur le sujet et pouvoir répondre aux éventuelles questions des patients.

En **conclusion**, des recommandations de fin d'entretien permettent de s'assurer de la bonne compréhension du patient et du bon déroulement de l'entretien.

2.2.3 Le livret d'information patient et la carte d'anticoagulation

L'entretien permet de revoir avec le patient les points concernant leur traitement anticoagulant. Un livret d'information patient et une carte d'anticoagulation sont à lui remettre lors du premier entretien si celui-ci ne les a pas déjà.

Pour éviter de créer de nouveaux supports, nous avons utilisé, dans la phase de pré-test, des supports existants et validés :

- « **Vous et votre nouveau traitement anticoagulant : Eliquis[®], Pradaxa[®], Xarelto[®]** » (92)

3 Phase expérimentale : pré-test des outils

Après avoir élaboré les supports pour les entretiens pharmaceutiques AOD, un pré test de ces supports a été effectué avant l'étude elle-même.

Trois patients d'une pharmacie péri-urbaine ont accepté l'entretien. Les patients interrogés étaient plutôt demandeurs et intéressés.

Il a été nécessaire de s'approprier les outils avant de mener les entretiens pharmaceutiques.

Ce qui a permis de :

- connaître les points abordés par le questionnaire de la fiche de suivi,
- se familiariser avec les questions,
- se sensibiliser aux AOD et aux dernières informations connues sur le sujet,
- lire et connaître les principales réponses aux questions de la fiche de suivi grâce au guide d'accompagnement,
- prendre connaissance des documents à donner aux patients pendant l'entretien (carte d'anticoagulation et livret d'information patient).

Lors des entretiens, la **fiche de suivi** n'a pas toujours été facile à suivre, en fonction des patients. Les questions ouvertes ont permis de laisser parler le patient et de répondre à différents points de la fiche de suivi sans avoir besoin de poser toutes les questions. La difficulté a été de retrouver les questions auxquelles faisaient référence le patient et de remplir la fiche de suivi en même temps.

Lors de ces entretiens une des difficultés a été de recadrer les patients sur leur traitement par AOD. Les patients pouvaient aborder leurs autres traitements et les désagréments qu'ils pouvaient avoir avec leurs autres pathologies : diabète, ostéoporose, douleurs articulaires ; dans ce cas, il a été utile de reprendre le questionnaire afin de recentrer la discussion.

Mais, le contenu de la fiche de suivi était bien adapté, la fiche de suivi n'a pas été modifiée.

Le **guide d'accompagnement**, n'a pas été utile pendant l'entretien mais plutôt avant pour anticiper les éventuelles questions de patients lors de l'entretien. Cependant lorsque le patient posait une question un peu plus pointue sur l'arrêt d'un AOD avant une intervention chirurgicale par exemple, il a été facile de retrouver l'information dans le guide.

La **carte d'anticoagulation orale** n'a pas été facile à remplir.

Le **livret d'information patient** était très intéressant mais, les données en cas d'oubli de prise n'étaient pas actualisées.

Après chaque entretien, une grille d'évaluation a été complétée.

Tableau 23 : Grille d'évaluation des outils pour les trois entretiens pharmaceutiques lors du pré-test

Les 3 entretiens du pré-test sont répertoriés comme suit : a, b, c.

Informations personnelles du pharmacien menant l'enquête	Sexe		Femme		
	Age		25		
	Statut		Pharmacien		
	Situation		Péri-urbaine		
Entretien			a	b	c
Fiche suivi patient	1	Satisfaction	Assez satisfait	Assez satisfait	Assez satisfait
	2	Utilité	Plutôt utile	Plutôt utile	Plutôt utile
	3	Facile à poser	Oui	Oui	Oui
	4	Exple de question Aide	Oui	Oui	Oui
	5	Difficultés	Oui	Non	Non
	6	Ajouter	Non	Non	Non
Guide d'accompagnement	7	Satisfaction	Assez satisfait	Assez satisfait	Assez satisfait
	8	Utilité	Plutôt utile	Très utile	Très utile
	9	Facile	Oui	Oui	Oui
	10	Aide suffisante	Oui	Oui	Oui
	11	Difficultés	Non	Non	Non
	12	Ajouter	Non	Non	Non
Carte d'anticoagulation	13	Satisfaction	Peu satisfait	Peu satisfait	Assez satisfait
	14	Utile	Oui	Oui	Oui
Livret d'information	15	Satisfaction	Assez satisfait	Peu satisfait	Assez satisfait
	16	Utile	Oui	Oui	Non
Conclusion	17	Satisfaction	Oui	Oui	Oui
	18	Commentaires	Oui	Oui	Oui

Tableau 24: Commentaires de la grille d'évaluation suite au pré-test

Les entretiens du pré-test sont répertoriés comme suit : a, b, c.

La fiche de suivi patient

n°	Libellé	Commentaires
1	D'une manière générale, quel est votre niveau de satisfaction au sujet de la fiche de suivi patient?	a: Dans l'ensemble, les questions abordent différents points sur le traitement anticoagulant.
2	Que pensez-vous de l'utilité de cette fiche de suivi ?	b: Le support est utile pour retranscrire toutes les questions, il permet de voir si rien n'est oublié. Certaines réponses viennent d'elle-même sans besoin de poser la question.
3	Les questions de la fiche de suivi ont-elles été faciles à poser ?	a: Difficile de suivre les questions dans l'ordre. Pas toujours facile de poser toutes les questions, parfois certaines réponses viennent sans avoir besoin d'être posé.
4	Les exemples de questions vous ont-elles aidé lors de l'entretien pharmaceutique ?	
5	Avez-vous rencontré des difficultés pour compléter la fiche de suivi patient ?	a: Difficile de se repérer dans les différentes questions en fonction de l'avancé de l'entretien
6	Pensez-vous qu'il serait intéressant d'ajouter certains points/informations ?	

Le guide d'accompagnement

n°	Libellé	Commentaires
7	D'une manière générale, quel est votre niveau de satisfaction au sujet du guide d'accompagnement?	
8	Ce guide d'accompagnement a-t-il été utile ?	a: Utile surtout avant l'entretien, pas le temps de l'utiliser pendant. b: Je n'ai pas eu besoin de m'en servir pendant l'entretien mais très utile en tant que support. Il faut en prendre connaissance avant de le débiter. c: . Il a été assez facile de retrouver l'information dans le guide d'accompagnement. Le patient voulait savoir combien de temps avant une intervention, il devait arrêter son traitement anticoagulant et la durée de vie du médicament après une prise ou un arrêt
9	L'utilisation de ce guide a-t-elle été facile ?	
10	L'aide fournie par ce guide a-t-elle été suffisante ?	
11	Avez-vous rencontré des difficultés avec le guide d'accompagnement ?	

n°	Libellé	Commentaires
12	Auriez-vous des compléments à apporter à ce guide ?	c: Relais AOD/AVK? AOD /autres AOD? CI pour chaque molécule?

Carte d'anticoagulation :

n°	Libellé	Commentaires
13	D'une manière générale, que pensez-vous de la carte d'anticoagulation ?	a: Difficile à remplir entièrement, trop d'information dessus, biologie, médicaments...
14	Avez-vous trouvé utile de donner cette carte au patient lors de l'entretien ?	b: Carte trop complexe, trop d'information dessus

Livret d'information patient :

n°	Libellé	Commentaires
15	D'une manière générale, que pensez-vous du livret d'information patient ?	a: Problème en cas d'oubli, données non actualisées. b: Livret non actualisé (problème en cas d'oubli), le fait de noter les oublis peut être intéressant mais il y a peu de chance que les patients s'en servent (Déjà difficile avec les AVK et suivi INR..).
16	Avez-vous trouvé utile de donner ce livret au patient lors de l'entretien ?	a: Principales informations sur le traitement anticoagulant du patient. b: Utile pour donner aux patients les principales informations sur son traitement anticoagulant.

Conclusion

n°	Libellé	Commentaires
17	Avez-vous trouvé cet entretien intéressant ?	a: Patient non focalisé uniquement sur le traitement anticoagulant!!! Il était parfois difficile de recadrer la patiente sur le traitement anticoagulant, elle parlait aussi de ses autres problèmes de santé et ses autres traitements. c: Permet de rassurer le patient
18	En quelques mots que pensez-vous de ce type d'entretien :	a: Très instructif sur la vision que peuvent avoir les patients sur leur traitement. b: Très utile pour le patient cela permet de refaire un point sur le traitement et les doutes qu'il peut avoir à cause des informations médiatiques, patient très intéressé. c: Très intéressant, permet de rappeler les informations importantes sur le traitement anticoagulant.

4 Modification des outils

Suite à la phase de près test, les outils ont été adaptés et plus ou moins modifiés.

La **fiche de suivi** :

Les instructions concernant le déroulement des entretiens pharmaceutique ont été introduites dans le guide d'accompagnement pour éviter un doublon avec le guide d'accompagnement. Les questions ont été reformulées pour faciliter leur pose lors de l'entretien. Les questions ouvertes sont privilégiées avec une seule idée par question. La question sur la surveillance de la fonction rénale a été conservée même si elle semble difficile à poser.

Le **guide d'accompagnement** :

Les indications des AOD figurants dans le guide doivent correspondre à celles rentrant dans le cadre des entretiens pharmaceutiques : traitement chronique de plus de 6 mois (l'indication en post-chirurgie ne doit pas figurer dans le guide). Les signes de thromboses doivent être différenciés (signes évocateurs TVP/EP sont différents des signes évocateurs d'AVC).

Le tableau d'interaction avec les plantes, la phytothérapie, a été supprimé. La principale plante à se méfier est le millepertuis (puissant inhibiteur enzymatique), il n'a pas grand intérêt mis à part pour le millepertuis car, aucune étude n'a été faite pour le moment, ce sont des suppositions d'interaction (probable, fort probable etc.).

Suite au pré-test et à la rencontre de médecin vasculaire du réseau CREPvAL GRANTED, le carnet de suivi et la carte d'anticoagulation ont été remplacés par les documents du réseau CREPvAL GRANTED.

Le livret (carnet-conseils) est remplacé par des fiches d'information données au patient en fonction du médicament prescrit et de son indication (la fiche d'information pour l'Eliquis[®] n'est pas encore disponible) : Xarelto[®] et FA, Xarelto[®] et MTE : TVP/EP, Pradaxa[®] et FA.

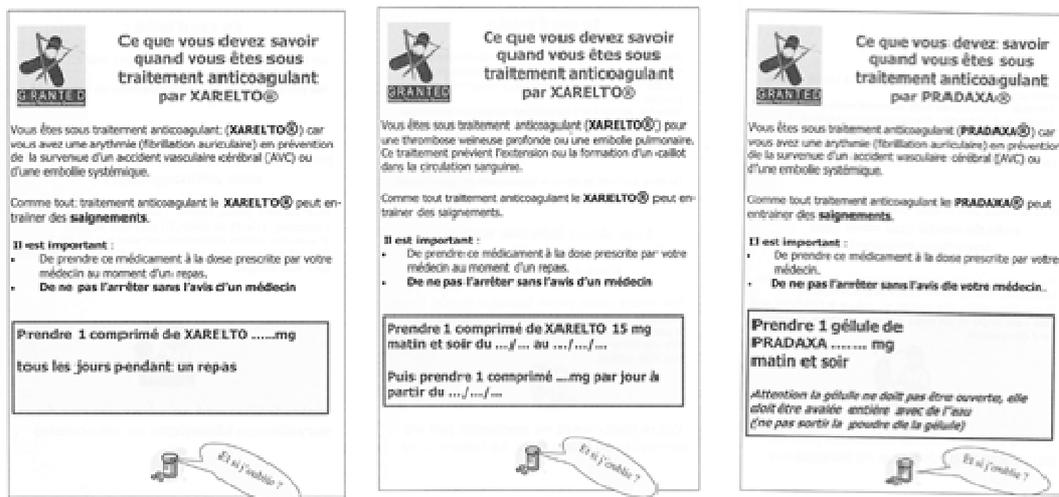


Figure 14: Fiches d'information patient en fonction du médicament prescrit et de l'indication (cf. annexe 4 - 5 - 6)

De même, la **carte d'anticoagulation orale** est remplacée par celle plus simple du réseau. Les informations essentielles sont le traitement anticoagulant, l'identification du patient, la personne à contacter en cas de besoins, le médecin référent.



Figure 15: carte d'anticoagulant Réseau GRANTED CREPvAL (cf.annexe 7)

5 Protocole de l'étude (cf. annexe 10)

Objectifs :

- Elaboration d'outils dans le but d'effectuer des entretiens pharmaceutiques en officine pour les patients avec un traitement par les anticoagulants oraux directs (AOD).
- Evaluation de ces outils par le biais d'une grille d'évaluation à remplir par le pharmacien ou l'étudiant en 6^{ème} année de pharmacie ayant réalisé l'entretien.

Matériel et méthode :

Un ou deux entretiens par pharmacie pendant les trois premiers mois de stage pour les étudiants en pharmacie, en accord avec le maître de stage.

Le pharmacien ou l'étudiant en 6^{ème} année de pharmacie doit prendre rendez-vous avec un patient ayant un traitement d'au moins 6 mois avec les anticoagulants oraux directs.

L'entretien peut durer entre 20 et 40 minutes et il doit avoir lieu dans l'espace de confidentialité.

Supports utilisés :

- **Une fiche de suivi patient** : contenant les questions à poser, elle est à remplir pendant l'entretien par le pharmacien ou l'étudiant en 6^{ème} année de pharmacie.

Il est conseillé d'en prendre connaissance avant de faire un premier entretien. Un seul entretien par patient doit être réalisé (ne pas tenir compte des « entretiens 2 et 3 »). La fiche de suivi ne doit pas être renvoyée à l'investigateur.

- **Un guide d'accompagnement pour les entretiens pharmaceutiques des patients sous AOD**. Il permet de s'informer sur les principales caractéristiques des anticoagulants oraux directs et de répondre aux questions éventuelles du patient.
- Une **carte d'anticoagulation** à donner au patient en lui demandant de la garder sur lui.
- Un **livret d'information patient** du réseau CREPvAL GRANTED : trois livrets sont disponibles en fonction du médicament prescrit et de son indication (le livret pour l'Eliquis[®] n'était pas encore disponible au moment de l'étude) :

Xarelto[®] et FA

Xarelto[®] et MTE : TVP/EP

Pradaxa[®] et FA

Ces livrets transcrivent les éléments principaux que le patient doit connaître sur son traitement anticoagulant. Le livret adéquat est à donner au patient pendant l'entretien. En fonction de son déroulement, il peut s'utiliser en support, tout au long ou au moment de la synthèse.

Pour l'évaluation des outils :

La grille d'évaluation par entretien est remplie au décours de l'entretien et est retournée à l'investigateur.

5.1 Recrutement des pharmaciens

Dans un premier temps, des étudiants de 6ème année ont été contactés tout en prévenant également leur maître de stage. Devant le faible taux de réponse, des pharmaciens d'officine ont été sollicités dans un second temps.

Au départ, il nous avait semblé plus intéressant de demander aux étudiants effectuant leur stage de 6ème année. En effet, c'était pour eux l'occasion pour eux d'effectuer des entretiens pharmaceutiques avec un temps spécifique étant en apprentissage et sans besoin d'une rémunération spécifique.

5.2 Description des patients bénéficiant des entretiens

Critère d'inclusion des patients :

- avoir un traitement par **Eliquis**[®] (Apixaban), **Pradaxa**[®] (Dabigatran) ou **Xarelto**[®] (Rivaroxaban)
- le traitement doit être **chronique (>6mois)**
- patient donnant son accord pour bénéficier d'un entretien pharmaceutique.

Critère d'exclusion :

- les patients sous AOD suite à une intervention chirurgicale pour prothèse de genou ou de hanche.
- patient ne donnant pas leur accord pour bénéficier d'un entretien pharmaceutique.

5.3 Moyen de diffusion des outils

Une présentation de l'étude a été effectuée lors de la réunion de pré-stage en novembre 2013 des étudiants de 6^{ème} année de pharmacie (effectuant leur stage de fin d'études de décembre 2013 à mai 2014).

Puis, diffusion des informations et des outils par messagerie électronique :

- un message de présentation des modalités de l'étude,
- un message de diffusion des outils,

Devant la faible participation des étudiants et leur non réponse, plusieurs messages électroniques de relance ont été envoyés, seules les personnes n'ayant pas répondu auparavant été concernés par ces messages.

Les maitres de stage ont aussi été contactés par messagerie électronique afin d'être informés de cette étude, un seul message leur a été envoyé.

5.4 Période de l'étude

Initialement prévue du 15 décembre 2013 au 31 janvier 2014, l'étude a été prolongée deux fois d'abord jusqu'au 15 février puis jusqu'au 15 mars 2014 devant le faible taux de participants, soit au total trois mois d'étude.

5.5 Modifications des conditions de l'enquête en cours d'étude

- ✓ Pharmaciens contactés

Les étudiants de 6^{ème} année ont été sollicités pendant leur stage afin de participer à l'enquête.

Devant les faibles réponses, il a fallu élargir et proposer à d'autres pharmaciens de participer à l'étude, quatorze pharmaciens ont été contactés directement. Les documents leur ont été remis en mains propres.

- ✓ Enquête de non-participation auprès des étudiants en stage de 6^{ème} année

Une enquête par message électronique a cherché à mettre en évidence les raisons de non-participation auprès des étudiants n'ayant pas répondu à deux sollicitations.

Sept raisons de non-participation ont été proposées :

- par manque de temps,
- le titulaire n'est pas d'accord,
- l'officine n'effectue pas d'entretien pharmaceutique,
- refus des patients sous AOD,
- trop contraignant,
- trop de documents à imprimer,
- autres raisons.

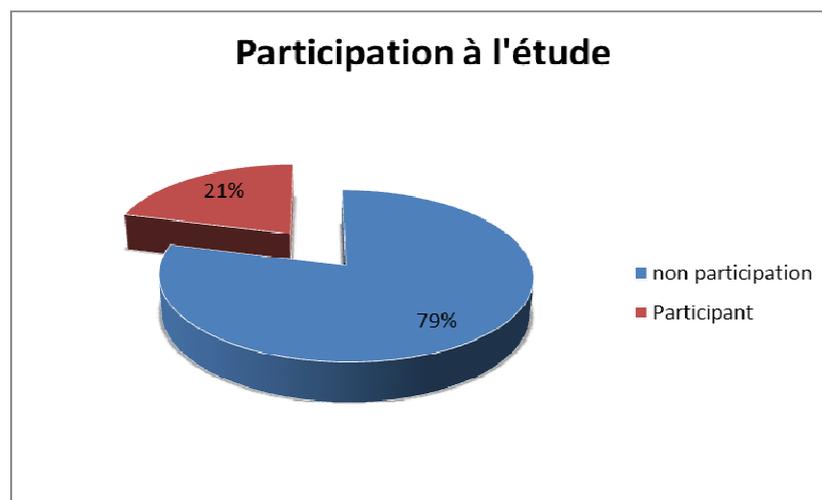
RESULTATS

Nombre de personnes contactées lors de l'étude : 67 personnes, dont 53 étudiants et 14 pharmaciens.

Vous trouverez en annexe :

- le tableau de participation à l'étude en fonction des personnes contactées (cf. annexe 12),
- les résultats de la grille d'évaluation des outils pour les entretiens pharmaceutiques AOD (cf. annexe 13),
- les commentaires de la grille d'évaluation (cf. annexe 14)

1 Participation à l'étude



Sur les 67 personnes contactées, 14 personnes ont participé à l'étude (21%) et 15 grilles d'évaluation ont été remplies (un étudiant a pu effectuer deux entretiens) : **n= 15**.

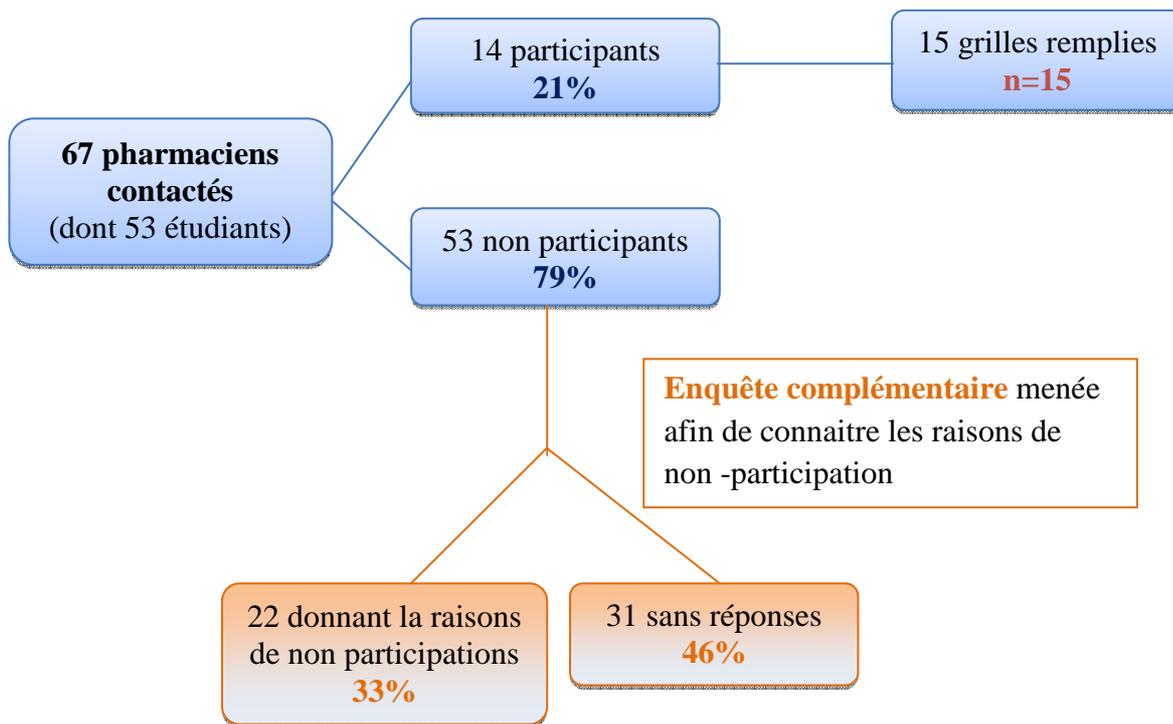
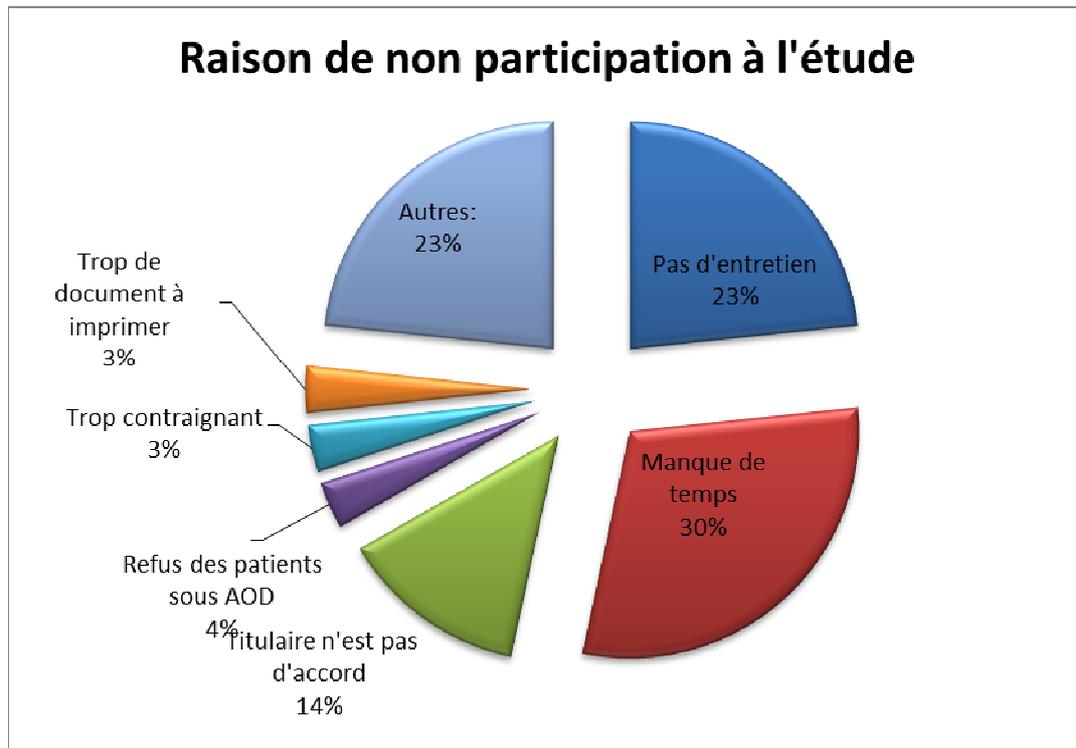


Figure 16: Schéma de participation à l'étude

A la suite de plusieurs sollicitations par messagerie, sur 67 personnes contactées, 53 (79% des personnes contactées) n'ont pas participé à l'étude, nous les avons contactés afin de connaître les raisons de non participation.

2 Raisons de non-participation à l'étude



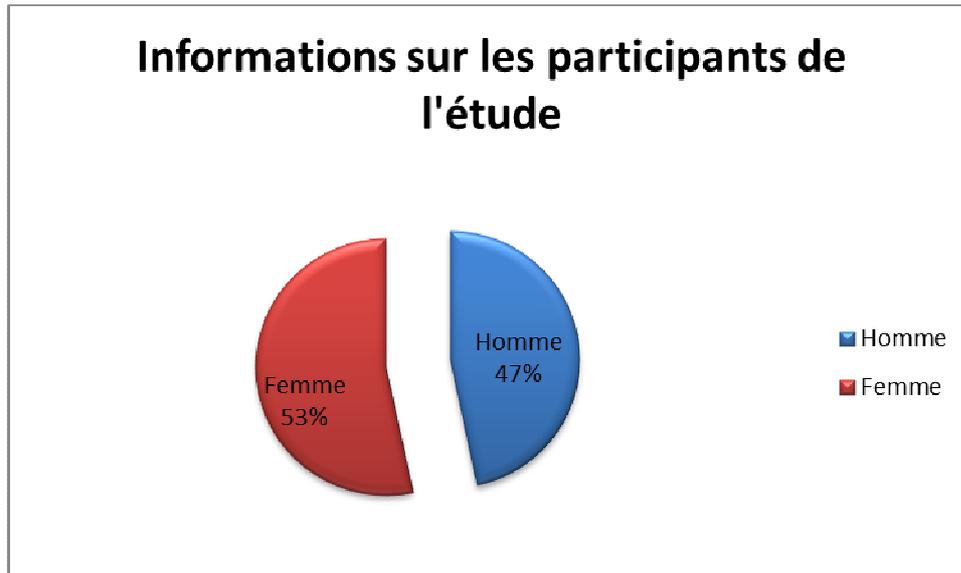
Sur les 67 pharmaciens contactés, 22 personnes (soit 33%) ont répondu sur leurs raisons de non-participation à l'étude. Les personnes concernées pouvaient donner plusieurs raisons avec au total 30 réponses.

D'après les sept raisons proposées, la répartition des réponses est la suivante :

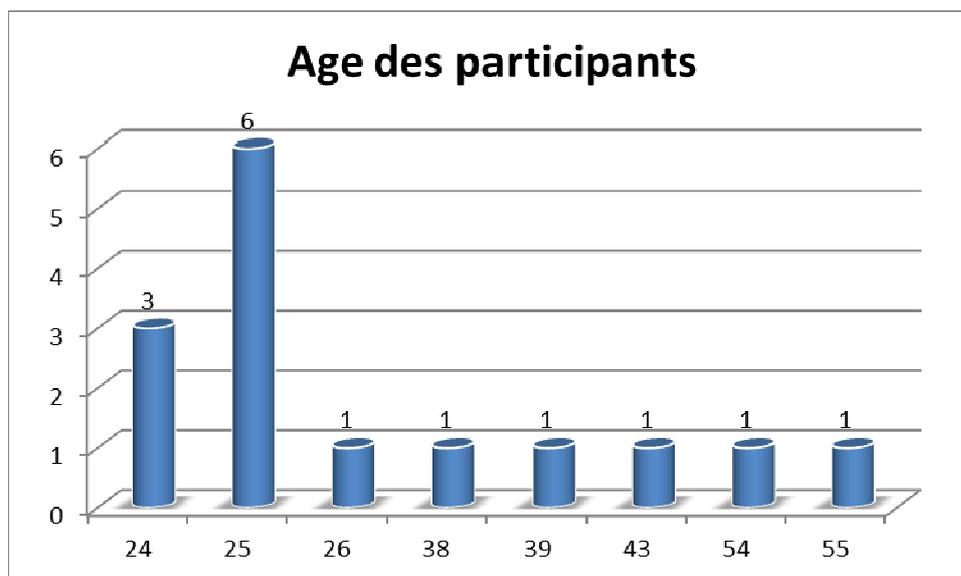
- 30% (9/30) par manque de temps,
- 23 % (7/30) l'officine n'effectue pas d'entretien pharmaceutique,
- 23% (7/30) d'autres raisons (peu de patient sous AOD, mise en place entretien AVK récente, difficultés de mise en place entretien pharmaceutique AVK),
- 14% (4/30) pas d'accord du titulaire,
- 4% (1/30) de refus des patients sous AOD,
- 3% (1/30) trop contraignant,
- 3% (1/30) trop de documents à imprimer.

3 Résultats de la grille d'évaluation

3.1 Les pharmaciens participants à l'étude



La répartition homme/femme est presque équivalente, 53% (8/15) de femme et 47% (9/15) d'homme.



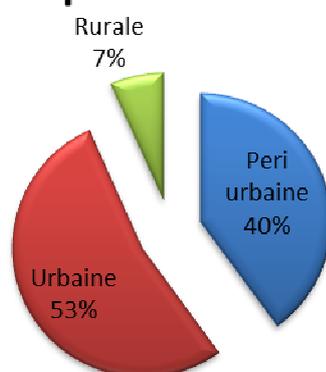
Les répondants ont 31,8 ans d'âge moyen ou 25 ans d'âge médian. Dix personnes ont entre 24 et 25 ans et cinq personnes ont entre 38 et 55 ans.

Statut professionnel des participants



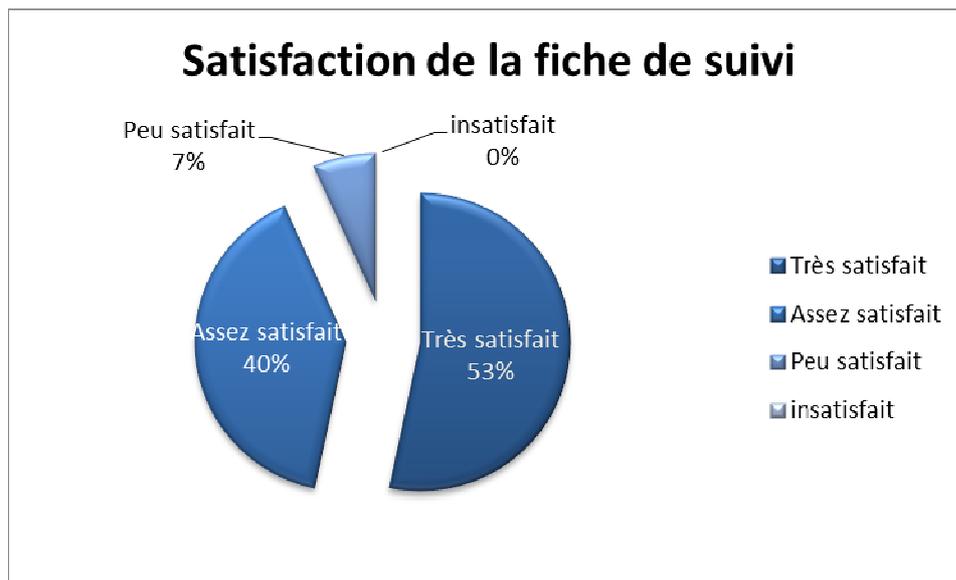
Au niveau du statut professionnel, 60% (9/15) des réponses sont données par pharmaciens, 40% (6/15) par des étudiants en 6^{ème} année.

Situation géographique de la pharmacie

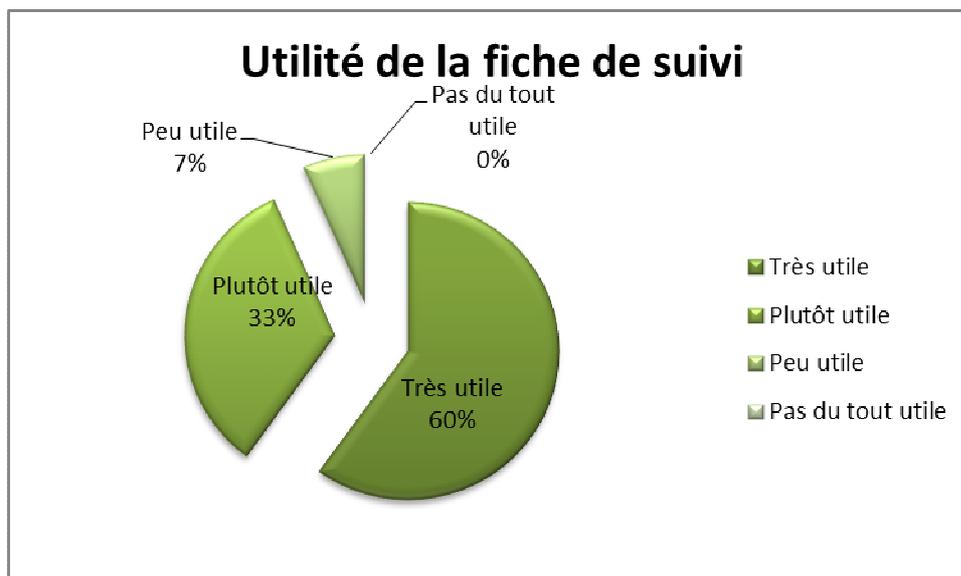


Les répondants sont situés pour 53% (8/15) dans un milieu urbain, 40% (6) dans un milieu péri-urbain, 7% (1/15) en rural.

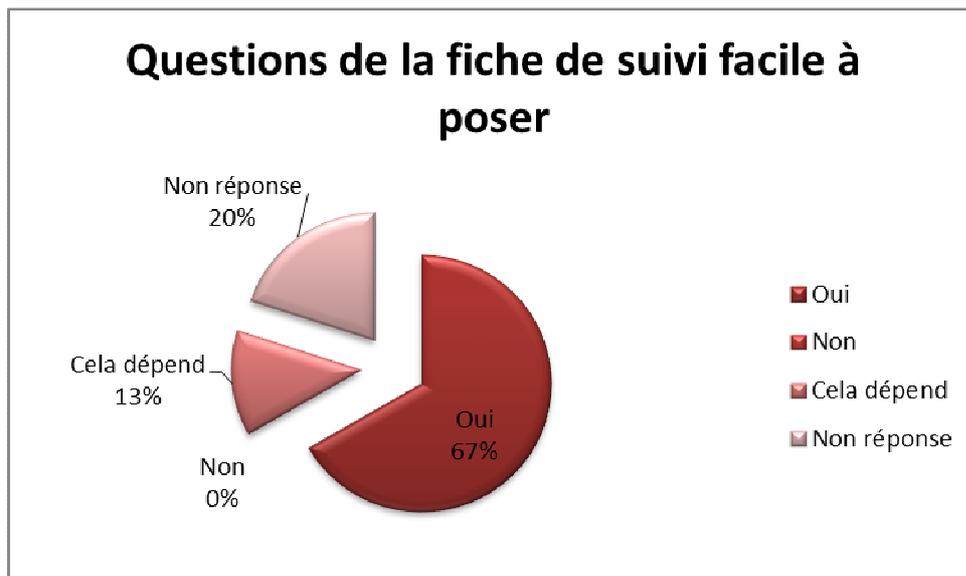
3.2 La fiche de suivi patient



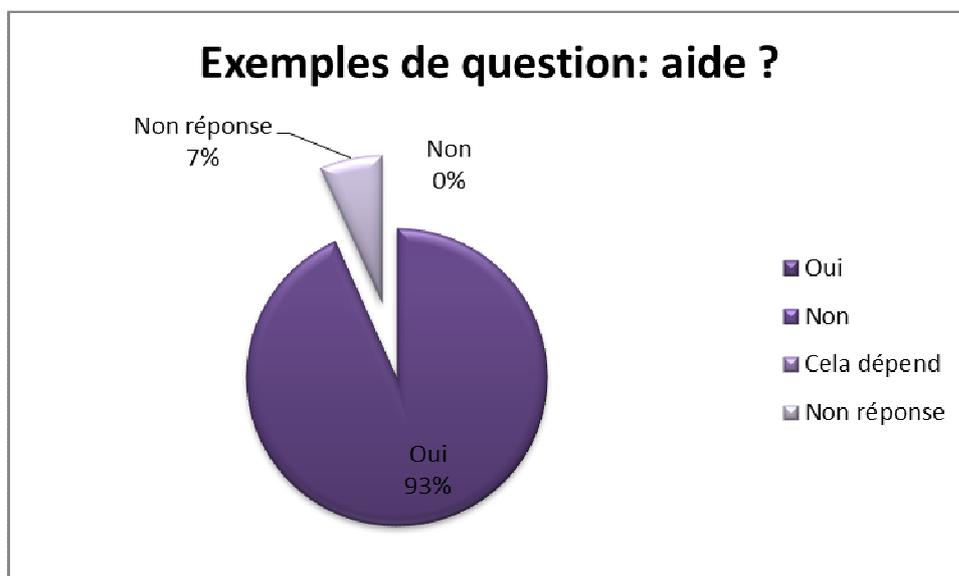
D'après les résultats obtenus, la fiche de suivi patient est très satisfaisante dans 53 % (8/15) des cas et assez satisfaisante dans 40% (6/15) des cas. Seulement 7% (1/15) des participants l'ont trouvée peu satisfaisante.



La fiche de suivi est très utile pour 60% (9/15) des personnes, plutôt utile pour 33% (5/15) et peu utile pour 7% (1/15).

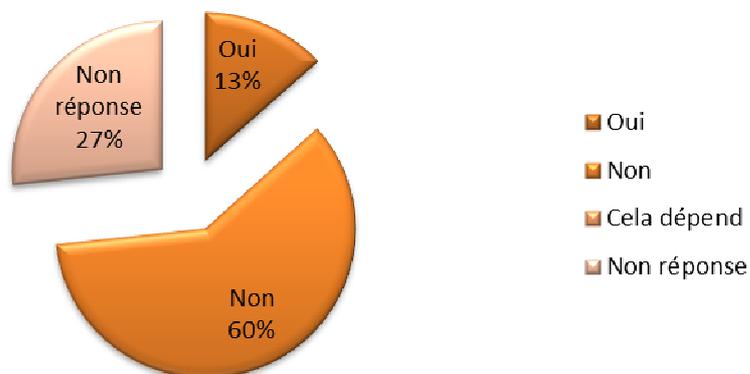


D'après les résultats obtenus, 67% (10/15) des participants trouvent les questions faciles à poser, pour 13% (2/15) cela dépend du patient et 20% (3/15) n'ont pas répondu.



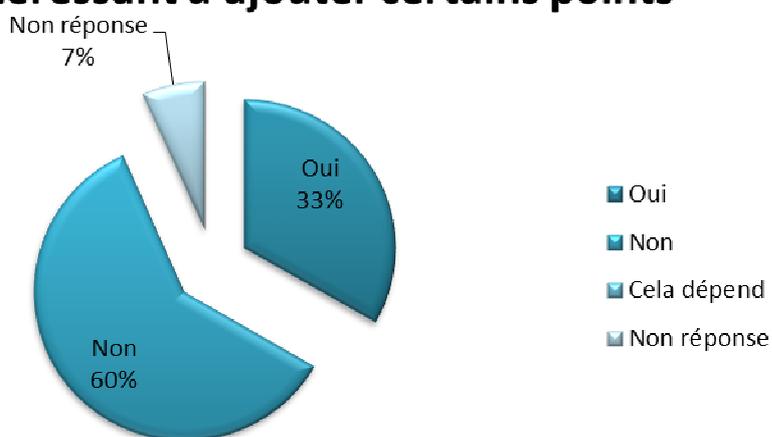
Pour 93% (14/15) des participants, les exemples de question sont une aide lors de l'entretien.

Difficultés avec la fiche de suivi



60% (9/15) des participants n'ont pas eu de problèmes avec la fiche de suivi, 27% (4/15) n'ont pas donné de réponse seulement 13% (2/15) ont eu des difficultés.

Intéressant d'ajouter certains points

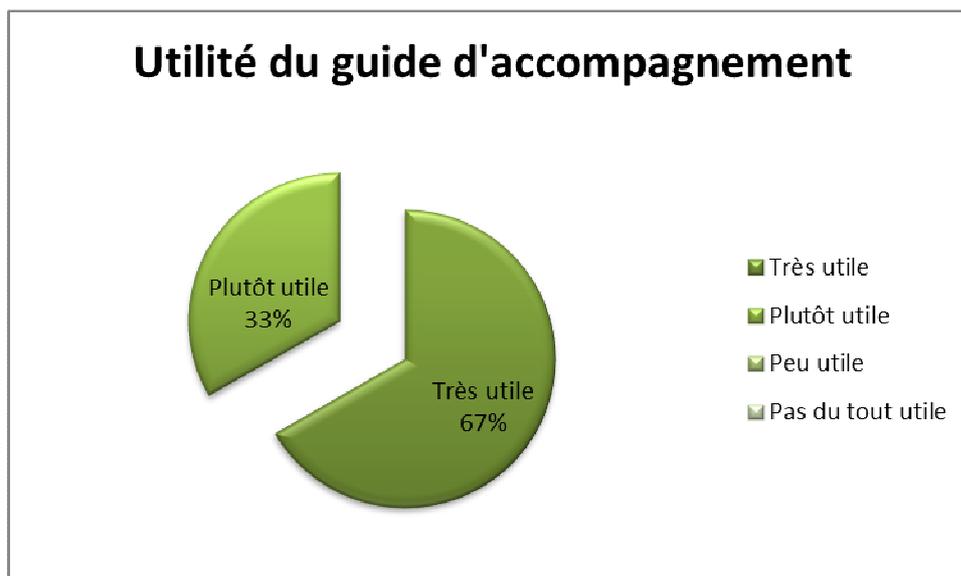


Dans l'ensemble, 60% (9/15) des participants n'ont pas souhaité ajouter des points au questionnaire. Seuls 33% (5/15) ont souhaité ajouter certains points avec 7% (1/15) de non réponse.

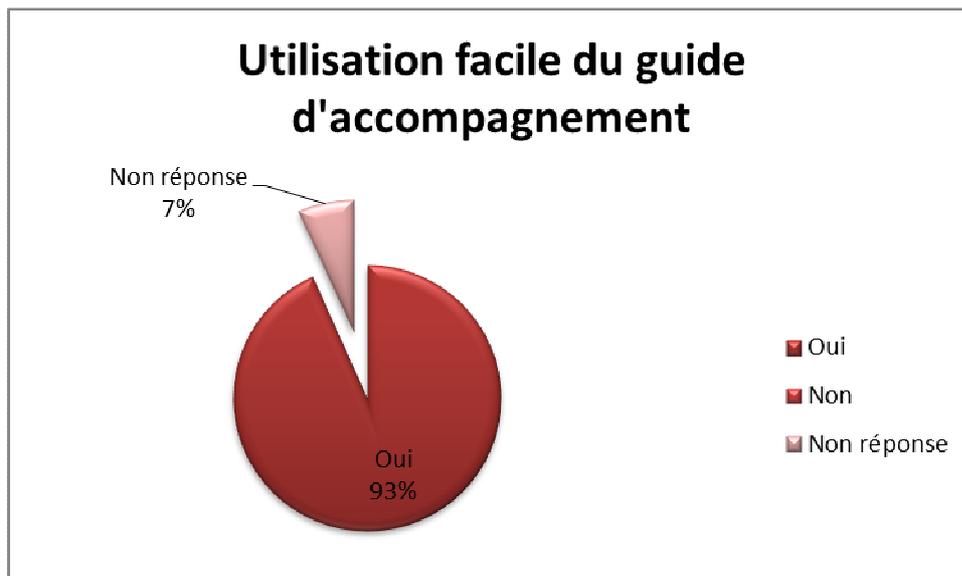
3.3 Le guide d'accompagnement pour les entretiens pharmaceutiques



Les participants sont satisfaits à 80% (12/15) du guide d'accompagnement et les 20% (3/15) restant sont assez satisfait.



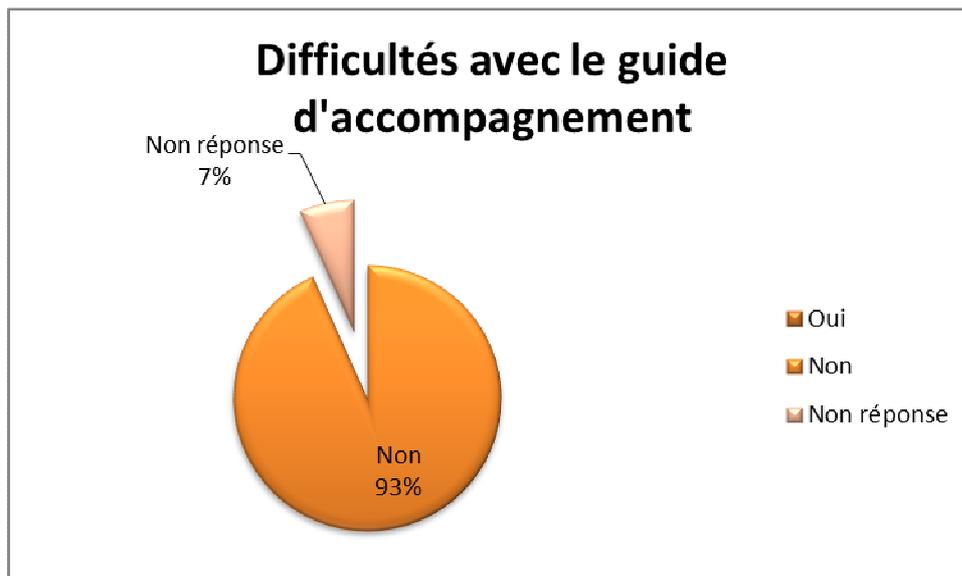
Pour 67% (10/15) des participants le guide d'accompagnement s'avère très utile contre 33% (5/15) plutôt utile.



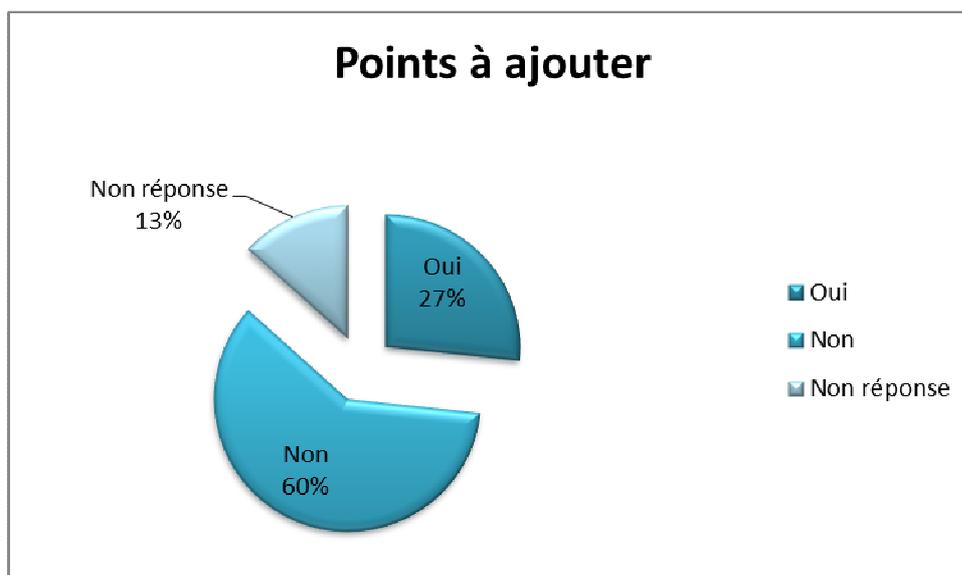
93% (14/15) des participants ont trouvé le guide facile d'utilisation avec 7% (1/15) de non réponse.



La totalité des participants (15/15) ont trouvé que l'aide apportée par le guide d'accompagnement a été suffisante.

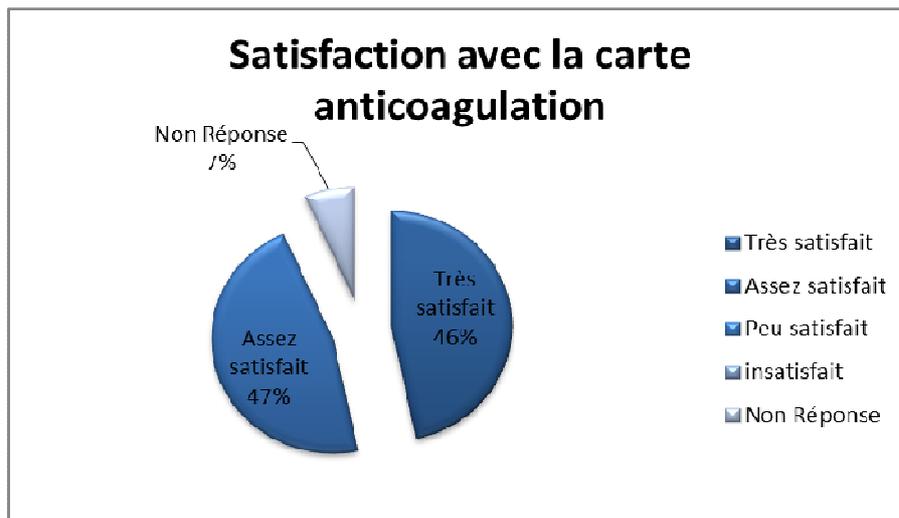


93% (14/15) des participants n'ont pas eu de difficultés à utiliser le guide d'accompagnement avec seulement 7% (1/15) de non réponse.

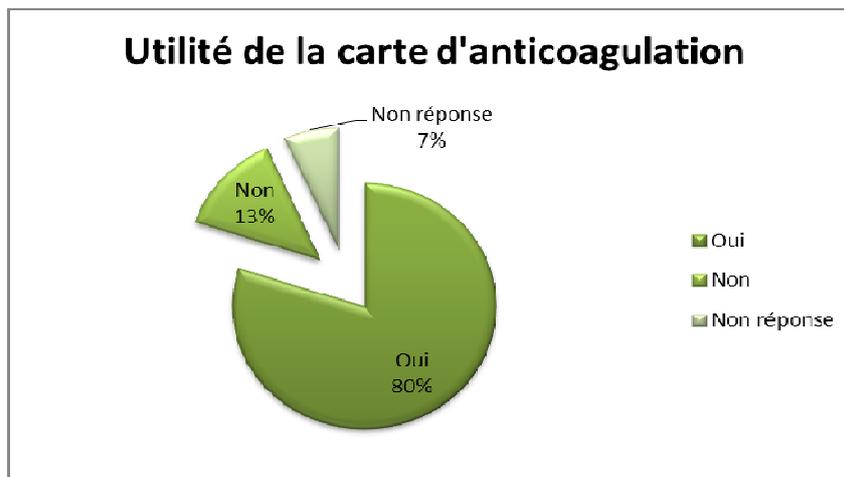


60% (9/15) des participants n'ont pas trouvé utile d'ajouter un complément à ce guide, 13% (2/15) de non réponse et 27% (4/15) des participants souhaitent rajouter des informations au guide d'accompagnement.

3.4 La carte d'anticoagulation

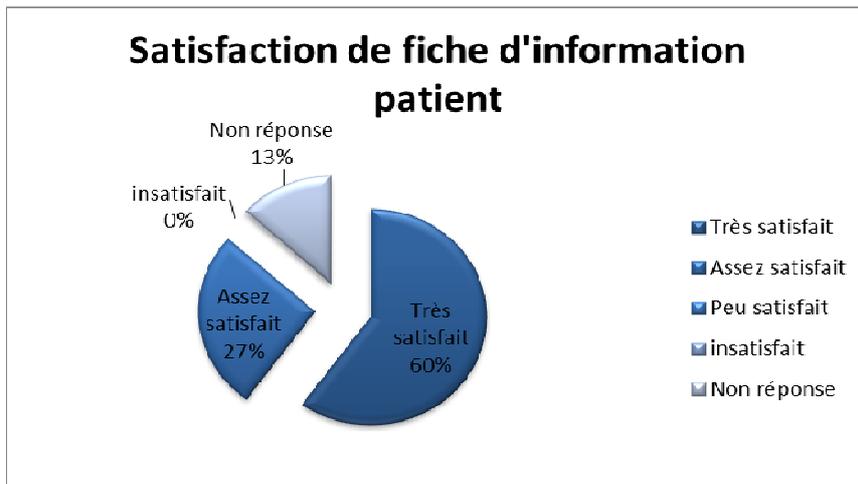


Dans une même proportion, 46,67% (7/15) des répondants ont trouvé la carte très satisfaisante et assez satisfaisante avec encore 7% (1/15) de non réponse.

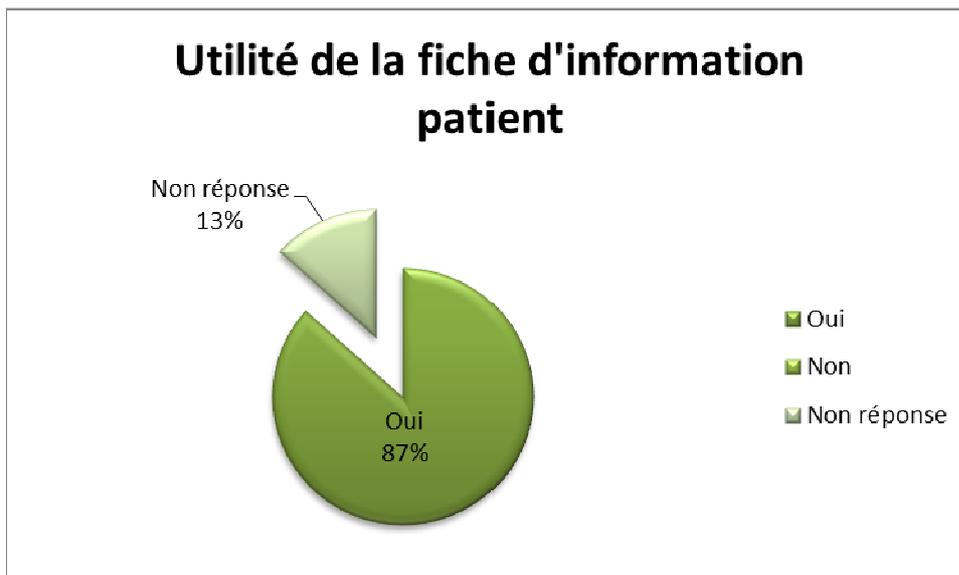


Pour 80% (12/15) des pharmaciens, la carte d'anticoagulation est considérée comme utile, 13% (2/15) ne l'ont pas trouvée utile avec 7% (1/15) de non réponse.

3.5 La fiche d'information patient

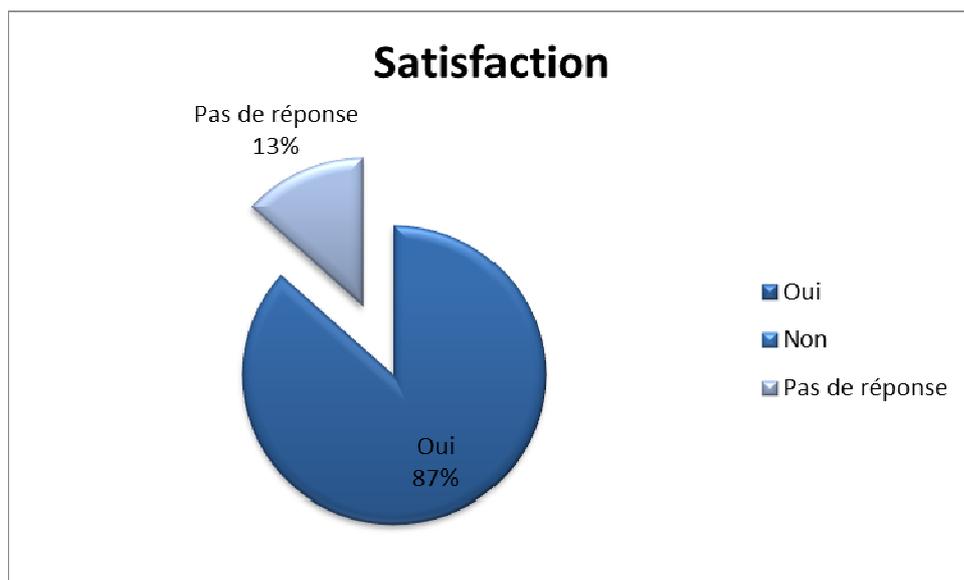


Les fiches d'information patient sont jugées très utiles par 60% (9/15) des répondants, assez utile par 27% (4/15) des répondants avec 13% de non réponse (2/15).



Pour la majorité des participants, 87% (13/15), les livrets d'information sont utiles pour le patient, les 7% (1/15) restants ne se sont pas prononcés.

3.6 Conclusion de l'entretien



D'un point de vu général, 87% (13/15) des pharmaciens sont intéressés par ces entretiens pharmaceutiques avec encore 13% (2/15) de non réponse.

DISCUSSION

1 Intérêt de l'étude

Le métier de pharmacien d'officine est en pleine évolution, de nouvelles missions lui sont attribuées dont les entretiens pharmaceutiques. Cette opportunité peut permettre de développer cette activité à l'officine et de jouer un rôle de suivi auprès du patient, mais surtout de travailler en coordination avec les autres personnels soignants tels que les médecins et/ou les infirmiers en leur communiquant les éventuelles difficultés rencontrées par les patients avec leur traitement ou leur pathologie (incompréhensions, difficultés d'observance du traitement).

Nous nous sommes basés sur les documents validés et existants pour les AVK et les avons adaptés à la problématique des AOD. Malgré leur thérapie ciblée et l'absence de suivi biologique, ces traitements restent des anticoagulants dont certaines notions doivent être connues par le patient. De plus, l'observance est très importante.

Nous avons réalisé une étude quantitative mais non représentative du fait du faible échantillon présenté (15 grilles d'évaluation pour 67 pharmaciens contactés). Cependant, les résultats restent intéressants.

2 Biais et limites de l'étude

➤ Personnes contactées :

Nous avons choisi de contacter les étudiants effectuant leur stage de 6^{ème} année dans la région Rhône Alpes car la mise en relation semblait plus facile :

- liste de messagerie électronique des étudiants accessible,
- un nombre significatif de personnes contactées, 53 répondants potentiels avec un espoir d'une trentaine de réponses (les étudiants pouvaient effectuer 2 entretiens par pharmacie),
- première présentation de l'étude pendant leur réunion de pré-stage,
- les entretiens pharmaceutiques faisant partie de l'évolution du métier de pharmacien cette étude pouvait les intéresser.

Les maîtres de stage ont également été informés par messagerie électronique afin de présenter le sujet et d'avoir leur accord.

Cependant, ce choix n'a pas eu l'impact attendu, il a fallu élargir la population et proposer à d'autres pharmaciens de la région grenobloise de participer à l'étude en leur remettant directement les documents de l'étude.

La population contactée n'est qu'un petit échantillon non représentatif de toute la population des pharmaciens d'officine mais nous a permis d'avoir un avis objectif sur le sujet sans pouvoir pour autant le généraliser.

➤ **Diffusion des documents de l'étude**

Les étudiants ont reçu les documents par messagerie électronique, cela nous a permis de les contacter facilement. Ils pouvaient répondre quand ils le souhaitaient, à leur rythme. C'est un moyen simple de communication, rapide et de faible coût (91). Cependant, le fait de ne pas avoir donné en main propre les documents a peut-être été un frein dans l'étude. La messagerie électronique étant un outil de communication impersonnel engageant moins le destinataire qu'un échange verbal. L'impression papier du support pouvait aussi être une problématique pour certains.

Par contre en ce qui concerne les pharmaciens contactés pendant l'étude, les documents ont été imprimés et remis en main propre.

➤ **L'avis des patients n'a pas été recueilli lors de l'étude**

Dans le cadre de cette thèse nous avons choisi de ne pas recueillir l'avis des patients, mais c'est un point essentiel qu'il faudra évaluer par des enquêtes ultérieures.

Au départ, les outils sont créés pour les pharmaciens dans le cadre des entretiens pharmaceutiques, nous avons d'abord voulu évaluer les outils afin de les améliorer. Dans une étude ultérieure ces outils pourront être proposés à plus large échelle en incluant l'avis des patients.

L'évaluation par les patients aurait demandé plus de temps au-delà du temps imparti pour cette thèse. La méthode d'évaluation serait à construire avec questionnaire et/ou entretiens complémentaires. L'impact de l'entretien pharmaceutique sur le patient n'est pas forcément immédiat, les réactions « à chaud » du patient ne représentent pas le bénéfice futur dans sa vie de tous les jours. L'avis du patient *a posteriori* peut être plus intéressant.

3 Le pré-test

Avant de lancer l'étude, un pré test a été réalisé afin d'utiliser les outils en conditions réelles d'entretien et de vérifier que les questions étaient compréhensibles et faciles à poser.

Suite au pré-test, seuls les outils patients ont été changés pour ceux du réseau GRANTED.

En effet, la **carte d'anticoagulation orale** diffusée par l'ESC (93) n'a pas été facile à remplir, les informations sur le patient sont nombreuses pour une carte de petite taille. Il semble inutile d'indiquer des précisions telles que : l'indication du traitement (carte initialement prévue dans l'indication de fibrillation atriale), la date d'initiation du traitement (peu d'intérêt), les médicaments concomitants (ils peuvent changer régulièrement et peu de place pour les inscrire), le suivi recommandé (la date et les dosages de la créatinine, hémoglobine... sont inutiles sur ce type de carte), les consultations planifiées, le groupe sanguin (reporté à la main n'a pas de validité).

Les informations retenues comme importantes et indispensables à figurer sur cette carte sont : l'identification du patient, le traitement anticoagulant, le médecin et la personne à contacter en cas d'urgence.

En ce qui concerne, le **livret d'information patient** du comité scientifique de la ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique (LIVE) et du groupe interdisciplinaire trousseau sur les antithrombotiques (GITA) (92), il a semblé très intéressant mais les données en cas d'oubli ne sont pas actualisées et il est indispensable d'en informer le patient lors de l'entretien. De plus, le tableau en fin de livret permettant d'inscrire les oublis et les incidents semble intéressant cependant il existe un doute subsiste sur l'utilisation de ce tableau par les patients.

Certains points ont été revus dans le **guide d'accompagnement** suite au rendez-vous avec un médecin vasculaire du réseau GRANTED.

4 Interprétations des résultats

4.1 Taux de participation

Le taux de participation est de 21% soit 15 participants sur 67 personnes contactées.

Trois messages électroniques de présentation de l'étude avec les outils en pièce jointe ont été envoyés aux étudiants, suivi de cinq relances de participation et de prolongation de l'étude.

Dans une étude statistique, le taux de réponse est considéré comme insuffisant s'il est inférieur à 20%. Deux ou trois relances par courrier électronique permettent de gagner 10% et crédibilisé les résultats d'une enquête (uniquement au non-répondant)(94). Nous obtenons 21% (14/67) malgré plusieurs relances.

4.2 Les non-participations et les non réponses

Devant un taux important de non-participation, 79% (53 personnes sur 67) des personnes contactées n'ont pas participé à l'étude. Nous avons voulu connaître les raisons de cette non-participation. Seuls les étudiants en 6ème année ont été relancés.

Nous avons eu 30 réponses faites par 22 personnes (chaque personne pouvait donner une ou plusieurs raisons de non-participation) soit 33% (22/67) des personnes contactées. Les principales raisons de non-participation sont les suivantes dans 30% des cas (9 personnes sur 30 réponses) par manque de temps, dans 23 % des cas (7 personnes sur 30) l'officine n'effectue pas d'entretien pharmaceutique et 23% des personnes (7 personnes sur 30) donnant d'autres raisons : peu de patient sous AOD, mise en place entretien AVK récente, difficultés de mise en place entretien pharmaceutique AVK.

Les items restants sont moins représentés cependant 58% (31 personnes sur 53 non-participants) ou 47% (31 sur 67 personnes contactées) n'ont pas donné de réponse même après plusieurs relances, il est difficile d'interpréter ces résultats.

Pendant leur stage de 6ème année les étudiants ont aussi été sollicités pour participer à d'autres projets de thèse de leur promotion qui étaient peut-être moins contraignants. Cela a pu jouer en défaveur de cette étude (réponses orales de certains étudiants n'ayant pas répondu par messagerie électronique).

Les entretiens pharmaceutiques prennent du temps même si cela est très intéressant (entre 20 et 40 minutes pour un entretien ainsi qu'une préparation préalable : lecture et assimilation des documents) de plus, il faut un espace confidentiel dédié et des patients volontaires.

Les **entretiens pharmaceutiques AVK ne sont pas encore instaurés dans toutes les pharmacies**, il est donc difficile d'effectuer des entretiens pharmaceutiques AOD. En effet, un an après leur mise en place, le bilan reste mitigé. Malgré l'intérêt et l'opportunité d'asseoir notre rôle de professionnel de santé dans le suivi et l'éducation thérapeutique du patient des difficultés sont à déplorer et peuvent freiner cette mise en place d'entretien pharmaceutique : l'espace de confidentialité (pas toujours présent), le facteur temps, l'estimation du nombre de patients concernés, la durée des entretiens (20 à 40 minutes) etc. Selon les données USPO du 13 mai 2014 : 130 464 bulletin d'adhésion, 121 440 entretiens effectués (13% de décalage), 14 224 officines ayant réalisées au moins un entretien (63,2% des officines) (96).

Le **mode de diffusion** n'était peut-être pas adapté, huit documents ont été envoyés par messagerie électronique dont un fichier de vingt pages pour le guide d'accompagnement, neuf pages pour la fiche de suivi et les six autres documents avaient entre une à quatre pages. Sans impression des documents, certaines personnes ont pu être freinées dans la participation à cette étude.

Le choix de ne pas imprimer par avance les documents a été motivé d'une part, par la difficulté de rencontrer personnellement chaque interlocuteur (disponibilité), d'autre part, par le coût des impressions et le souci de respect de l'environnement.

4.3 Analyse des grilles d'évaluation

4.3.1 La fiche de suivi patient

➤ Satisfaction

D'après les résultats obtenus, la fiche de suivi patient semble satisfaisante pour la majorité des participants (53% de très satisfaisant et 40% d'assez satisfaisant) ce qui est un bon point.

Une seule personne 7% a trouvé cette fiche de suivi peu satisfaisante : *« On a déjà ce type de document avec les entretiens AVK. Cela apporte peu, beaucoup de questions, entretiens longs ».*

Ce constat a été mentionné par deux autres personnes : *« Tout de même un peu long, trop de questions. »*, *« Très semblable de celle des entretiens AVK actuels. »*

Cela peut être un bon et un mauvais point, la ressemblance permet aux personnes déjà expérimentées avec les entretiens AVK d'être à l'aise avec ce questionnaire. Cependant cette similitude peut être considérée comme répétitive. Aussi, il aurait été intéressant de présenter des documents sous d'autre forme afin de faire évoluer les documents pour les entretiens pharmaceutiques.

➤ Utilité

La fiche de suivi est considérée comme utile lors pour les entretiens AOD par les participants de l'étude, elle est donc un support intéressant lors de l'entretien. Cette fiche *« permet d'organiser l'entretien » « très complet » « ...bonne trame, il faut petit à petit se les imprégner pour essayer d'aborder les points sans passer pour un interrogatoire ».*

Une remarque a été formulée sur le fait d'avoir quelque chose de plus pratique au comptoir et pendant l'entretien (utiliser d'autres supports : logiciel informatique, tablette...). Dans cette étude seul les entretiens nous intéressent et ils doivent se dérouler dans un espace confidentiel et non au comptoir. Des sociétés proposent déjà des supports informatiques (97–99) mais ils restent sur le même modèle de l'avenant, les documents sont simplement informatisés afin de les remplir pendant l'entretien et de les conserver, ce ne sont que des moyens de communications différents et cela n'améliore pas forcément la qualité de l'entretien pharmaceutique. Les questions ouvertes peuvent amener des échanges plus intéressants avec

le patient, il faut être à son écoute pour comprendre les problèmes de santé du patient et y répondre au mieux.

➤ **Les questions sont-elles faciles à poser ?**

D'un point de vue général, les participants de l'étude (67% (10/15) des participants) ont trouvé les questions faciles à poser lors de l'entretien mais selon les participants cela dépend aussi du patient, de son envie, de sa personnalité, de son niveau connaissance.

➤ **Les exemples de questions ont-ils aidé lors de l'entretien ?**

Pour la plupart des participants (93% soit 14/15), les exemples de question sont une aide lors de l'entretien « *aide beaucoup quand on perd le fil de la conversation* », « *Très bonne idée de proposer des questions toutes faites, cela "mâche le travail". Bonne idée aussi de proposer des exemples d'automédication* », « *le travail est plus intéressant quand on formule des questions ouvertes, le patient se sent écouté et se confie plus facilement* »

Les exemples de questions ont été énoncées sous forme questions ouvertes afin de laisser plus de liberté au patient dans ses réponses, ainsi les informations obtenues sont plus riches et diversifiées mais le patient peut avoir plus de mal à répondre, être plus vague ou répondre hors sujet. (90). Les échanges obtenus avec des questions ouvertes permettent un contact privilégié avec le patient.

Les questions ouvertes ne sont pas toujours faciles à formuler, aussi, l'aide fournie a été appréciée.

➤ **Difficultés rencontrées**

Seulement 13% des participants ont eu des difficultés avec la fiche de suivi, l'ordre des questions n'a pas toujours été facile à respecter « *Ordre des questions peu naturel* » « *Il ne faut pas avoir peur de n'avoir pas forcément abordé tous les points un par un.* », certaines questions auraient gagné à être regroupées (automédication et phytothérapie) afin de faciliter l'entretien. La question sur le bilan biologique et la fonction rénale est difficile à poser car les patients ne sont pas toujours au courant du suivi biologique de leur traitement.

Quelques remarques sur les questions ont été mentionnées mais il ne semble pas y avoir de grosses difficultés avec la fiche de suivi seul quelques points sont à améliorer.

➤ **Points à ajouter**

Dans l'ensemble, le questionnaire semble assez complet pour 60% des participants. Cependant, 33% (5/15) des répondants ont souhaité ajouter des points dans le questionnaire tel que « *les principaux signes hémorragiques à énumérer* », « *les principaux médicaments contre-indiqués* » cela pourrait être effectivement intéressant d'un point de vue didactique et pour éviter tout oubli. Des remarques ont été faites sur l'utilité d'aborder avec le patient s'il avait déjà eu auparavant un autre traitement anticoagulant ou s'il s'était documenté sur ce traitement. Ces questions n'étaient pas abordées dans le questionnaire et elles sont effectivement intéressantes. Dans le cadre de l'ETP, il est important de « partir » des connaissances des patients afin d'adapter les messages éducatifs.

4.3.2 Le guide d'accompagnement

Afin d'accompagner la fiche de suivi et pour faciliter la mise en place des entretiens pharmaceutiques il nous a paru intéressant de faire un point sur les AOD en suivant l'ordre des questions de la fiche de suivi. Ce guide doit être lu avant d'effectuer les entretiens afin de se familiariser avec le sujet et répondre aux éventuelles questions des patients lors de l'entretien.

➤ **Satisfaction**

Les participants sont satisfaits à 80% (12 participants sur 15) du guide d'accompagnement et les 20% (3 participants sur 15) restant sont assez satisfait. Il semble « *Bien complet* » « *l'énumération des interactions médicamenteuses est très intéressante* », « *Surtout intéressant pour tout ce qui est pharmacologie, quand on n'a pas appris ces AOD à la fac* » « *très bon rappels* ».

➤ **Utilité**

Le guide est jugée utile par les pharmaciens participants à l'étude : « *topo très pratique et bien conçu* » « *paragraphes très bien rattachés aux questions. Clair* ». D'un point de vu

général, le guide semble bien correspondre à leurs attentes aux sujets des entretiens pharmaceutiques des patients sous AOD.

➤ **Facilité d'utilisation du guide**

Presque tous les participants (93% ou 14/15) ont trouvé le guide facile d'utilisation.

«Il aide bien pour préparer l'entretien. »

➤ **Aide suffisante**

La totalité des participants ont trouvés l'aide apportée par le guide d'accompagnement été suffisante même si cela est *« un peu long à lire »* mais il vaut mieux avoir toutes les informations sur un même support. Ce guide sert de support pour les entretiens mais peut aussi être utile pour le pharmacien dans sa vie de tous les jours afin de se mettre à jour sur les AOD.

➤ **Difficultés rencontrées**

La majorité des participants (93% ou 14/15) n'ont pas eu de difficultés à utiliser le guide d'accompagnement. La seule remarque a été sur les interactions médicamenteuses *« un peu indigeste à lire »* même si elles s'avèrent *« très utile lorsque l'on veut vérifier un médicament »*.

➤ **Complément à ajouter**

Comme nous avons vu précédemment les participants semblent satisfait par ce guide d'accompagnement, quelques points peuvent être ajoutés : il serait intéressant d'insérer dans le guide les raisons d'adaptation posologiques en fonction du risques hémorragique, les contre-indications des AOD (insuffisance rénale, insuffisance hépatique) et bien insister sur les oublis de traitement car *« la demi-vie ou durée d'action des AOD étant plus courtes que les AVK, l'oubli est d'autant plus grave... »*.

Un point sur la phytothérapie et les *« plantes à éviter avec ce traitement »* a également été demandé. Nous voulions au départ insérer un tableau dans le guide, cependant, il y a peu d'étude sur le sujet, une thèse soutenue en 2012 (100) a référencé des plantes pouvant ou non avoir de effets sur les AOD mais les informations obtenues sont à nuancer (interaction

probable, possible, théorique). Il est difficile pour le pharmacien de statuer sur une plante d'autant plus qu'il n'existe pas de liste exhaustive.

Globalement, les résultats sont encourageants et peu de modifications sont à apporter pour le guide d'accompagnement. L'outil est donc adapté à la pratique des pharmaciens.

4.3.3 Les outils patients

4.3.3.1 La carte d'anticoagulation

➤ Satisfaction

La carte d'anticoagulation est satisfaisante pour plus de la majorité des participants.

Cependant, ce type de carte existe déjà et ressemble à celle distribuée par le CESPARM dans les carnets AVK.

Suite aux remarques obtenues, il serait intéressant de rajouter sur cette carte la personne à joindre en cas d'accident, le dosage et la posologie de l'anticoagulant utilisé.

➤ Utilité

Pour 80% (9/15) des participants cette carte est jugée utile, seulement 13% (2/15) ne la trouvent pas utile.

Le patient doit toujours avoir sa carte d'anticoagulation sur lui comme sa carte vitale.

« *INDISPENSABLE dans un portefeuille* »

« *Le patient doit toujours l'avoir sur lui avec ses papiers d'identité et sa carte vitale.* »

4.3.3.2 Les livrets d'information patient

➤ Satisfaction

En ce qui les livrets d'information patient, ils ont été appréciés par les participants : « *Informations importantes, claires et simples !* », « *Très clair, très compréhensible.* » « *Bien d'avoir mis la posologie sur la page n°1. Clair.* ».

Cependant, le pharmacien n'est pas mentionné alors qu'il joue une place prépondérante autour du médicament dans le conseil et l'automédication :

« *Le pharmacien n'est pas mentionné dans ces livrets, le pharmacien est le référent pour les médicaments. "Demander conseil à votre pharmacien", "En pratique, il ne faut prendre de nouveaux médicaments ou changer de traitement en cours sans en informer votre pharmacien ou sans l'accord de votre médecin." "Votre pharmacien et le référent de vos médicaments" »*

« *Ajouter les plantes contre-indiquées, délai de prise en cas d'oubli, **rajouter le rôle du pharmacien en cas de prise de nouveaux médicaments.** »*

➤ **Utilité**

Les livrets d'information patient sont considérés comme utiles dans 87% des cas (13/15).

« *Support concis qui reprend les principales informations. », « Bonne synthèse », « Conseil minimum à donner aux patients au sujet de son traitement anticoagulant. », « Très imagé, retrace les informations importantes pour le patients»*

Cela permet au patient de garder une trame après l'entretien, même s'il n'a pas acquis toutes les informations ou s'il a été submergé d'information lors de l'entretien. Il aura les points importants à connaître avec son traitement grâce à ce livret.

4.3.4 Conclusion

➤ **Satisfaction**

Dans l'ensemble, les pharmaciens sont satisfaits et ont trouvé l'entretien intéressant sur différents plans : dans l'intérêt du patient « *content d'avoir des précisions sur son traitement » « ouvre les yeux sur beaucoup de choses » « Très utile, permet de voir où en on est avec le patient; par rapport à ses connaissances sur le traitement et notamment lui rappeler certaines choses, ce n'est jamais de trop. »* mais aussi dans l'intérêt du pharmacien « *Cela permet de refixer ses connaissances », « Valorisant pour la profession de pharmacien en plus d'être très utile pour le patient »,*

La relation entre le patient et le pharmacien est modifiés, plus approfondie avec meilleure reconnaissance envers le pharmacien : « *relations bien plus intéressantes pour leur renouvellement, ils se confient beaucoup plus et posent plus de questions sur leurs ordonnances et demandent plus de questions de conseils. »*

Certains pharmaciens sont intéressés par les documents fournis dans le cadre des entretiens AOD et souhaitent connaître leurs moyens de diffusion : « *Est-il possible de les télécharger? Sont-ils accessibles à tous? »*

➤ **En quelques mots**

Les pharmaciens semblent intéressés par ces entretiens et s'impliquent dans leurs nouvelles missions.

« Cela m'a beaucoup intéressée et permet de refaire un point avec le patient sur son traitement. » « créer une relation de confiance entre le patient et le pharmacien. De plus ces entretiens augmentent la crédibilité de la profession de pharmacien en tant que véritable professionnel de santé. »

« Assoir le rôle de professionnel du médicament du pharmacien. Etre proche de la vie courante du patient. »

Des points négatifs ont tout de même été soulevés : « *est-ce nécessaire de faire 3 entretiens ? (Risque de répétitions).* » « *Entretien souvent trop long.* » « *il est difficile de convaincre les gens qui en ont le plus besoin d'y adhérer.* »

Dans l'ensemble, les participants de l'étude semblent concernés par les entretiens pharmaceutiques pour les patients sous AOD, cela donne bonne espoir dans l'implication des pharmaciens dans leurs nouvelles missions. Mais, malgré tout, seuls les pharmaciens les plus intéressés par le sujet ont participé à cette étude (21% (14/67) de participation).

4.4 Les points d'améliorations

✓ Entretiens longs

Les entretiens pharmaceutiques sont ressentis comme long par les pharmaciens et étudiants en pharmacie, il dure entre 30 à 40 minutes en moyenne. Mais c'est une durée habituelle, voire minimale, dans le cadre des séances individuelles des programmes d'ETP. Dans le programme d'ETP « les traitements anticoagulants au quotidien » les entretiens durent entre 30 à 60 minutes (89). On pourrait imaginer que l'ETP pour les AOD pourrait être plus rapide

que l'ETP pour les AVK car les messages sont moins nombreux à aborder avec le patient, mais l'expérience montre que si les messages sont plus simples, le temps d'entretien peut-être tout aussi long.

Un moyen de pallier à ce problème de temps serait de cibler les quelques points essentiels à aborder lors du premier entretien, les autres points pouvant être abordés au cours du deuxième entretien.

✓ Proposition d'amélioration des documents du réseau CREPvAL GRANTED

D'après les remarques obtenues lors de l'étude, des propositions sont faites au réseau GRANTED CREPvAL. Les modifications proposées sont soulignés en jaune.

- Pour la carte d'anticoagulation :

Recto :



Verso :

Nom :
Prénom :
Tél. :

Médecin traitant : **Médecin vasculaire :**
Tél. : **Tél. :**

Anticoagulant utilisé, dosage, posologie :

Personne à contacter en cas d'urgence :

- Pour les livrets d'information patient :

Il semble nécessaire d'impliquer le pharmacien dans les informations sur l'automédication du patient pour chaque livret :

Attention aux autres médicaments :

- Il est dangereux de prendre des **anti-inflammatoires** ou de l'**aspirine sans avis médical**.
- Certains médicaments peuvent majorer ou diminuer l'action du XARELTO.

Demander conseil à votre pharmacien

En pratique, il ne faut jamais prendre de nouveaux médicaments ou changer votre traitement en cours sans en informer votre pharmacien sans l'accord de votre médecin.

Pensez à signaler tous les médicaments que vous prenez.

Dans le livret XARELTO et FA, une précision peut être ajoutée en cas d'oubli:

En cas d'oubli :

- Le comprimé oublié peut être pris jusqu'à 12h après l'heure de prise habituelle. Il est préférable de prendre son traitement le matin, en cas d'oubli il est possible de rattraper le comprimé oublié le jour même.
- **Ne pas doubler la dose le lendemain en cas d'oubli.**

Dans le livret XARELTO et MTE on peut également ajouter :

En cas d'oubli :

- **Dans les 3 premières semaines du traitement (2 comprimés par jour) :** un comprimé oublié doit être pris immédiatement afin d'avoir la prise de 2 comprimés dans la journée. (Seul cas où les 2 comprimés peuvent être pris simultanément)
- **Ensuite, après les 3 premières semaines de traitement, quand on prend 1 comprimé par jour :** le comprimé oublié doit être pris le jour même dès que l'on s'en aperçoit.
- **Ne pas doubler la dose le lendemain en cas d'oubli.**

✓ Mode de diffusion des documents

Comme nous l'avons présenté lors des biais et des limites de l'étude, le mode de diffusion par messagerie électronique n'a peut-être pas été le moyen le plus judicieux.

Les pharmaciens seraient intéressés par un accès et une diffusion de ces documents. Le CESPARM a été donné en exemple mais nous pouvons peut-être les rendre accessibles avec le Réseau CREPvAL GRANTED.

THESE SOUTENUE PAR : Alice TRANCHAND

TITRE : CREATION ET EVALUATION D'OUTILS POUR LES ENTRETIENS
PHARMACEUTIQUES EN OFFICINE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS
ORAUX DIRECTS

CONCLUSION

Les entretiens pharmaceutiques s'inscrivent dans l'éducation thérapeutique du patient et font partie de l'évolution du métier de pharmacien.

Pour l'instant, seuls les entretiens AVK sont possibles et réglementés. Les prochains à venir concernent le suivi des patients asthmatiques, d'autres classes thérapeutiques ou pathologies pourront faire l'objet d'entretiens pharmaceutiques comme les AOD. En effet, comme tout traitement anticoagulant, les AOD présentent des risques hémorragiques et la simplification de leur utilisation par rapport aux AVK ne doit pas banaliser leur délivrance et les messages donnés aux patients à cette occasion.

Pour le bon déroulement des entretiens pharmaceutiques, il est nécessaire d'avoir des outils réfléchis et adaptés à cette pratique.

Dans le cadre de cette étude, des outils ont été élaborés pour mener les entretiens pharmaceutiques des patients sous AOD en officine, puis testés par des pharmaciens dans le but de les évaluer et de proposer des ajustements. Ces outils ont été adaptés de ceux existants pour les entretiens AVK en officine et de documents utilisés dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique patient.

Le taux de participation des pharmaciens est faible, 21% de réponse (14 participants sur 67 personnes contactées), néanmoins, les résultats obtenus montrent l'intérêt des documents pour mener les entretiens.

Dans l'ensemble, les outils créés ont été jugés utiles et satisfaisants. Leur utilisation et le fait de mener des entretiens pharmaceutiques spécifiques aux AOD a permis aux pharmaciens de se familiariser avec les AOD, d'aborder avec le patient le suivi de son traitement et de favoriser un dialogue particulier sur ce traitement.

Cependant, les entretiens proposés sont considérés « longs » et chronophages (entre 20 à 40 minutes par entretien sans compter la préparation avant et après entretien). En complément de l'étude, l'avis des patients bénéficiant de ces entretiens est à envisager dans un souci

d'amélioration et d'adaptation. D'autres outils plus pratiques peuvent être envisagés avec par exemple l'utilisation de logiciel, de tablette interactive mais leur intérêt serait à évaluer en particulier auprès des patients.

Les documents proposés lors de cette étude ont intéressé les pharmaciens participants, une évaluation de leur utilité à plus large échelle serait nécessaire avant une éventuelle diffusion dont les modalités resteront à préciser.

Cette opportunité permet au pharmacien d'étendre son champ d'action, d'avoir un contact privilégié avec le patient et valorise la profession en plus d'être utile au patient.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 8/9/2014

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE



Professeur Christophe RIBUOT


C.H.U. de GRENOBLE
POLE PHARMACIE
Pr Benoît ALLENET
N° ordre section : 90767-H
N° RPPS : 10001831758
Professeur Benoît ALLENET

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM, Abane M, Boudali L, Hay B, Pallot D, Bouillon K, et al. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2014 Avril [consulté le 23 avr. 2014] p. 78. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-du-rapport-sur-les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance>
2. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juillet, 2009.
3. IGAS - Inspection Générale des Affaires Sociales, Bras P-L, Kiour A, Maquart B, Morin A. Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau [Internet]. 2011 Juin [consulté le 22 avr. 2014] p. 208. Report No.: RM2011-090P. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000355/index.shtml>
4. Arrêté du 24 juin 2013 portant sur approbation de l'avenant n°1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux. [Internet]. Journal officiel, n° 0147, 27 juin 2013. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20130627&numTexte=11&pageDebut=10620&pageFin=10629
5. ANSM. Quelles sont les actions mises en place par l'ANSM pour sécuriser l'emploi des NACO? [Internet]. 2014 [consulté le 15 août 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-securiser-l-emploi-des-NACO/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-securiser-l-emploi-des-NACO/(offset)/3)
6. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance [Internet]. 2012 Juillet [consulté le 24 juill. 2013] p. 34. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf
7. Samama MM, Mauriat F. Hémorragies et thromboses : du diagnostic aux traitements. 2e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2008. 473 p.
8. HAS. Surdosage en AVK, situations à risque et accidents hémorragiques - Synthèse des recommandations HAS [Internet]. 2008 [consulté le 17 sept. 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
9. Belleville T, Pautas É, Gaussem P, Siguret V. Surveillance biologique des antagonistes de la vitamine K chez le patient âgé. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1^{er} mars 2014;72(2):185–92.
10. Talbert M, Willoquet G, Gervais R, Calop J. Guide pharmaco clinique : GPC 2013. 3e édition. Rueil-Malmaison: le Moniteur des Pharmacies; 2013. 1693 p.

11. Pharmacologie - DCEM1 - Chapitre 4 - Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments [Internet]. [consulté le 30 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.4.4.html>
12. Binet C, Zandecki M, Société française d'hématologie. Hématologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.
13. Meyer G. À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants. *Rev Mal Respir.* Oct. 2011;28(8):951–3.
14. Drouet L, Mahé I, Le Gal G, Righini M, Quéré I. Thrombose – nouveaux anticoagulants en 2012. *Rev Médecine Interne.* Déc. 2011;32:S236–S240.
15. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. *Ann Fr Anesth Réanimation.* Août 2013;32(10):691–700.
16. Sié P, Samama C-M, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J-V, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *Ann Fr Anesth Réanimation.* Sept.2011;30(9):645–50.
17. Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. The real decoy: an antidote for factor Xa-directed anticoagulants. *Circ Res.* 27 sept. 2013;113(8):954–7.
18. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* Avr. 2013;19(4):446–51.
19. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2 mai 2013;121(18):3554–62.
20. Grottke O, van Ryn J, Spronk HM, Rossaint R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Crit Care Lond Engl.* 5 févr. 2014;18(1):R27.
21. Boehringer Ingelheim. Antidote for rapid reversal of Pradaxa® (dabigatran etexilate) progresses into next stage of clinical investigation with study in patients [Internet]. Communiqué de presse presented at; [consulté le 28 mai 2014]. Disponible sur: http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/22_may_2014_dabigatranetexilate.html
22. Reversal of Dabigatran Anticoagulant Effect With Idarucizumab [Internet]. [consulté le 1^{er} juin 2014]. Disponible sur: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02104947>
23. Delavenne X, Laporte S, Mismetti P. Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. *Rev Médicale Suisse.* 5 févr. 2014;416(6):319–24.

24. EMA. Annexe 1 : Résumé des caractéristiques du produit - PRADAXA [Internet]. [consulté le 9 mai 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
25. EMA. Annexe 1: Résumé des caractéristiques du produit - XARELTO [Internet]. [consulté le 9 mai 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
26. Delavenne X, Zufferey P. Nouveaux anticoagulants oraux: mécanisme d'action et données pharmacocinétiques. *Lett Pharmacol - Mise Au Point*. 2012 Sep;26(3):78 – 82.
27. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 1^{er} mai 2013;15(5):625–51.
28. Delavenne X. Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. *Presse Médicale*. Sept. 2013;42(9):1206–12.
29. VIDAL, la base de données de référence du médicament sur Univadis - Pradaxa [Internet]. 2014 [consulté le 24 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>
30. VIDAL, la base de données de référence du médicament sur Univadis - Xarelto [Internet]. 2014 [consulté le 24 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>
31. VIDAL, la base de données de référence du médicament sur Univadis - Eliquis [Internet]. 2014 [consulté le 24 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>
32. Maccallum PK, Mathur R, Hull SA, Saja K, Green L, Morris JK, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(9):e003343.
33. Société de néphrologie. Calculateur de la fonction rénale :CKD-EPI, MDRD, Cockcroft [Internet]. [consulté le 2 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>
34. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 31 mai 2011;123(21):2363–72.
35. Mueck W, Schwerts S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. *Thromb J*. 2013;11(1):10.

36. Mueck W, Lensing AWA, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet.* Oct. 2011;50(10):675–86.
37. Trocóniz IF, Tillmann C, Liesenfeld K-H, Schäfer H-G, Stangier J. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. *J Clin Pharmacol.* Mars 2007;47(3):371–82.
38. Tamigniau A, Douxfils J, Devalet B, Nicolas J-B, Larock A-S, Spinewine A, et al. Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ? *Rev Médicale Suisse.* 5 févr. 2014;416(6):326–33.
39. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* Mai 2012;107(5):985–97.
40. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res.* Déc. 2012;130(6):956–66.
41. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* août 2013;110(2):283–94.
42. HAS. Bon usage du médicament, Fibrillation non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K , Apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa), (Xarelto) [Internet]. [consulté le 1er août 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf
43. EMA - European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Xarelto (rivaroxaban). Summary of opinion (postauthorisation). [Internet]. 2013 [consulté le 4 janv. 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000944/WC500140679.pdf
44. Avis favorable des experts de l'EMA au dabigatran dans le traitement des TVP [Internet]. [Consulté le 30 avr. 2014]. Disponible sur: http://www.medscape.fr/voirarticle/3600560?nlid=55863_2541
45. EMA - European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Pradaxa dabigatran etexilate - Summary of opinion (post authorisation) [Internet]. Londres; 2014 Apr [consulté le 2 mai 2014] p. 2. Report No.: EMA/252976/2014. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500165674.pdf

46. Bargoin V. TVP/EP : l'EMA favorable à l'élargissement des indications d'Eligis [Internet]. 2014 [consulté le 2 juin 2014]. Disponible sur: http://www.medscape.fr/voirarticle/3600733?nlid=60163_2541
47. EMA. Eligis: Résumé de l'avis du Committee for Medicinal Products for Human Use [Internet]. 2014 [consulté le 3 juill. 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002148/WC500169373.pdf
48. ANSM. Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs [Internet]. 2014 [consulté le 25 mars. 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux/Quelles-sont-les-informations-publiees-sur-les-NACO-depuis-leur-mise-a-disposition-en-France/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux/Quelles-sont-les-informations-publiees-sur-les-NACO-depuis-leur-mise-a-disposition-en-France/(offset)/2)
49. EMA. Annexe 1: Résumé des caractéristiques du produit - ELIQUIS [Internet]. [consulté le 5 Sept. 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
50. Delhoume A, Wesolowski S, Université JF. Nouveaux anticoagulants oraux chez le sujet âgé : état des lieux au centre hospitalier gériatrique du Mont d'Or et proposition de guides de bon usage. [Grenoble]: Université Joseph Fourier; 2013.
51. Pouchain D. Les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire : des illusions perdues ? Exerc Rev Fr Médecine Générale. 2012;(103):177–82.
52. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
53. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
54. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
55. Peetz D, Lackner K, Teachey D. Dabigatran versus Warfarin for Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;362(11):1050–1.
56. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–510.
57. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 févr. 2013;368(8):699–708.
58. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 févr. 2013;368(8):709–18.

59. Calop J, Limat S, Fernandez C. 1. Pharmacie clinique et thérapeutique / sous l'égide de l'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. 4e édition [entièrement revue]. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, DL 2012; 2012.
60. Bedouch P, Allenet B, Calop J, Grain F, Schmitt D, Amro S, et al. 2 - L'iatrogénèse médicamenteuse: quels enjeux pour la pharmacie clinique ? In: Calop J, Limat S, Fernandez C, editors. Pharmacie clinique et thérapeutique (4e édition entièrement revue) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [consulté le 22 avr. 2014]. p. 9–20. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294062346500028>
61. Société française de pharmacie clinique S, Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson MC, et al. Dictionnaire de l'erreur médicamenteuse [Internet]. 2005 [consulté le 16 avr. 2014]. Disponible sur: <http://www.sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/425-dictionnairesfpcem/0.html>
62. Casali M, Lehmann A, Université JF. Étude exploratoire sur les représentations des pharmaciens d'officine de l'Isère concernant le décret du pharmacien correspondant. [Grenoble]: Université Joseph Fourier; 2012.
63. Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2004-99 Jan 29, 2004.
64. Article R5121-152 - relatif à la pharmacovigilance [Internet]. Code de la santé publique, Décret n°2008-436 du 6 mai 2008- art.7. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=94160D7B1B15D81414771B566580B7F0.tpdjo04v_1?idArticle=LEGIARTI000018776649&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20121109
65. Effets indésirables graves des soins en France, suite: l'étude Eneis 2. Rev Prescrire. Déc. 2011;31(338):913–7.
66. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004 [Internet]. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) du ministère de la santé; Nov. 2010 [consulté le 5 mai 2014]. Report No.: n°17. Disponible sur: <http://www.drees.sante.gouv.fr/les-evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins-observees-dans-les-etablissements-de-sante,7390.html>
67. ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux - Communiqué [Internet]. [consulté le 2 juill.2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Surveillance-en-vie-reelle-des-anticoagulants-oraux-Communique>
68. Rivaroxaban - Xarelto°. Fibrillation auriculaire : en rester à la warfarine, voire parfois au dabigatran. Rev Prescrire. Juill. 2012;Tome 32(345):488–92.
69. Fulcrand J, Lerooy A, Giraud J, Cailliau A, Delrot C, Petitpain N, et al. Cytolyse hépatique sous dabigatran éxilate chez un sujet âgé. Thérapie. 14 nov. 2013;68(5):332–4.

70. Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. *Am J Cardiol.* Déc. 2013;112(12):1973–9.
71. Le guide 2014 - Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. *Rev Prescrire.* Déc. 2013;Tome 33(362 - supplément):1–576.
72. ANSM. Thesaurus: référentiel national des interactions médicamenteuses - Mise à jour Janvier 2014 [Internet]. 2014 Jan [consulté le 26 janv. 2014] p. 211– 18, 62, 176. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf
73. ANSM. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir - Point d'Information [Internet]. 2012 [consulté le 24 juill. 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information/(language)/fre-FR)
74. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action [Internet]. Genève; 2003 p. 209. Report No.: OMS/MNC/03.01. Disponible sur: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
75. Kleinclauss C, Penfornis A. Observance en pratique médicale et courante [Internet]. Elsevier Masson; 2013 [consulté le 29 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.gaenomade.ujf-grenoble.fr/article/830076/resultatrecherche/1>
76. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 16 juin 2001;30(21):1044–8.
77. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. Penser autrement l'observance médicamenteuse : d'une posture injonctive à une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant – Concepts et déterminants. *Ann Pharm Fr.* Janv. 2012;70(1):15–25.
78. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse ? Le point sur les méthodes. *Ann Pharm Fr.* Mars 2013;71(2):135–41.
79. Righini M, Mazzolai L, De Moerloose P. Anticoagulants oraux directs et observance thérapeutique : de la nécessité d'une éducation continue. *Rev Médicale Suisse.* 5 févr. 2014;Volume 416(6):315–6.
80. Pernod G, Elias A, Gouin I, Gaillard C, Nguyen P, Ouvry P, et al. Questions-answers on the use of rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolic disease. *J Mal Vasc.* Déc. 2012;37(6):300–10.
81. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, et al. Higher Persistence in Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated With Dabigatran Versus Warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 6 août 2013 [consulté le 16

- sept. 2013]; Disponible sur:
http://www.theheart.org/article/1568473.do?utm_medium=email&utm_source=20130814_heartwire_fr&utm_campaign=newsletter
82. ANSM. Compte-rendu de séance du comité technique de pharmacovigilance - CT01122013083 [Internet]. Nov. 2013 [consulté le 5 mars 2014] p. 8–17. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Comites-techniques>
 83. Bertrand X, Baroin F, Péresse V, Le Maire B. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie [Internet]. ETSS1220861A 6 avr. 2012. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/joe_20120506_0107_0034.pdf
 84. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [Consulté le 12 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
 85. Avenant n°1 à la convention nationale [Internet]. 2013 [consulté le 11 oct. 2013]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/avenant-n-1-a-la-convention-nationale.php>
 86. CPAM. Entretien pharmaceutique AVK - Fiche de suivi patient [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/EntretienPharmaceutiqueQuestionnaire.pdf
 87. CPAM. Guide d'accompagnement des patients sous antivitamine K (AVK) [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/GuideAccompagnementAVK_01.pdf
 88. Bouzige B, Bonnefond G. Les patients sous anticoagulants oraux - Conduite d'entretien des patients sous anti-vitamine K [Internet]. Officines Avenir - VALBLORE; [consulté le 23 juill. 2013]. Disponible sur: http://www.uspo.fr/magazine/USPO-brochure_anticoagulant.pdf
 89. Satger B, Blaise S, Fontaine M, Yver J, Allenet B, Baudrant M, et al. Éducation thérapeutique des patients traités par anticoagulants oraux antivitamines K. *Presse Médicale*. Déc. 2009;38(12):1780–7.
 90. Berthier N. *Les techniques d'enquête en sciences sociales: méthodes et exercices corrigés*. 4ème ed. Paris: Armand Colin; 2010.
 91. Eccoval. Fiche outil méthodologique 1: Guide pour la réalisation d'enquêtes [Internet]. Disponible sur: http://moodle.univ-lille2.fr/pluginfile.php/21121/mod_resource/content/0/Fiche%20m%C3%A9thodologique%20-%20Guide%20pour%20la%20r%C3%A9alisation%20denqu%C3%AAtes.pdf
 92. Samama, Conseil et comité scientifique de la Ligue française contre la maladie VEineuse thromboembolique (LIVE), Comité scientifique du Groupe interdisciplinaire

- Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA). Carnet: Vous et votre nouveau traitement anticoagulant : Eliquis, Pradaxa, Xarelto [Internet]. [Consulté le 5 juill. 2013]. Disponible sur: http://www.gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetA5_carnetA5.pdf
93. European Heart Rhythm Association, European Society of Cardiology (ESC). Carte d'anticoagulation orale [Internet]. [consulté le 2 juill. 2013]. Disponible sur: <http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/novel-oral-anticoagulants-for-atrial-fibrillation/Documents/French-EHRA-NOAC-card-A4.pdf>
 94. Ranjard S. Évaluer la demande et les besoins en informations : pour des enquêtes croisées. 2001;38(1):14–23.
 95. Groupe SCORE, CHU Saint-Etienne. Guide: conduire une enquête par questionnaire [Internet]. 2005. Disponible sur: http://www.chu-st-etienne.fr/PatientUsager/IndicateursQualite/guide_complet_V1.pdf
 96. Entretiens pharmaceutiques - Bilan mitigé, un an après | Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [Consulté le 18 août 2014]. Disponible sur: http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2014/06/30/bilan-mitige-un-an-apres_181016
 97. Entretiens Pharmaceutiques [Internet]. [Consulté le 15 août 2014]. Disponible sur: <http://www.lentretien.fr/>
 98. Mon Suivi Patient [Internet]. [Consulté le 11 août 2014]. Disponible sur: <http://info.monsuivipatient.com/?gclid=CIWc5oeOjMACFYvjwgodSzcAqw>
 99. Suivi - AVK [Internet]. [consulté le 15 août 2014]. Disponible sur: <http://www.decllic.ph/suivi-avk.asp>
 100. Boutet C. Les nouveaux anticoagulants oraux et leurs interactions pharmacologiques [Thèse d'exercice Pharmacie]. [France]: Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences pharmaceutiques; 2012.

ANNEXES

Annexe 1: Note d'information du réseau CREPvAL GRANTED



Réseau Ville-Hôpital des pathologies vasculaires Grenoble

Note d'information



CREPvAL-GRANTED.

Centre de Référence en Education thérapeutique
des Pathologies vasculaires de l'Arc Alpin

GCS MRSI - Parc Héliopolis - 16 rue de Tour de l'Eau
38400 Saint Martin d'Hères

Tél : 04.76.24.90.34 Fax : 04.76.24.48.83

Courriel : secretariat@granted.gcsmsri.fr

<http://granted.ujf-grenoble.fr>

Un réseau Ville-Hôpital pour les personnes présentant une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire

🔗 A qui s'adresse ce réseau ?

Ce réseau s'adresse ;

- aux personnes présentant une maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse ou « phlébite », embolie pulmonaire)
- aux personnes sous traitement anticoagulant pour une autre pathologie (indication cardiaque par exemple).

🔗 Pourquoi ce réseau ?

- Pour diminuer les accidents liés au traitement anticoagulant
- Pour améliorer la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse.

🔗 Que peut m'apporter ce réseau ?

Une information personnalisée avec des séances individuelles ou de groupe et la remise de documents sur :

- le traitement anticoagulant
- la maladie thromboembolique veineuse.

Un accompagnement personnalisé dans le temps.

Une concertation médicale autour de ma maladie, à la demande de mon médecin.

🔗 Comment adhère-t-on à ce réseau ?

En signant un formulaire d'adhésion.

Votre adhésion prendra fin après un suivi d'un an sauf indication contraire de votre part. Vous pouvez cependant résilier votre adhésion à tout moment. Vous bénéficierez d'un Plan Personnalisé de Santé (PPS) concernant votre pathologie, conforme aux directives de la Mission Régionale de Santé.

Votre médecin traitant sera tenu informé.

🔗 Dois-je participer financièrement ?

NON, l'adhésion est gratuite.

Ce réseau est agréé et financé par le FIQCS (Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins).

🔗 Qui participe à ce réseau ?

Des médecins libéraux et hospitaliers, des infirmières, des diététiciennes, des kinésithérapeutes, qui sont unis par une convention entre l'Association GRANTED et des établissements de soins publics et privés.

🔗 A noter :

Les actions de ce réseau sont proposées en complément de la prise en charge habituelle de votre maladie.

Elles respectent les filières habituelles de soins, et en particulier le rôle central de votre médecin traitant et de votre laboratoire.



ANNEXE 1

GUIDE D'ENTRETIEN

Evaluation des déterminants de l'observance du traitement anticoagulant
(AOD en particulier)

Points à aborder et exemples de questions à poser pour explorer les déterminants de l'observance. Avec pour objectif de repérer ce qui peut gêner favoriser ou gêner l'observance et d'en parler avec le patient.

1. **Registre cognitif** : connaissance de la maladie, du traitement et du lien entre ce traitement et la maladie.

Que savez-vous de votre maladie, de la raison pour laquelle on vous a prescrit ce traitement anticoagulant ? Qu'avez-vous compris ? Racontez-moi ce que vous avez ressenti, comment cela s'est passé ? (faire le lien entre les symptômes présentés et la maladie). Comment s'appelle ce traitement anticoagulant ? Présenter la boîte, les comprimés. D'après vous comment ce traitement anticoagulant agit ? Pourquoi est-il efficace et nécessaire dans votre cas ? Que pourrait-il se passer si vous ne le prenez pas ?

Informé sur les risques hémorragiques et la conduite à tenir.
Informé sur les éventuels effets indésirables (nausées) et indiquer ce qu'il faut faire en cas d'effets indésirables.

2. **Registre social**

Est-ce qu'il y a des personnes autour de vous qui peuvent vous aider ? Quelle est votre profession ? Quelles sont vos activités ?

Recherche de personnes ressources, évaluation de l'entourage.
Evaluer le risque d'oubli, de difficulté de montrer qu'on prend un traitement.

3. **Registre comportemental, organisationnel**

Que prenez-vous comme médicaments ? Comment les préparez-vous ? Avez-vous besoin d'une aide pour cela ? Le traitement anticoagulant doit être pris tous les jours, à quel moment allez-vous le prendre ? Est-ce qu'il vous arrive d'oublier vos médicaments ? Comment allez-vous faire pour ne pas l'oublier ?

Evaluer si le patient prend plusieurs traitements, le plan de prise, le risque d'oubli et la place du traitement anticoagulant par rapport aux autres traitements.
Tester la manipulation, le blister, l'agilité des doigts, la vue.

4. **Registre émotionnel**

Que pensez-vous de ce traitement anticoagulant ? De cette maladie ? Qu'est-ce que cela vous fait, qu'est-ce que vous ressentez du fait d'avoir cette thrombose veineuse, cette embolie pulmonaire, ce problème cardiaque ... ? Qu'est-ce qui vous inquiète ?

Evaluer la représentation que se fait le patient de sa maladie, de ce traitement, comment il l'apprehende (confiance, doute, difficultés).

Synthèse

Faire une synthèse avec le patient des points facilitant ou rendant difficile une bonne observance au traitement. Faire le lien avec la suite, en particulier avec le suivi médical.

**Annexe 3: Courrier de synthèse à la séance d'éducation thérapeutique CREPvAL
GRANTED**



CREPVAL-GRANTED.
Centre de Référence
en Education thérapeutique
des Pathologies vasculaires de l'Arc Alpin

Saint Martin d'Hères, le

Mon cher confrère,

Secrétariat :
Tel : 04 76 24 80 34
Fax : 04 76 24 48 83

Votre patient(e) M./Mme né(e) le
est actuellement sous traitement anticoagulant (Xarelto® / Pradaxa®)°. A ce titre, il/elle a
bénéficié d'une séance d'éducation thérapeutique par M./Mme,
Infirmier(e) du Réseau GRANTED. Ces séances ont lieu dans le cadre d'un des objectifs
du réseau à savoir la réduction des accidents liés au traitement anticoagulant.
Vous trouverez au verso l'ensemble des notions abordées lors de cette séance.
En conclusion de cette séance d'éducation

Médecins vasculaires :

FONTAINE Michèle
SATGER Bernadette
MEHEZ Caroline
YVER Jacqueline

Infirmières d'éducation :

DESBAT Laurence
NOZIERES Emmanuelle
SPINA Caroline

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Bien cordialement,

L'équipe médicale du réseau.

La surveillance du traitement reste partie intégrante de l'exercice médical de chaque praticien.

Votre patient a choisi d'adhérer au Réseau GRANTED et va bénéficier d'un plan personnalisé de santé (PPS) concernant son traitement anticoagulant. Ce PPS est conforme aux directives de l'ARS et comprend : un suivi éducatif adapté, un contact à la date théorique d'arrêt du traitement anticoagulant ou après un an de traitement, la possibilité de discussion du dossier en comité de concertation, la possibilité d'une formation à l'utilisation aux appareils d'automesure d'INR.

Si vous avez une objection à ce plan personnalisé de santé, merci de nous contacter.

Séance d'éducation réalisée le

M, Mme, Melle

a acquis les connaissances et compétences suivantes
sur son traitement :

Au CHU En clinique

Autre
(préciser)

	OUI	NON	Commentaires
Le médicament et la maladie			
- Nommer sa maladie (TV, EP, valve, arythmie.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Citer le nom de l'anticoagulant, le reconnaître	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Dire à quoi il sert (<i>éviter la formation de caillot</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Prendre le traitement régulièrement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Que faire en cas d'oubli	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Citer les Signes de saignements devant conduire à appeler rapidement un médecin : <i>(hématomes importants, saignements de nez, urines rouges, selles rouges, selles très noires, fatigue, essoufflement, maux de tête tenace</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Citer les signes de thrombose veineuse ou d'embolie devant conduire à appeler rapidement un médecin (récidive de la maladie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Danger des médicaments associés :			
- Pas d'automédication sans avis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Ne pas prendre d'aspirine ou d'anti-inflammatoires, si fièvre ou douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Précautions :			
- Signaler le traitement anticoagulant à son médecin, pharmacien(ne), dentiste, biologiste, infirmier(e) kinésithérapeute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Faire attention si manipulation d'objets tranchants, si risques de chute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Ne pas faire de sport violent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Prendre des précautions si voyage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si jeune femme,			
- Demander un avis médical pour la contraception	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Prévenir le médecin si désir de grossesse ou retard de règles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Un document d'information sur le traitement anticoagulant et une carte ont été remis à votre patient.

Cordialement, l'infirmière du réseau

Annexe 4: Livret d'information patient sous Pradaxa® dans la FA en prévention d'AVC ou d'ES

Vie quotidienne :

- Évitez certains sports : sport de combat, rugby, alpinisme, VTT...
- Soyez prudent lors des manipulations d'objets tranchants et en cas d'activités pouvant entraîner une chute.
- Injections intramusculaires, infiltrations et extractions dentaires sont interdites sans avis médical.



En cas de saignement, appelez rapidement un médecin :

- Saignements (nez, des gencives ou hémorragie conjonctivale (œil rouge))
- Hémorragies spontanées
- Présence de sang dans les urines ou dans les selles,
- Saignements
- Vomissements ou crachats sanglants
- Saignement qui ne s'arrête pas
- Fatigue inhabituelle, essoufflement anormal, mal de tête ne cédant pas au traitement, pâleur inhabituelle

CREPVAL GRANTED janvier 2013
Référence : ansm juillet 2012



Ce que vous devez savoir quand vous êtes sous traitement anticoagulant par PRADAXA®

Vous êtes sous traitement anticoagulant (PRADAXA®) car vous avez une arythmie (fibrillation auriculaire) en prévention de la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'une embolie systémique.

Comme tout traitement anticoagulant, PRADAXA® peut entraîner des **saignements**.

Il est important :

- De prendre ce médicament à la dose prescrite par votre médecin.
- **De ne pas l'arrêter sans l'avis de votre médecin.**

Prendre 1 gélule de PRADAXA® 150 mg matin et soir

Attention la gélule ne doit pas être ouverte, elle doit être avalée entière avec de l'eau (ne pas sortir la poudre de la gélule)



Et si j'oublie ?

En cas d'oubli :

- La gélule oubliée peut être prise jusqu'à 6 heures avant la prise suivante.
Exemple : *vous prenez habituellement votre gélule à 8 heures et à 20 heures, si vous oubliez la gélule de 8 heures, vous pouvez la prendre jusqu'à 14 heures.*
- Ne pas doubler la dose le lendemain d'oubli.

Vous devez informer tous les professionnels de santé (si vous êtes sous anticoagulant) :

- Pour certains gestes médicaux (extraction dentaire, biopsie, coloscopie..) l'arrêt de PRADAXA peut être indiqué.
- Si une intervention chirurgicale est prévue le PRADAXA doit être interrompu. Un relais par des injections d'héparine peut être indiqué.



Votre traitement ne nécessite pas de surveillance biologique au laboratoire

Attention aux autres médicaments :

- Il est dangereux de prendre de l'**aspirine** ou des **anti-inflammatoires sans avis médical**.
- Certains médicaments peuvent majorer ou diminuer l'action du PRADAXA

En pratique, il ne faut jamais prendre de nouveaux médicaments ou changer votre traitement en cours sans l'accord de votre médecin.

Pensez à signaler tous les médicaments que vous prenez.



L'alimentation :

- L'alimentation a aucune incidence sur l'action du PRADAXA



Prévenez votre médecin si vous désirez une grossesse ou en cas de retard de règles.

Le traitement PRADAXA est contre indiqué pendant la grossesse



Annexe 5: Livret d'information patient sous Xarelto® dans la FA en prévention d'AVC ou ES

Vie quotidienne :

- Évitez certains sports : sport de combat, rugby, alpinisme, VTT...
- Soyez prudent lors des manipulations d'objets tranchants et en cas d'activités pouvant entraîner une chute.
- Injections intramusculaires, infiltrations, extractions dentaires sont interdites sans avis médical.



En cas de saignement, appelez rapidement un médecin :

- Saignements du nez, des gencives ou hémorragie conjonctivale (œil rouge)
- Hématomes spontanés
- Présence de sang dans les urines ou dans les selles
- Selles noires
- Vomissements ou crachats sanglants
- Saignement qui ne s'arrête pas
- Fatigue inhabituelle, essoufflement anormal, mal de tête ne cédant pas au traitement, pâleur inhabituelle

GRANTED CREPvAl avril 2014
Référence : ansm juillet 2012



Ce que vous devez savoir quand vous êtes sous traitement anticoagulant par XARELTO®

Vous êtes sous traitement anticoagulant (XARELTO®) car vous avez une arythmie (fibrillation auriculaire) en prévention de la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'une embolie systémique.

Comme tout traitement anticoagulant, XARELTO® peut entraîner des **saignements**.

Il est important :

- De prendre ce médicament à la dose prescrite par votre médecin au moment de votre repas.
- De ne pas l'arrêter sans l'avis d'un médecin

**Prendre 1 comprimé de XARELTOmg
tous les jours pendant un repas**



Et si j'oublie ?

En cas d'oubli :

- Un comprimé oublié peut être pris le jour même dans les 12 heures qui suivent l'oubli.
- **Ne pas doubler la dose le lendemain en cas d'oubli.**

Vous devez informer tous les professionnels de santé avec lesquels vous êtes sous anticoagulation :

- Pour certains gestes invasifs (extraction dentaire, biopsie, coloscopie..) l'arrêt du XARELTO peut être indiqué.
- Si une intervention chirurgicale est prévue le XARELTO doit être interrompu et un relais par des injections d'héparine peut être indiqué.



Votre traitement ne nécessite pas de surveillance biologique au laboratoire

Attention aux autres médicaments :

- Il est dangereux de prendre des **anti-inflammatoires** ou de l'**aspirine sans avis médical**.
- Certains médicaments peuvent majorer ou diminuer l'action du XARELTO.

En pratique, il ne faut jamais prendre de nouveaux médicaments ou changer votre traitement au cours sans l'accord de votre médecin.

Pensez à signaler tous les médicaments que vous prenez.



L'alimentation :

- L'alimentation n'a aucune incidence sur l'action du XARELTO.

Prévenez votre médecin si vous désirez une grossesse ou en cas de retard de règles.

Le traitement XARELTO est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.



Annexe 6: Livret d'information patient sous Xarelto® en cas TVP/EP

Vie quotidienne :

- Évitez certains sports : sport de combat, rugby, alpinisme, VTT...
- Soyez prudent lors des manipulations d'objets tranchants et en cas d'activités pouvant entraîner une chute.
- Injections intramusculaires, infiltrations, extractions dentaires sont interdites sans avis médical.



En cas de saignement, appelez rapidement un médecin :

- Saignements du nez, des gencives ou hémorragie conjonctivale (œil rouge)
- Hématomes spontanés
- Présence de sang dans les urines ou dans les selles
- Selles noires
- Vomissements ou crachats sanglants
- Saignement qui ne s'arrête pas
- Fatigue inhabituelle, essoufflement anormal, mal de tête ne cédant pas au traitement, pâleur inhabituelle

GRANTED CREPvAL septembre 2012
Référence : ansm juillet 2012



Ce que vous devez savoir quand vous êtes sous traitement anticoagulant par XARELTO®

Vous êtes sous traitement anticoagulant (XARELTO®) pour une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. Ce traitement prévient l'extension ou la formation d'un caillot dans la circulation sanguine.

Comme tout traitement anticoagulant, XARELTO® peut entraîner des saignements.

Il est important :

- De prendre ce médicament à la dose prescrite par votre médecin au moment de vos repas.
- De ne pas l'arrêter sans l'avis d'un médecin

Prendre 1 comprimé de XARELTO 15 mg
matin et soir / / au / /

Puis prendre 1 comprimé 15 mg par jour à
partir de / / /



Et si j'oublie ?

En cas d'oubli :

- **Dans les 3 premières semaines du traitement (2 comprimés par jour) :** un comprimé oublié peut être pris dans la journée pour avoir les 2 comprimés dans la journée.
- **Ensuite, après les 3 premières semaines de traitement, quand on prend 1 comprimé par jour :** le comprimé oublié doit être pris le jour même dès que l'on s'en aperçoit.
- **Ne pas doubler la dose le lendemain en cas d'oubli.**

Vous devez informer tous les professionnels de santé que vous êtes sous anticoagulant :

- Pour certains gestes médicaux (extraction dentaire, biopsie, coloscopie...) l'arrêt du XARELTO peut être indiqué.
- Si une intervention chirurgicale est prévue le XARELTO doit être interrompu et un relais par des injections d'héparine peut être indiqué.



Votre traitement ne nécessite pas de surveillance biologique au laboratoire

Attention aux autres médicaments :

- Il est dangereux de prendre des **anti-inflammatoires** ou de l'**aspirine sans avis médical**.
- Certains médicaments peuvent majorer ou diminuer l'action du XARELTO.

En pratique, il ne faut jamais prendre de nouveaux médicaments ou changer votre traitement en cours sans l'accord de votre médecin.

Pensez à signaler tous les médicaments que vous prenez.



L'alimentation :

- L'alimentation n'a aucune incidence sur l'action du XARELTO.

Prévenez votre médecin si vous désirez une grossesse ou en cas de retard de règles.

Le traitement XARELTO est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.



Annexe 7: Carte d'anticoagulation CREPvAL GRANTED



**Je suis sous
traitement
anticoagulant**

<http://granted.ujf-grenoble.fr>

Nom :
Prénom :
Tél. :

Médecin traitant :
Tél. :
Médecin vasculaire :
Tél. :
Anticoagulant utilisé :

Annexe 8: Fiche de suivi patient dans le cadre des entretiens pharmaceutique AOD



CHU Grenoble



Université Joseph Fourier



CREPvAL GRANTED, Grenoble

**Fiche de suivi patient
dans le cadre de l'entretien pharmaceutique AOD**

INFORMATIONS GENERALES CONCERNANT LE PATIENT

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

N° d'immatriculation :

Régime d'affiliation :

Adresse :

N° de téléphone :

Personne à contacter si besoin :

Date entretien 1 et nom du pharmacien :

Date entretien 2 et nom du pharmacien :

Date entretien 3 et nom du pharmacien :

Tableau de synthèse de l'entretien :

Ce tableau permet de résumer les informations principales concernant le patient, pour avoir une vision globale des entretiens. **Il est préférable de compléter cette partie après avoir réalisé le questionnaire** puisque les thèmes sont déjà abordés dans les questions qui suivent ce tableau.

Se reporter à la question 1 page 3 pour débiter le questionnaire et revenir à cette partie après l'entretien pour compléter les informations.

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
Poids			
Nom de l'AOD prescrit (Abordé à la question 1)			
Nom du prescripteur			
Historique de la prescription d'anticoagulant (Abordé à la question 2)			
Le patient a-t-il une carte anticoagulation orale et un livret d'information patient (Abordé à la question 9)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autres médicaments prescrits Abordé à la question 13			
Autres médicaments / produit à base de plantes consommés par le patient (automédication) Abordé à la question 14 – 15 – 16			
Habitudes de vie			
Difficultés motrices/cognitives/sensorielles Abordé à la question 18			
Comment le patient vit globalement son traitement Abordé à la question 19			

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

Questionnaire

1. Notions générales sur le traitement anticoagulant

a) Principes du traitement

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
1. Le patient connaît-il le nom de son traitement anticoagulant ? <i>Quel est votre traitement anticoagulant ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2. Historique de la prescription d'anticoagulant <i>Depuis combien de temps êtes-vous sous anticoagulant ? Est-ce votre premier traitement ?</i>			
3. Le patient sait-il à quoi sert son anticoagulant ? <i>Dites-moi, savez-vous à quoi sert l'anticoagulant prescrit ? Quel est le but de ce traitement ?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Le patient sait-il pourquoi un anticoagulant lui a été prescrit ? si oui, pour quelle indication thérapeutique ? <i>Pourquoi cet anticoagulant vous a-t-il été prescrit ? dans quelle indication ?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
5. Le patient connaît-il le dosage et la posologie qu'a prescrite son médecin ? <i>Quel dosage est prescrit par votre médecin ? A quelle posologie ?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
<p>6. Le patient sait-il à quel moment il doit prendre ce médicament et qu'il faut le prendre tous les jours à heure régulière, au moment d'un repas ?</p> <p><i>A quel(s) moment(s) de la journée prenez-vous votre traitement ?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>.....</p>
<p>7. Le patient oublie-t-il de prendre son anticoagulant ?</p> <p><i>Est-ce qu'il vous arrive d'oublier votre anticoagulant ? comment faites-vous pour ne pas oublier ?</i></p> <p><i>Avez-vous déjà été en panne de traitement ?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>.....</p>
<p>8. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ?</p> <p><i>Si vous oubliez votre traitement, comment faites-vous ?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA</p> <p>.....</p>
<p>9. Le livret d'information patient et la carte d'anticoagulation orale :</p> <p><i>Avez-vous une carte de traitement anticoagulant ?</i></p> <p><i>Avez-vous déjà eu un livret d'information pour votre traitement anticoagulant ?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

b) Surveillance biologique du traitement

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
10. Un bilan biologique a-t-il été établi avant la mise en place du traitement ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<i>Avez-vous fait des analyses biologiques au début de votre traitement ?</i>
<i>Si oui, a-t-on évalué la fonction rénale ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

c) Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'hémorragies ou de thromboses (surveillance clinique)

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
11. Le patient connaît-il les signes évocateurs d'une hémorragie et la conduite à tenir ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<i>Ce médicament anticoagulant peut faire saigner, quels sont les signes évocateurs d'hémorragie ? Pouvez-vous en citer quelques-uns ? Que faites-vous dans ce cas-là ?</i>
12. Le patient connaît-il les signes évocateurs de thrombose ou d'embolie et la conduite à tenir ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<i>En cas de récurrence de la maladie, connaissez-vous les signes évocateurs de thrombose ou d'embolie ? Que faites-vous dans ce cas-là ?</i>

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

d) Les autres médicaments

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
<p>13. Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ? <i>Quels sont vos médicaments habituels ? prenez-vous des médicaments pour la tension ? le diabète ? le cholestérol ? des pathologies respiratoires ?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>
<p>14. Le patient connaît-il les médicaments qui sont déconseillés avec son traitement ? <i>Quels médicaments sont déconseillés ou contre-indiqués avec votre traitement anticoagulant ? Si oui, peut-il les citer ? Si vous avez mal à la tête ou si vous avez mal quelque part que prenez-vous ? qu'est-ce que vous faites ?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>	<p><input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>
<p>15. Arrive-t-il au patient de prendre, sans avis médical ou conseil pharmaceutique, d'autres médicaments ? Si oui, lesquels ? <i>En dehors de votre traitement habituel vous arrive-t-il de prendre d'autres médicaments pour la douleur ? la perte de poids ? la fatigue ? l'inconfort digestif (ballonnement, constipation, diarrhée...) ?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

e) Vie quotidienne

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
<p>16. Le patient connaît-il les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique dans la vie quotidienne ? <i>Quel sport pratiquez-vous ? Quelles sont vos activités quotidiennes ? Vous arrive-t-il de jardiner ou de bricoler chez vous ?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>
<p>17. Le patient a-t-il l'habitude de consommer certaines tisanes ou de prendre des produits à base de plantes, sans en parler à son médecin ou son pharmacien ? <i>Vous arrive-t-il de prendre des tisanes ou des produits à base de plante (phytothérapie, aromathérapie) ?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </p>
<p>18. Difficultés motrices/cognitives/sensorielles <i>Comment faites-vous à la maison ? qui prépare vos médicaments, arrivez-vous à les sortir de leur blister ?</i> <i>Avez-vous des aides à domicile ? et si oui de quel type et combien de fois par semaine ? (infirmier/ère, aide à domicile, femme de ménage, famille proche)</i> <i>Vous arrive-t-il d'oublier certains événements ?</i></p>	<p>..... </p>	<p>..... </p>	<p>..... </p>
<p>19. Demander au patient comment il vit globalement son traitement <i>Comment vous sentez vous vis-à-vis de votre traitement ? de votre maladie ?</i> <i>Etes-vous inquiet ?</i></p>	<p>..... </p>	<p>..... </p>	<p>..... </p>

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

f) Les professionnels de santé

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
<p>20. En dehors de son médecin ou pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?</p> <p><i>Vous arrive-t-il de voir d'autres médecins ? dentistes ?</i></p> <p><i>Infirmier/ère ? kinésithérapeute ? pédicure ?</i></p> <p><i>Attention aussi aux autres professions: tatoueur ? perceur ?</i></p>	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p>21. Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale ?</p> <p><i>Pensez-vous à informer votre médecin et les autres professionnels de santé que vous avez un traitement anticoagulant lors d'extraction dentaire ? intervention chirurgicale ?...</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>

2. Conclusion pour le patient

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
<p>22. Le patient a-t-il des questions ? si oui lesquelles ?</p> <p><i>Avez-vous des questions suite à notre entretien ? sur votre médicament ?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

3. Conclusion pour le pharmacien

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
23. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative.			
24. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient.			
25. 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
26. 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
27. 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

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.
Accord du patient, fixer la date du prochain entretien.

Remplacement du traitement anticoagulant par un autre anti thrombotique (AVK, antiagrégant plaquettaire, héparine...) :
 Oui Non Date :

Arrêt du traitement anticoagulant :
 Oui Non Date :

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis

**Annexe 9 : Guide d'accompagnement pour les entretiens des patients sous
anticoagulants oraux directs (AOD)**



**Guide d'accompagnement
pour les entretiens des patients
sous anticoagulants oraux directs (AOD).
Pradaxa[®], Xarelto[®], Eliquis[®]**

Aide aux entretiens

Création et évaluation d'outils pour les entretiens pharmaceutiques des patients sous
anticoagulants oraux directs en officine.

Alice Tranchand
septembre 14

SOMMAIRE

Introduction	p. 3
1. Guide de l'entretien	p. 4
1.1. Préalable à l'entretien	p. 5
1.2. Préparation de l'entretien	p. 5
2. Informations complémentaires	p. 6
2.1. Observance du patient	p. 6
2.2. Tableau de synthèse	p. 6
2.3. Questionnaire	p. 7
Conclusion	p.18
Synthèse et suivi de l'accompagnement	p.18
Bibliographie	p.19

Introduction :

Les anticoagulants oraux sont des médicaments indispensables dans le traitement des phlébites et embolies pulmonaires, ainsi que dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux.(1) Ils comprennent les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD).

Depuis 2008, les anticoagulants oraux directs (AOD), également appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO) même s'ils ne sont plus si « nouveaux », sont apparus sur le marché (Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®). Les AOD deviennent une alternative aux AVK dans certaines indications particulièrement en cas de fluctuation de l'International Normalized Ratio (INR). Ils sont indiqués pour prévenir la survenue d'accidents thromboemboliques, notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV). Contrairement aux AVK, ces anticoagulants ne nécessitent pas d'adaptation posologique, donc pas de surveillance biologique de routine. Néanmoins, leur utilisation peut être associée, comme pour tout anticoagulant, à la survenue de complications hémorragiques, parfois graves.

Selon les dernières données, 4% de la population française prend chaque année des anticoagulants. En 2013, les AOD représentent 30% des anticoagulants utilisés(2).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est particulièrement attentive et effectue une surveillance rapprochée de ces nouvelles molécules. En effet, si la prescription des AOD paraît plus simple que celle des AVK en raison de l'absence de surveillance biologique de routine, le risque iatrogène reste important. De plus, ces molécules ne sont pas dénuées d'interactions médicamenteuses et la facilité de prescription des nouveaux anticoagulants peut favoriser le non-respect des recommandations thérapeutiques.(1)

Selon les données de l'assurance maladie du dernier trimestre 2012, certains patients sous AOD prennent de façon concomitante des médicaments majorant le risque hémorragique (15% sont sous antiagrégant plaquettaire et 21% sous amiodarone). De plus, un suivi plus étroit de la fonction rénale est souhaité surtout chez les personnes âgées et diabétiques.(2)

1- Guide de l'entretien (3)

Comme avec les entretiens pharmaceutiques pour les AVK, ce guide, élaboré à partir des documents de références établis par l'ANSM et des documents fournis par le réseau CREPvAL GRANTED, est conçu pour vous aider à appréhender au mieux la conduite de l'entretien pharmaceutique dans le cadre de l'accompagnement des patients nécessitant un traitement chronique par les anticoagulants oraux directs (AOD).

Le questionnaire de la « **Fiche de suivi patient** » constitue une trame d'échanges avec le patient. Il aborde l'ensemble des points qui apparaissent incontournables pour un suivi optimal du patient. Il doit être considéré comme un fil conducteur de l'entretien et non comme un verbatim précis des questions à poser.

Ce traitement est indispensable mais nécessite des précautions importantes. La délivrance et l'explication, au patient sous anticoagulant (AOD), de l'ensemble des informations relatives à son traitement sont des éléments capitaux pour son appropriation et pour l'atteinte des objectifs thérapeutiques.

Plusieurs notions doivent être abordées lors de l'entretien. Il est possible (voire probable) que le patient ne puisse pas assimiler toutes ces notions dès le premier entretien. Il convient donc d'ajuster le niveau d'information en fonction de sa compréhension. Lors du premier entretien, le pharmacien peut être amené à prioriser les informations à délivrer. Des précisions seront apportées et des rappels seront effectués lors des entretiens ultérieurs.

Le pharmacien débute le premier entretien par le recueil d'informations générales relatives au patient. Il aborde ensuite les notions générales et fondamentales relatives au traitement proprement dit et à son suivi.

L'appréciation par le pharmacien de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon trois niveaux :

- Acquis (A)** : la notion est parfaitement intégrée par le patient, il est capable de la restituer avec ses propres termes et de la mettre en pratique.
- Partiellement acquis (PA)** : le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises.
- Non acquis (NA)** : le patient ne sait rien du sujet.

1.1. Préalable à l'entretien (4)

Une connaissance des traitements anticoagulants est recommandée. De même les techniques d'entretien doivent être maîtrisées.

Les entretiens devront se dérouler dans un espace de confidentialité (isolé phoniquement et visuellement).

Le rendez-vous devra être pris en fonction des disponibilités du patient.

1.2. Préparation de l'entretien (4)

- Vérifier l'existence du Dossier Pharmaceutique du patient (dans le cas contraire, le lui proposer lors de l'entretien).
- Prendre connaissance de l'historique et vérifier la régularité des prescriptions du patient,
- Prévoir la remise du livret d'information et de la carte personnelle (format Carte Bancaire) pour un port permanent.
- Avoir, si possible, la connaissance de certaines constantes biologiques notamment la clairance de la créatinine (Cockcroft).

➤ Documents à donner au patient lors de l'entretien :

- La carte de traitement anticoagulant :



- **Livret d'information patient** : en fonction du médicament prescrit et de l'indication (pas encore de livret disponible pour l'Eliquis®)

Ce que vous devez savoir quand vous êtes sous traitement anticoagulant par XARELTO®

Vous êtes sous traitement anticoagulant (XARELTO®) car vous avez une arythmie (trépidation auriculaire) en prévention de la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'une embolie systémique.

Comme tout traitement anticoagulant le XARELTO® peut entraîner des saignements.

Il est important :

- De prendre ce médicament à la dose prescrite par votre médecin au moment d'un repas.
- De ne pas l'arrêter sans l'avis d'un médecin.

Prendre 1 comprimé de XARELTO 15 mg tous les jours pendant un repas

Ce que vous devez savoir quand vous êtes sous traitement anticoagulant par XARELTO®

Vous êtes sous traitement anticoagulant (XARELTO®) par une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. Ce traitement prévient l'extension ou la formation d'un caillot dans la circulation sanguine.

Comme tout traitement anticoagulant le XARELTO® peut entraîner des saignements.

Il est important :

- De prendre ce médicament à la dose prescrite par votre médecin au moment d'un repas.
- De ne pas l'arrêter sans l'avis d'un médecin.

Prendre 1 comprimé de XARELTO 15 mg matin et soir de .../.../... à .../.../...
Puis prendre 1 comprimé ...mg par jour à partir de .../.../...

Ce que vous devez savoir quand vous êtes sous traitement anticoagulant par PRADAXA®

Vous êtes sous traitement anticoagulant (PRADAXA®) car vous avez une arythmie (trépidation auriculaire) en prévention de la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'une embolie systémique.

Comme tout traitement anticoagulant le PRADAXA® peut entraîner des saignements.

Il est important :

- De prendre ce médicament à la dose prescrite par votre médecin.
- De ne pas l'arrêter sans l'avis de votre médecin.

Prendre 1 gélule de PRADAXA 110 mg matin et soir

Attention le gelule ne doit pas être ouverte, elle doit être avalée entière avec de l'eau (ne pas mâcher le contenu de la gelule)

2 - Informations complémentaires

Vous trouverez ci-après, les informations complémentaires aux questions qui peuvent être utiles lors des entretiens avec les patients sous AOD. Elles complètent la « **Fiche de suivi patient** ». L'indication de traitement en post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou ne sera pas traitée dans ce document.

Ces informations ne sont pas exhaustives, c'est une base pour l'échange avec le patient. Le langage doit être approprié pour permettre un échange le plus riche possible.

Ce questionnaire constitue la trame de l'entretien que chacun doit s'approprier dans une attitude empathique face au patient.

2.1 Observance du patient

Il est important d'analyser et d'évaluer globalement l'**observance du patient** tout au long du questionnaire.

- **Registre cognitif** (que sait-il de son traitement ? - Questions 1 à 5, 10, 11, 14),
- **Registre social**, (quels sont l'environnement, les aides et les activités du patient ? - Question 18)
- **Registre comportemental/organisationnel**, (comment fait-il à la maison ? - Questions 6 à 9, 16, 18)
- **Registre émotionnel** (comment se sent-il vis-à-vis de sa maladie et de ses traitements ? - Question 19)

2.2 Tableau de synthèse (cf. p.2 de la « Fiche de suivi patient »)

Les informations générales concernant le patient, figurant dans la première partie du questionnaire, permettent d'avoir une vision globale. **Il est préférable de compléter cette partie après avoir réalisé le questionnaire** puisque certains thèmes sont déjà abordés dans les différentes questions de la fiche de suivi patient. Se reporter à la question 1 (cf. p. 3 de la « Fiche de suivi patient ») pour débiter le questionnaire et revenir à cette partie pour compléter les informations.

2.3 Questionnaire (cf. p.3 de la « Fiche de suivi patient »)

a)Principes du traitement :

Questions 1 et 2 : Pas de commentaire.

Question 3 : But de l'anticoagulant (5)

Ce médicament permet de **fluidifier le sang**, il est indiqué dans la prévention des évènements thromboemboliques (accident vasculaire cérébral (AVC) ou embolie systémique) chez les patients souffrants de fibrillation atriale (FA) non valvulaire, dans le traitement des thromboses veineuses profondes et en prévention de leurs récurrences.

Questions 4,5 :

Tableau 1: Indications et posologies des AOD (6) (5) (7)

Indication	Dabigatran (PRADAXA®) inhibiteur direct de la thrombine CI si clairance < 30ml/min			Rivaroxaban (XARELTO®) anti Xa CI si clairance < 15ml/min			Apixaban (ELIQUIS®) anti Xa CI si clairance < 15ml/min		
	Dosage	75mg	110mg	150mg	10mg	15mg	20mg	2,5mg	5mg
Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique(ES) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risques.	/	2 prises/j Soit 1 gélule matin et soir	2 prises/j Soit 1 gélule matin et soir	/	1 prise/j	1 prise/j	2 prises/j Soit 1cp matin et soir	2 prises/j Soit 1cp matin et soir	2 prises/j
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë.	/	/	/	/	2 prises/j J1 à J21 Puis 1 prise/j à partir de J22	1 prise/j à partir de J22	/	/	/

Les gélules de **Dabigatran (Pradaxa®)** ne doivent en aucun cas être ouvertes avant ingestion car cela pourrait augmenter le risque de saignement.

Question 6 : Prise médicamenteuse (8)

L'anticoagulant doit être **pris régulièrement, toujours au même moment et à la même heure de la journée**, une ou deux heures d'écart sont acceptables, en une à deux prises par jour selon la spécialité et la prescription du médecin.

De plus, il doit être **pris en mangeant avec un grand verre d'eau** pour faciliter son absorption, sa biodisponibilité (Rivaroxaban) et améliorer le confort, éviter les désagréments d'ordres digestifs (Dabigatran).(9)

Question 7 : Observance

Il est important de vérifier l'observance du patient vis-à-vis de son traitement. Lui arrive-t-il de l'oublier ? Comment s'organise-t-il pour prendre ses médicaments ? Est-ce difficile pour lui ? Comment vit-il avec ? En résumé, adhère-t-il au traitement ?

Question 8 : En cas d'oubli de prise de l'AOD .(8) (10) (11)

➤ **Dans la prévention d'AVC et d'ES chez les patients avec fibrillation auriculaire :** Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de Juillet 2013(10), en cas d'oubli, **il ne faut surtout pas doubler la dose de la prise suivante** mais si le patient se rend compte assez rapidement de l'oubli, il peut prendre la dose oubliée jusqu'à la moitié de l'intervalle temps avant la prise suivante :

- ✓ **Une prise par jour** : le médicament peut être pris si l'oubli date de **moins de 12 heures**.
- ✓ **Deux prises par jour** : le médicament peut-être pris si l'oubli date de **moins de 6 heures**.

Il faudra ensuite reprendre le médicament aux moments habituels.

➤ Dans le traitement de la TVP et la prévention de récurrences de TVP/EP : (pour le Xarelto[®] uniquement) (11)

✓ Dans les 3 premières semaines de traitement (J1 à J21 : 2cp/jour) :

Dès que le patient se rend compte de l'oubli, le comprimé doit être pris immédiatement afin d'avoir la prise des 2 comprimés dans la journée. Seul cas où les 2 comprimés peuvent être pris simultanément.

✓ Ensuite, après les 3 premières semaines de traitement (à partir de J22 : 1cp/jour) :

Le comprimé oublié doit être pris le jour même, dès que le patient s'en aperçoit.

Puis poursuivre le lendemain son traitement normalement.

La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

A noter : Dans le carnet disponible sur internet « Vous et votre nouveau traitement anticoagulant » (8), **la période de prise après l'oubli n'est pas à jour "moins de 8 heures" et "moins de 4 heures"**. Il est important de le signaler au patient. Se référer aux recommandations vues précédemment.

Question 9 : Livret d'information patient et carte d'anticoagulation orale

Le **livret d'information patient** (cf. § 1.2 *Préparation à l'entretien*) est très utile. Il permet au patient d'avoir toutes les informations importantes liées à son traitement anticoagulant : posologie, que faire en cas d'oubli, les médicaments à éviter, quels sont les signes évocateurs de saignement...

Il doit toujours avoir avec lui sa **carte de traitement anticoagulant** (cf. § 1.2 *Préparation à l'entretien*). Cette carte permet de retranscrire les informations importantes sur le patient (nom, prénom, âge, indication, numéro à appeler en cas d'urgence), son médecin (nom, numéro de téléphone) et le traitement anticoagulant qu'il suit.

b) Surveillance biologique du traitement :

Question 10 : Surveillance biologique(10)

La surveillance biologique de ce type de traitement est beaucoup moins lourde que celle des AVK ; la fonction rénale et la fonction hépatique doivent être évaluées avant la mise en place du traitement et une fois par an ensuite (évaluation de la fonction rénale tous les 6 mois chez les sujets âgé de plus de 75ans ou pesant moins de 60kg).

Il n'y pas de surveillance biologique de routine car les anticoagulants oraux directs (AOD) n'ont pas une marge thérapeutique étroite, néanmoins une **surveillance clinique rapprochée est nécessaire** (signes hémorragiques, anémie et signes de thromboses).

c) Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'hémorragies ou de thromboses

Question 11 : Saignements et signes hémorragiques

L'hémorragie est le principal risque de tous les traitements anticoagulants. En effet, les anticoagulants oraux directs peuvent aussi être à l'origine de saignements anormaux plus ou moins sévères : ecchymoses, hématomes, saignements de plaies ou de blessures, saignement en cas d'intervention chirurgicale, de traumatisme, de chute, de sport violent...

Il faut informer le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants tel qu'un saignement extériorisé ou l'apparition de signes évocateurs d'un saignement interne non visible, un avis médical urgent est nécessaire. (8)

	Saignements visibles	Saignements internes non visibles	
Signes banals	<ul style="list-style-type: none"> • saignement des gencives • saignement du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale) • apparition de « bleus » (écchymoses, hématomes) 	<ul style="list-style-type: none"> • fatigue inhabituelle • essoufflement anormal • pâleur inattendue • mal de tête ne cédant pas au traitement • malaise insolite 	Signes trompeurs
Signes inquiétants	<ul style="list-style-type: none"> • présence de sang dans les urines • règles anormalement abondantes • présence de sang rouge dans les selles ou selles noires • vomissements ou crachats sanglants • saignement qui ne s'arrête pas 		

La conduite à tenir devant un saignement chez un patient sous anticoagulant dépend de la gravité de la blessure.

➤ Si le saignement est **extérieur** et qu'il est **vite contrôlé** en exerçant un point de compression au niveau du saignement, il est important pour le patient **d'en informer son médecin** surtout si ce n'est pas la première fois.

➤ Si le saignement est **important et non contrôlé**, il est important de **le signaler au plus vite à un professionnel de santé** pour qu'il évalue la situation et la nécessité **d'une prise en charge hospitalière en cas d'hémorragie grave**.

Il n'y a pas d'antidote spécifique néanmoins il existe des stratégies de réversion(12). Il est important de bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée.

✓ Avec l'**apixaban** et le **rivaroxaban**, la normalisation de l'hémostase demande **au minimum 12 à 24 heures**.

✓ Avec le **dabigatran**, la normalisation de l'hémostase demande **au moins 12 à 24 heures** si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Il faut maintenir la diurèse. Une hémodialyse est envisageable.
(10)

Question 12 : Signes évocateurs de thromboses :

En cas de mauvaise observance, des signes de récurrences de la maladie, constitution d'un caillot sanguin, thrombose d'origine veineuse ou artérielle, peuvent être ressentis. Le patient doit alors immédiatement consulter un médecin.

➤ **Signes évocateurs de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP) :**

- Douleur unilatérale avec ou sans œdème, surtout au niveau d'un des deux mollets.

- Douleur dans la poitrine,

- Essoufflement soudain.

➤ **Signes évocateurs d'un accident vasculaire cérébral (AVC) :** qui apparaissent brutalement.

Les plus fréquents sont :(13)

- Visage paralysé

- Inertie d'un membre

- Trouble de la parole

- En urgence appeler le 15



Un seul signe même régressif suffit pour appeler le 15.

D'autres symptômes peuvent être associés, comme le trouble de l'équilibre, de la vision ou de la compréhension. Les maux de tête ne sont pas constants.

d) Les autres médicaments

Questions 13-14-15 : Les autres médicaments

Il est dangereux de prendre des anti-inflammatoires ou de l'aspirine sans avis médical.

Certains médicaments peuvent majorer ou diminuer l'action de l'anticoagulant.

En pratique, il ne faut jamais prendre de nouveaux médicaments ou changer de traitement en cours sans l'accord du médecin.

Interactions médicamenteuses (14).(6)

-commune à tous les nouveaux anticoagulants oraux



Substances	Risque	Niveau d'interaction et recommandations
Acide acétylsalicylique	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.	<p><u>Contre-indication avec :</u> - doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique : $\geq 500\text{mg}$ par prise et/ou $\geq 3\text{g}$ par jour et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal.</p> <p><u>Association déconseillée avec :</u> - doses antiagrégantes de 75 mg à 375 mg par jour, en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.</p> <p><u>A prendre en compte avec :</u> - doses antiagrégantes de 75 mg à 375 mg par jour</p>
Antiagrégants plaquettaires : Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor...	Augmentation du risque hémorragique.	<p><u>A prendre en compte</u></p> <p><u>Association déconseillée avec le Dabigatran</u> Ticagrelor : inhibiteur direct de la Pgp</p>
Antibactériens : Rifampicine	Inducteur de la Pgp et du CYP 3A4 : Diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	<p><u>Association déconseillée</u> pour le Dabigatran</p> <p><u>A prendre en compte</u> pour le Rivaroxaban et Apixaban</p>
Antibiotiques : Clarithromycine	Inhibiteur puissant de la CYP 3A4 et modéré Pgp Augmentation de la concentration plasmatique de l'anticoagulant avec majoration du risque hémorragique.	<p><u>Association déconseillée</u> pour le Dabigatran surtout en cas d'insuffisance rénale (modérée ou légère).</p> <p><u>A prendre en compte</u> pour le Rivaroxaban et Apixaban</p>

Substances	Risque	Niveau d'interaction et recommandations
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : Carbamazépine, Phénytoïne Fosphénytoïne, Phénobarbital, primidone	Diminution des concentrations plasmatiques de <u>dabigatran</u> , <u>rivaroxaban</u> et <u>apixaban</u> , avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	<u>Association déconseillée</u> pour le <u>Dabigatran</u> <u>A prendre en compte</u> pour le <u>Rivaroxaban</u> et <u>Apixaban</u> .
Antifongiques azolés (per os) : <u>Voriconazole</u> , <u>Kétoconazole</u> , <u>Posaconazole</u> , <u>Itraconazole</u> , <u>Fluconazole</u>	Inhibiteur puissant du CYP 3A4 et de la Pgp : (inhibiteur modéré CYP 3A4 par Fluconazole) Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant avec majoration du risque de saignement.	Contre-indication Pour le <u>dabigatran</u> (<u>Itraconazole</u> , <u>Kétoconazole</u>) <u>Association déconseillée</u> Pour le <u>rivaroxaban</u> et <u>apixaban</u>
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Tous (<u>ibuprofène</u> , <u>naproxène</u> , <u>diclofénac</u> ...) même les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (<u>célécoxib</u> , <u>étoricoxib</u> , <u>parécoxib</u> ...)	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).	Association déconseillée : - Avec les autres AINS. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
Anti-vitamines K (acénocoumarol, warafine, fluindione)	Augmentation du risque hémorragique.	Contre-indication
Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)	Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.	Précaution d'emploi Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance.
Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et apparentée	Augmentation du risque hémorragique.	Contre-indication
Inhibiteurs de protéase du VIH : Boceprevir, Nelfinavir, Ritonavir, Telaprevir.	Inhibiteur puissant du CYP 3A4 et de la Pgp : Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant avec majoration du risque de saignement.	Association déconseillée

Interaction propre au Dabigatran (PRADAXA[®])

Substances	Risque	Niveau d'interaction et recommandations
Antiarythmiques : Amiodarone, quinidine, vérapamil	Inhibiteur faible de la Pgp Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement	Précaution d'emploi : Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150mg/jour.
Dronédarone	Inhibiteur puissant de la Pgp Doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	Contre-indication
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Augmentation du risque hémorragique.	Précaution d'emploi : Surveillance clinique.
Médicaments de la transplantation : Ciclosporine, Tacrolimus	Inhibiteur puissant de la Pgp Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	Contre-indication

Interaction avec le Rivaroxaban (Xarelto[®]) et l'Apixaban (Eliquis[®]).

Substances	Risque	Niveau d'interaction et recommandations
Antibiotiques : Telithromycine, Clarithromycine, Erythromycine	Inhibiteur puissant du CYP 3A4 et modéré de la Pgp : Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant avec majoration du risque de saignement.	A prendre en compte

e) Vie quotidienne:

Question 16 : Précautions à prendre dans la vie quotidienne

Le traitement anticoagulant peut entraîner l'apparition d'un saignement plus abondant (voire hémorragique) quelle que soit la nature du traumatisme ou de l'effraction cutanée. Il faut prévenir les chocs et les blessures lors d'activités sportives ou de loisirs à risque.

C'est pourquoi le patient doit éviter toute activité physique violente où le risque de choc, de chute ou de coup est important (ex : sport de combat, sport de contact, football, rugby, parapente...).

Dans les activités de la vie quotidienne, le patient doit rester prudent surtout s'il doit manipuler des objets tranchants ou piquants.

Pour certaines activités, comme le jardinage ou le bricolage, le port de gants, de chaussettes épaisses ou de bottes, de manches longues est recommandé.

Question 17 : Phytothérapie (15,16)

Les anticoagulants oraux directs n'interagissent pas avec l'alimentation à la différence des anti-vitamines K (AVK). Néanmoins, certaines plantes et certains produits de phytothérapie peuvent interagir avec les traitements anticoagulants en modifiant le risque hémorragique ou thrombotique. Malheureusement peu d'études sont faites à ce sujet.

Seul le **Millepertuis**, Herbe de St Jean, est **contre-indiqué** avec les anticoagulants oraux directs.

Millepertuis <i>Interaction fortement probable</i> <i>Ne pas associer sans avis médical !</i>	Hyperforine : Inducteur du CYP3A4 (intestinal) et de la Pgp lors d'une prise au long cours (10jours ou plus). L'activité du CYP3A4 in vivo revient progressivement à son état de base en environ une semaine après l'arrêt	Diminution des concentrations plasmatiques avec risque de thrombose.
--	--	--

Pour les autres plantes, il est important de prendre des précautions et on peut toujours se référer au site suivant :

- <https://hedrine.ujf-grenoble.fr> (15)

Et à la thèse de : Boutet C. « Les nouveaux anticoagulants oraux et leurs interactions pharmacologiques » Université Paul Sabatier (Toulouse). 2012. (16)

f) Les professionnels de santé :

Questions 20-21: Professionnels de santé

Comme nous l'avons vu précédemment, la prise d'anticoagulant peut majorer le risque hémorragique surtout en cas d'intervention chirurgicale ou de gestes invasifs (extraction dentaire, biopsie, coloscopie...). Il est donc important d'informer tous les professionnels de santé de la prise d'un traitement anticoagulant. En fonction du risque hémorragique le traitement peut être interrompu pendant une courte période.

Conduite à tenir en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive chez un patient sous AOD :(7) (17)

Intervention planifiée à risque hémorragique		Intervention non planifiée
Faible	modéré ou élevée	
Arrêt du traitement 24h avant	Arrêt du traitement 5 jours avant	Si possible retarder au maximum l'intervention : Attendre au minimum 12h et si possible 24h après la dernière prise

Rappel: Certains actes chirurgicaux nécessitent l'arrêt du traitement sous contrôle médical.

Les injections intramusculaires et les infiltrations sont contre-indiquées.

En cas de grossesse ou d'allaitement, ce type de traitement est contre-indiqué.

Certaines interventions du kinésithérapeute (risques de chutes ou d'hématomes) ou du pédicure (risques de coupures) doivent être évitées, il est important que le patient informe tous les professionnels de santé de la prise d'un traitement anticoagulant.

De plus, il faut savoir que même la pose d'un piercing ou faire un tatouage peut être dangereux et engendrer un risque hémorragique important.

Conclusion

À la fin de l'entretien, le patient doit avoir acquis un minimum sécuritaire consistant en la connaissance :

- du rôle essentiel de l'anticoagulant
- d'une prise régulière du traitement.

Le patient doit savoir aussi que faire en cas d'oubli de prise du médicament.

Il doit penser à appeler le médecin en cas de signes inquiétants, de saignements ou de thrombose.

Il ne doit pas prendre d'autres médicaments sans l'avis de son médecin ou de son pharmacien.

Le patient doit toujours avoir sa carte de traitement anticoagulant sur lui.

En cette fin d'entretien, le patient peut avoir des questions complémentaires.

Il convient, pour terminer, de discuter avec lui des modalités de suivi de l'accompagnement (rythme des entretiens, prise de rendez-vous...).

Au-delà de la « compréhension », le patient semble-t-il MOTIVÉ pour mettre en place les recommandations que vous lui aurez données ?

Attention à ne pas confondre « connaissances » et « pratiques »... (4)

Synthèse et suivi de l'accompagnement

En dehors de la présence du patient et après l'entretien, il est indispensable de faire la synthèse de ce premier entretien et de consigner les points qui nécessiteront d'être revus lors du deuxième entretien.

Cette fiche (questionnaire) ainsi remplie à la fin de l'entretien est à conserver dans un dossier patient spécifique et doit rester accessible pour toute personne souhaitant la consulter.

Dans certains cas, la réorientation vers le médecin est indispensable. Cela peut être concrétisé, avec l'accord du patient : par contact téléphonique, par courrier ou courriel.

Entre les entretiens, lors des renouvellements des traitements, le suivi est assuré dans la mesure du possible par le contrôle du carnet du patient. (4)

Bibliographie

1. ANSM. Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée - Point d'information - [Internet]. 2013 [cited 2013 Sep 23]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-Xarelto-Eliquis-Des-medicaments-sous-surveillance-renforcee-Point-d-information>
2. ANSM, CNAMTS, HAS. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban) - Communiqué [Internet]. ANSM. 2013 [cited 2013 Nov 28]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Point-sur-l-utilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-et-Eliquis-apixaban-Communique>
3. Arrêté du 24 juin 2013 portant sur approbation de l'avenant n°1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux. [Internet]. J.O.R.F n°0147 du 27 juin 2013. Sect. Texte 11 sur 103. Available from: http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20130627&numTexte=11&pageDebut=10620&pageFin=10629
4. Bouzige B, Bonnefond G. Les patients sous anticoagulants oraux - Conduite d'entretien des patients sous anti-vitamine K [Internet]. Officines Avenir - VALBLORE; [cited 2013 Jul 23]. Available from: http://www.uspo.fr/magazine/USPO-brochure_anticoagulant.pdf
5. Talbert M, Willoquet G, Gervais R, Calop J. Guide pharmaco clinique : GPC 2013. 3e édition. Rueil-Malmaison: le Moniteur des Pharmacies; 2013. p.755-775
6. ANSM. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir - Point d'Information [Internet]. 2012 [cited 2013 Jul 24]. Available from: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information/(language)/fre-FR)
7. VIDAL, la base de données de référence du médicament sur Univadis [Internet]. [cited 2014 Jan 12]. Available from: <http://www.univadis.fr/external/vidal>
8. Samama, Conseil et comité scientifique de la Ligue française contre la maladie Veineuse thromboembolique (LIVE), Comité scientifique du Groupe interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA). Carnet: Vous et votre nouveau traitement anticoagulant : Eliquis, Pradaxa, Xarelto [Internet].

[Cited 2013 Jul 5]. Available from: http://www.gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetA5_carnetA5.pdf

9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May 1;15(5):625–51.
10. HAS. Bon usage du médicament, Fibrillation non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K, Apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa), (Xarelto) [Internet]. [cited 2013 Aug 1]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf
11. GRANTED, Fontaine M, Pernod G. Mise en route d'un traitement par Xarelto à doses curatives chez l'adulte. [Internet]. 2012 [cited 2013 Dec 13]. Available from: http://granted.ujf-grenoble.fr/referentiels/T21_traitementTVPXarelto.pdf
12. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2013 Aug;32(10):691–700.
13. France AVC, Société Française de Neuro Vasculaire, Bayer santé. AVC VITE le 15 -livret info [Internet]. 2012 [cited 2013 Dec 13]. Available from: http://www.avcvite15.com/userfiles/pdf/AVCVITE_livret_info.pdf
14. ANSM. Thesaurus: référentiel national des interactions médicamenteuses - Mise à jour Janvier 2014 [Internet]. ANSM; 2014 Jan p. 211– 18, 62, 176. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf
15. Suard F, Fortuné A, Villier C. HEDRINE : HERb DRug INteraction databasE [Internet]. [cited 2013 Nov 15]. Available from: <https://hedrine.ujf-grenoble.fr/>
16. Boutet C. Les nouveaux anticoagulants oraux et leurs interactions pharmacologiques [Thèse d'exercice Pharmacie]. [France]: Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences pharmaceutiques; 2012.
17. Sié P, Samama C-M, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J-V, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2011 Sep;30(9):645–50.

Annexe 10 : Protocole déroulement de l'étude



CHU Grenoble



Université Joseph Fourier



CREPvAL GRANTED, Grenoble

En partenariat avec la Faculté de Pharmacie et le réseau CREPvAL Granted, nous menons une enquête sur les entretiens pharmaceutiques des patients sous anticoagulants oraux directs.

Ce travail fera également l'objet d'une thèse de fin d'études de pharmacie.

Titre de la thèse :

Création et évaluation d'outils pour les entretiens pharmaceutiques en officine des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD)

Dans le cadre de ma thèse, je souhaite évaluer les outils qui ont été élaborés pour les entretiens pharmaceutiques des patients sous AOD.

Afin de tester les outils créés dans différentes pharmacies, je souhaiterais en accord avec votre maître de stage que vous effectuiez pendant votre stage des entretiens pharmaceutiques AOD avec ces outils.

Objectifs :

- Utilisation de support pour effectuer des entretiens pharmaceutiques pour les patients avec un traitement par les anticoagulants oraux directs.
- Evaluation de ces supports par le biais d'une grille d'évaluation par le pharmacien ou l'étudiant en 6^{ème} année de pharmacie ayant réalisé l'entretien.

Méthode :

- 1 ou 2 entretiens par pharmacie pendant les 3 premiers mois de stage, en accord avec votre maître de stage.

Le pharmacien ou l'étudiant en 6^{ème} année de pharmacie doit prendre rendez-vous avec un patient ayant un traitement avec les anticoagulants oraux directs.

Critères d'inclusion des patients :

- Avoir un traitement par **Eliquis**[®] (Apixaban), **Pradaxa**[®] (Dabigatran) ou **Xarelto**[®] (Rivaroxaban)
- Le traitement doit être **chronique (>6mois)**, on exclut les patients ayant subi une intervention chirurgicale pour prothèse de genou ou de hanche.

L'entretien peut durer entre 20 et 40 minutes et il doit se passer dans un lieu confidentiel.

Supports utilisés :

- Une **fiche de suivi patient** : contenant les questions à poser lors de l'entretien à remplir pendant l'entretien par le pharmacien ou l'étudiant en 6^{ème} année de pharmacie.
Il est préférable d'en prendre connaissance avant de se lancer. Il ne faut pas tenir compte des « entretiens 2 et 3 ». Un seul entretien par patient doit être réalisé. La fiche de suivi ne doit pas être renvoyée.
- **Un guide d'accompagnement pour les entretiens pharmaceutiques des patients sous AOD.** Ce guide permet de s'informer sur les principales caractéristiques des anticoagulants oraux directs et de répondre aux questions éventuelles du patient
- **Une carte d'anticoagulation** à donner au patient pour qu'il la garde toujours sur lui.
- **Un livret d'information patient du réseau CREPvAL GRANTED** : Trois livrets sont disponibles en fonction du médicament prescrit et de l'indication (le livret pour l'Eliquis[®] n'est pas encore disponible) :
 - Xarelto[®] et FA
 - Xarelto[®] et MTE : TVP/EP
 - Pradaxa[®] et FA

Ces livrets transcrivent les éléments principaux que le patient doit connaître sur son traitement anticoagulant. Il est à donner au patient lors de l'entretien.

Pour l'évaluation des outils :

- **La grille d'évaluation par entretien** est à remplir et à me retourner rapidement après chaque entretien.

Pour toute question concernant cette étude, il est possible de me contacter par mail à l'adresse suivante : alice.tranchand@gmail.com.

Merci d'avance pour votre collaboration.

Alice Tranchand

Annexe 11: Grille d'évaluation des outils pour les entretiens pharmaceutique AOD

Grille d'évaluation des outils pour les entretiens pharmaceutique AOD

Nous souhaiterions savoir quel est votre ressenti suite à l'entretien que vous venez de faire. Merci de compléter pour chaque point du questionnaire, les modifications éventuelles que vous apporteriez aux supports utilisés.

N'hésitez pas à spécifier la ou les questions qui vous ont posé problèmes.

Informations personnelles :

Vous êtes : une femme un homme

Votre âge :

Votre statut : Pharmacien Etudiant en 6ème année de pharmacie

Situation géographique de la pharmacie : Urbaine, Péri-urbaine, Rurale

La fiche de suivi patient

- D'une manière générale, quel est votre niveau de satisfaction au sujet de la fiche de suivi patient?
 Très satisfait, Assez satisfait, Peu satisfait, Insatisfait.
Remarques :
- Que pensez-vous de l'utilité de cette fiche de suivi ?
 Très utile, Plutôt utile, Peu utile, Pas du tout utile.
Remarques :
- Les questions de la fiche de suivi ont-elles été faciles à poser ?
 Oui Non
Si non, pourquoi ?
- Les exemples de questions vous ont-elles aidé lors de l'entretien pharmaceutique ?
 Oui Non
Précisez :
- Avez-vous rencontré des difficultés pour compléter la fiche de suivi patient ?
 Oui Non
Si oui, Lesquelles ?
- Pensez-vous qu'il serait intéressant d'ajouter certains points/informations ?
 Oui Non
Si oui, Lesquels ?

Le guide d'accompagnement

- D'une manière générale, quel est votre niveau de satisfaction au sujet du guide d'accompagnement?
 Très satisfait, Assez satisfait, Peu satisfait, Insatisfait.
Remarques :
- Ce guide d'accompagnement a-t-il été utile ?
 Très utile, Plutôt utile, Peu utile, Pas du tout utile.
Remarques

9. L'utilisation de ce guide a-t-elle été facile ?

Oui Non

Remarques :

10. L'aide fournie par ce guide a-t-elle été suffisante ?

Oui Non

Remarques :

11. Avez-vous rencontré des difficultés avec le guide d'accompagnement ?

Oui Non

Si oui, lesquelles ?

12. Auriez-vous des compléments à apporter à ce guide ?

Oui Non

Si oui, lesquels ?

Les outils patients : carte d'anticoagulation et livret d'information patient

➤ Carte d'anticoagulation :

13. D'une manière générale, que pensez-vous de la carte d'anticoagulation ?

En êtes-vous : Très satisfait, Assez satisfait, Peu satisfait,
 Insatisfait

Remarques :

14. Avez-vous trouvé utile de donner cette carte au patient lors de l'entretien ?

Oui Non

Remarques :

➤ Livret d'information patient :

15. D'une manière générale, que pensez-vous du livret d'information patient ?

En êtes-vous : Très satisfait, Assez satisfait, Peu satisfait,
 Insatisfait

Remarques :

16. Avez-vous trouvé utile de donner ce livret au patient lors de l'entretien ?

Oui Non

Remarques :

Conclusion

17. Avez-vous trouvé cet entretien intéressant ?

Oui Non

Remarques :

18. En quelques mots que pensez-vous de ce type d'entretien :

Merci pour votre participation.

Annexe 12: Tableau de participation à l'étude en fonction des personnes contactées

	Participation à l'étude	Pas de participation à l'étude											Tous confondus	
		Pas d'entretien	Manque de temps	Titulaire n'est pas d'accord	Refus des patients sous AOD	Trop contraignant	Trop de document à imprimer	Autres :	Commentaires autres	Total réponse	Nombre de réponses	Pas de réponses	Total réponse	Nombre de réponse
1										0		1	0	
2										0		1	0	
3								1	Pas de patient sous AOD	1	1	0	1	1
4								1	Seulement 2 patients sous AOD, non eu au comptoir.	1	1	0	1	1
5			1							1	1	0	1	1
6			1							1	1	0	1	1
7										0		1	0	
8										0		1	0	
9										0		1	0	
10										0		1	0	
11								1	Mise en place entretien AVK récente	1	1	0	1	1
12										0		1	0	
13										0		1	0	
14										0		1	0	
15		1								1	1	0	1	1
16			1							1	1	0	1	1
17		1		1						2	1	0	2	1
18										0		1	0	
19			1	1						2	1	0	2	1
20										0		1	0	
21				1						1	1	0	1	1
22										0		1	0	

	Participation à l'étude	Pas de participation à l'étude											Tous confondus	
		Pas d'entretien	Manque de temps	Titulaire n'est pas d'accord	Refus des patients sous AOD	Trop contraignant	Trop de document à imprimer	Autres :	Commentaires autres	Total réponse	Nombre de réponses	Pas de réponses	Total réponse	Nombre de réponse
24										0		1	0	
25										0		1	0	
26		1	1							2	1	0	2	1
27										0		1	0	
28				1						1	1	0	1	1
29										0		1	0	
30			1							1	1	0	1	1
31										0		1	0	
32										0		1	0	
33	1									0		0	1	1
34										0		1	0	
35		1	1					1	Peu de patient sous AOD	3	1	0	3	1
36	2									0		0	2	1
37										0		1	0	
38					1			1	Difficulté mise en place entretiens AVK, patients réticents.	2	1	0	2	1
39	1									0		0	1	1
40										0		1	0	
41								1	En arrêt maladie	1	1	0	1	1
42			1			1	1			3	1	0	3	1
43										0		1	0	
44										0		1	0	
45		1								1	1	0	1	1
46										0		1	0	
47										0		1	0	

	Participation à l'étude	Pas de participation à l'étude											Tous confondus	
		Pas d'entretien	Manque de temps	Titulaire n'est pas d'accord	Refus des patients sous AOD	Trop contraignant	Trop de document à imprimer	Autres :	Commentaires autres	Total réponse	Nombre de réponses	Pas de réponses	Total réponse	Nombre de réponse
49										0		1	0	
50		1								1	1	0	1	1
51	1									0		0	1	1
52		1								1	1	0	1	1
53			1							1	1	0	1	1
54	1									0		0	1	1
55	1									0		0	1	1
56	1									0		0	1	1
57	1									0		0	1	1
58	1									0		0	1	1
59										0		1	0	
60	1									0		0	1	1
61										0		1	0	
62	1									0		0	1	1
63	1									0		0	1	1
64										0		1	0	
65	1									0		0	1	1
66	1									0		0	1	1
67										0		1	0	
Total	15	7	9	4	1	1	1	7		30	22	31	45	36

Annexe 13: Résultats de la grille d'évaluation des outils pour les entretiens pharmaceutiques AOD

		Participants	1	2	3	1bis	4
Informations personnelles		Sexe	Homme	Femme	Homme	Homme	Homme
		Age	24	25	43	24	25
		Statut	Etudiant en 6ème année	Etudiant en 6ème année	Pharmacien	Etudiant en 6ème année	Etudiant en 5ème année
		Situation géographique	Péri-urbaine	Urbaine	Urbaine	Péri-urbaine	CHU
Fiche suivi patient	1	Satisfaction	Très satisfait	Assez satisfait	Très satisfait	Assez satisfait	Très satisfait
	2	Utilité	Plutôt utile	Très utile	Très utile	Plutôt utile	Très utile
	3	Facile à poser	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	4	Exemple de question Aide	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
	5	Difficultés	Non	Oui	Non	Non	Non
	6	Ajouter	Oui	Non	Non	Oui	Non
Guide d'accompagnement	7	Satisfaction	Très satisfait	Très satisfait	Très satisfait	Assez satisfait	Très satisfait
	8	Utilité	Très utile	Très utile	Très utile	Très utile	Très utile
	9	Facile	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	10	Aide suffisante	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	11	Difficultés	Non	Non	Non	Non	Non
	12	Ajouter	Oui	Non	Non	Non	Oui
Carte d'anticoagulation	13	Satisfaction	Très satisfait	Très satisfait	Très satisfait	Assez satisfait	Très satisfait
	14	Utile	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Livret d'information patient	15	Satisfaction	Assez satisfait	Très satisfait	Très satisfait	Très satisfait	
	16	Utile	Oui	Oui	Oui	Oui	
Conclusion	17	Satisfaction	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	18	Commentaires	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

		Participants	5	6	7	8	9
Informations personnelles		Sexe	Homme	Femme	Femme	Homme	Femme
		Age	25	25	25	24	39
		Statut	Pharmacien	Pharmacien	Etudiant en 6ème année	Pharmacien	Pharmacien
		Situation géographique	Péri-urbaine	Péri-urbaine	Péri-urbaine	Rurale	Urbaine
Fiche suivi patient	1	Satisfaction	Assez satisfait	Très satisfait	Assez satisfait	Très satisfait	Assez satisfait
	2	Utilité	Plutôt utile	Plutôt utile	Très utile	Très utile	Plutôt utile
	3	Facile à poser	Oui	Cela dépend	Oui		Oui
	4	Exemple de question Aide	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	5	Difficultés	Non		Oui		Non
	6	Ajouter	Non	Oui	Oui	Non	Non
Guide d'accompagnement	7	Satisfaction	Très satisfait	Très satisfait	Assez satisfait	Très satisfait	Très satisfait
	8	Utilité	Très utile	Plutôt utile	Plutôt utile	Très utile	Plutôt utile
	9	Facile	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	10	Aide suffisante	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	11	Difficultés	Non	Non	Non	Non	Non
	12	Ajouter	Non	Non	Oui	Non	Non
Carte d'anticoagulation	13	Satisfaction	Assez satisfait	Très satisfait	Très satisfait	Assez satisfait	Assez satisfait
	14	Utile	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Livret d'information patient	15	Satisfaction	Très satisfait	Très satisfait	Assez satisfait	Assez satisfait	Très satisfait
	16	Utile	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Conclusion	17	Satisfaction	Oui	Oui	Oui		Oui
	18	Commentaires	Oui	Oui	Oui		Oui

		Participants	10	11	12	13	14
Informations personnelles		Sexe	Homme	Femme	Femme	Femme	Femme
		Age	26		38	25	54
		Statut	Etudiant en 6ème année	Pharmacien	Pharmacien	Pharmacien	Pharmacien
		Situation géographique	Péri-urbaine	Urbaine	Urbaine	Urbaine	Urbaine
Fiche suivi patient	1	Satisfaction	Assez satisfait	Très satisfait	Très satisfait	Très satisfait	Peu satisfait
	2	Utilité	Très utile	Très utile	Très utile	Très utile	Peu utile
	3	Facile à poser	Oui		Cela dépend	Oui	
	4	Exemple de question Aide	Oui	Oui	Oui	Oui	
	5	Difficultés	Non		Non	Non	
	6	Ajouter	Non	Oui	Non	Non	
Guide d'accompagnement	7	Satisfaction	Très satisfait	Très satisfait	Très satisfait	Très satisfait	Assez satisfait
	8	Utilité	Très utile	Très utile	Plutôt utile	Très utile	Plutôt utile
	9	Facile	Oui	Oui		Oui	Oui
	10	Aide suffisante	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	11	Difficultés	Non	Non		Non	Non
	12	Ajouter	Non	Non		Oui	
Carte d'anticoagulation	13	Satisfaction	Assez satisfait	Assez satisfait		Très satisfait	Assez satisfait
	14	Utile	Oui	Oui		Oui	Oui
Livret d'information patient	15	Satisfaction	Très satisfait	Assez satisfait		Très satisfait	Très satisfait
	16	Utile	Oui	Oui		Oui	Oui
Conclusion	17	Satisfaction	Oui	Oui	Oui	Oui	
	18	Commentaires	Oui	Oui	Oui	Oui	

Annexe 14 : Commentaires de la grille d'évaluation

n°	Libellé	Commentaires
La fiche de suivi patient		
1	<u>D'une manière générale, quel est votre niveau de satisfaction au sujet de la fiche de suivi patient?</u>	<p>3 : "Tout de même un peu long, trop de question."</p> <p>7: "Très semblable de celle des entretiens AVK actuels."</p> <p>8 : "Lorsque c'est la famille qui s'occupe du traitement, n'est-il pas judicieux de poser certaines des questions de la fiche à ces personnes plutôt qu'au patient ?"</p> <p>14 : "On a déjà ce type de document avec les entretiens AVK. Cela apporte peu, beaucoup de questions, entretien long."</p>
2	<u>Que pensez-vous de l'utilité de cette fiche de suivi ?</u>	<p>3: "Prise de conscience de la bonne observance des spécialités concernées."</p> <p>7: "Permet d'organiser l'entretien."</p> <p>12 "Cela donne une bonne trame, il faut petit à petit se les imprégner pour essayer d'aborder les points sans passer pour un interrogatoire pour le patient."</p> <p>13: "Très complet."</p> <p>14: "Il faudrait quelque chose de plus pratique pour le comptoir, imagé à montrer au patient lors de l'entretien (tablette? support?....). Se pencher sur un système informatique pour améliorer les entretiens, en lien avec le dossier patient."</p>
3	<u>Les questions de la fiche de suivi ont-elles été faciles à poser ?</u>	<p>4: " Difficulté car entretien lors d'une mise en place du traitement."</p> <p>6: "Cela dépend fortement du patient à qui on les pose, et de son niveau de connaissance. Q 10 : La question sur l'évaluation de la fonction rénale peut-être délicate à poser."</p> <p>12: "Cela dépend. Au début, on est tenté de poser plus des questions fermées (Réponse oui-non) c'est plus facile. Mais le travail est bien plus intéressant quand on formule des questions ouvertes le patient se sent écouté et se confie plus facilement."</p>
4	<u>Les exemples de questions vous ont-elles aidé lors de l'entretien pharmaceutique ?</u>	<p>1: "Aide beaucoup quand on perd le fil de la conversation. Patient très bavard, abordant les questions avant qu'on les pose"</p> <p>2: "Très bonne idée de proposer des questions toutes faites, cela « mâche le travail ». Bonne idée aussi de proposer des exemples d'automédication (Q13 et 15)."</p> <p>8: "Mais quelques questions fermées dont on risque de ne pas tirer grand-chose avec un patient peu bavard."</p> <p>12: "(cf. remarque question 3) C'est surtout pratique pour les 1ers entretiens, avec l'expérience, on est plus à l'aise."</p> <p>13: "Très bonne idée d'avoir reformulé les questions car cela n'est pas forcément évident de poser des questions ouvertes."</p>

n°	Libellé	Commentaires
5	<u>Avez-vous rencontré des difficultés pour compléter la fiche de suivi patient ?</u>	<p>1: "Q17: case à cocher A/PA/NA et Oui/Non à revoir en fonction de la question Q18: question trop longue, séparer comment faites-vous / des aides à domicile, enlever "Vous arrive-t-il d'oublier certains évènements?" difficile à poser Q19: 1ère partie de la question difficile à poser, Etes -vous inquiet? bonne question pour engager sur les craintes du patient."</p> <p>2: "Ordre des questions peu naturel à mon avis, le patient risque de répondre de façon anticipée. Difficulté à voir la nuance entre la Q 3 et Q 4. J'aurais aussi mis ensemble Q 13 - 15 – 17"</p> <p>3: "Q 10 : la première partie de la question sur le bilan biologique, la deuxième partie sur la fonction rénale a moins d'intérêt, difficile à poser au comptoir, peu d'intérêt car le patient n'est pas toujours sensibilisé. Q 13 : Peu d'intérêt"</p> <p>7: "Le patient ne savait pas pour quelle indication exactement son traitement lui a été prescrit."</p> <p>12: "Il ne faut pas avoir peur de n'avoir pas forcément abordé tous les points un par un."</p>
6	<u>Pensez-vous qu'il serait intéressant d'ajouter certains points/informations ?</u>	<p>1: " Q10: rajouter une case "ne sait pas" et rajouter peut-être une question sur la fréquence du suivi biologique. Q11: Principaux signes hémorragiques à énumérer pour pouvoir cocher lorsque le patient les mentionne pendant l'entretien et rajouter les différents signes d'hémorragie à cocher. Q12: Séparer en 2 questions d'un côté thrombose et de l'autre embolie Q14: principaux médicaments contre-indiqués Q20: rajouter autres médecins: pédicure, kiné, tatoueur, piercing... Rajouter peut-être une question pour savoir si le patient s'est documenté sur son traitement : internet, revue... « le patient s'est-il documenté avant la prise du traitement ? internet ? »"</p> <p>3: "Plutôt à enlever, Partie e) sur la vie quotidienne (Q 16 – 19) ; bien fait, prend en compte l'état d'esprit du patient Professionnels de santé => Important"</p> <p>6: "Pour un patient précédemment traité par AVK, éventuellement lui demander son ressenti sur les NACO en comparaison à son ancien traitement. (avantages / inconvénients)."</p> <p>7: "Connaissez-vous les différences entre ce traitement et les anticoagulants classiques?"</p> <p>11: "Q 20: Parler des éventuelles interventions de kiné (risque de chutes ou hématomes.); de pédicures; (d'infirmiers). Parler des risques en cas de piercing ou de tatouage. S'assurer que le patient a compris ce qu'on lui a dit et qu'il voit bien quel est le comprimé en question (apporter la boîte ou montrer dans son semainier le médicament concerné.)"</p>

Le guide d'accompagnement

n°	Libellé	Commentaires
7	<u>D'une manière générale, quel est votre niveau de satisfaction au sujet du guide d'accompagnement?</u>	3: "Bien complet" 9: "L'énumération des IM est très intéressante." 12: "Surtout intéressant pour tout ce qui est pharmacologie, quand on n'a pas appris ces AOD à la fac." 13: "Très bon rappels."
8	<u>Ce guide d'accompagnement a-t-il été utile ?</u>	2: "Paragraphes très bien rattachés aux questions de la fiche de suivi correspondante. Clair" 3: "Surtout avant l'entretien +++, non utilisé pendant l'entretien." 8: "Certains points abordés auraient largement leur place dans la brochure du réseau GRANTED." 12: "Je me suis beaucoup formée sur les cahiers de formation du "Moniteur des pharmacies" - Janvier 2013 - (1ère partie AVK et NACO; 2ème partie Les entretiens de suivi)" 11: "Je trouve le topo très pratique et bien conçu." 14 : "Importance du format: doit pouvoir tenir dans une poche, pour le garder dans sa blouse au comptoir."
9	<u>L'utilisation de ce guide a-t-elle été facile ?</u>	1: "Il faut quand même le lire avant" 12: "Bien calqué sur le modèle des AVK, je pense qu'il aide bien pour préparer l'entretien." 14: "Informations importantes à faire ressortir, en plus gros, plus imagé pour le lire en un clin d'œil si on est au comptoir."
10	<u>L'aide fournie par ce guide a-t-elle été suffisante ?</u>	1: "Un peu long à lire" 6: "Juste peut être sur le paragraphe "En cas d'oubli de prise de l'AOD", si l'oubli est > à 12h (1 prise/jr) ou > à 6h (2 prises/jr) quelle est la conduite à tenir ? ne rien prendre et continuer normalement à la prochaine prise ? comment rassurer le patient vu qu'il n'y a pas de moyen de contrôle et d'ajustement posologique à effectuer ?!" 13: "Je ne savais pas qu'on devait les prendre en mangeant. Très clair le chapitre sur les oublis, car on ne sait jamais !"
11	<u>Avez-vous rencontré des difficultés avec le guide d'accompagnement ?</u>	1: "Interactions médicamenteuses, un peu indigeste à lire mais très utile lorsque l'on veut vérifier un médicament."

n°	Libellé	Commentaires
12	<p><u>Auriez-vous des compléments à apporter à ce guide ?</u></p>	<p>1: "Rajouter comme professionnels de santé: dentiste, pédicure, kiné et tatoueur, perceur."</p> <p>2: "p.4 Le 3° paragraphe, « anticoagulant (AOD) » manque « oral direct »."</p> <p>4: "P7 Q4,5 : Indications et posologies des AOD Pour le Xarelto, la prise le matin est conseillée, car plus d'oubli à midi et pour le soir si on oublie et qu'on se couche, la nuit passe et on ne peut pas prendre le cp oublié le lendemain (oublie > 12h). Peut-être rajouter quelque cas pour justifier le choix du dosage entre Pradaxa 100mg et 150mg, Xarelto 15mg et 20mg, Eliquis 2,5mg et 5mg. (adaptation du dosage en fonction du risque hémorragique : personnes âgées, fonction rénale, médicament associés...).</p> <p>P 10-11 : Q11 : Saignements et signes hémorragiques Le Xarelto peut provoquer des vertiges et des malaises sans hémorragie interne. A vérifier Un de mes patients m'a dit que d'ailleurs il en était victime depuis qu'il est sous Xarelto et qu'il ne savait pas d'où ça venait. / ! \ aux conducteurs les prévenir de s'arrêter en cas de vertige/malaise.</p> <p>P12 : Q12 : Signes évocateurs de thromboses Signes évocateurs de TVP ou EP : - Douleur unilatérale (à la palpation ?) avec ou sans œdème, surtout au niveau de l'un des deux mollets, chaleur++ au niveau d'un membre, parfois fébricules, douleur à la flexion des pieds → caractéristique de TVP au mollet. - Douleur dans la poitrine, en coup de poignard, qui irradie et qui augmente à l'inspiration. - Essoufflement soudain - Tachycardie.</p> <p>P17 - 18 : Conclusion - Montrer le comprimé au patient lors de l'entretien ? la boîte ? Savoir si on peut couper ou non le comprimé ? - Prise en cas de décalage horaire important ? (ex : voyage en Nouvelle Zélande) - Important à savoir pour le pharmacien : la demi-vie ou durée d'action des AOD étant plus courtes que les AVK, l'oubli est d'autant plus grave... - La prise à heure fixe réservé aux AVK permettant tout de même une meilleure observance avec les AOD ? Si le patient le fait ? - Expliquer les pathologies thrombotiques que les patients ont présenté pour qu'ils comprennent ? La physiopathologie ?"</p> <p>7: "Tableau avec les plantes à éviter avec ce traitement et pourquoi."</p> <p>13: "Quels anticoagulants sont contre-indiqués en cas d'IR et d'insuffisance hépatique."</p>

Carte d'anticoagulation :

n°	Libellé	Commentaires
13	<u>D'une manière générale, que pensez-vous de la carte d'anticoagulation ?</u>	<p>1: "Rajouter le dosage et la posologie du médicament. Trop petite, faire une carte dépliant."</p> <p>8: "Ajouter une personne à joindre en cas d'accident."</p> <p>12: "Peut-on se les procurer via CESPARM ? Je n'ai pas eu l'occasion de les remettre. Par contre je délivre régulièrement les carnets de suivi AVK que je me procure via CESPARM très pratique. C'est là que je me dis que ma cotisation à l'ordre des pharmaciens sert !!!"</p> <p>11: "Ce type de carte existe déjà, il serait intéressant de rajouter la personne à contacter en cas d'urgence sur la carte d'anticoagulation."</p> <p>14: "Existe déjà dans les carnets AVK distribués par le CESPARM."</p>
14	<u>Avez-vous trouvé utile de donner cette carte au patient lors de l'entretien ?</u>	<p>1: "Le patient en avait déjà une, bien complète du labo (Bayer)."</p> <p>3: "INDISPENSABLE dans un portefeuille (Patient souvent conscient)"</p> <p>13: "Cela responsabilise le patient."</p> <p>11: "le patient doit toujours l'avoir sur lui avec ses papiers d'identité et sa carte vitale."</p>

Livret d'information patient :

15	<u>D'une manière générale, que pensez-vous du livret d'information patient ?</u>	<p>1: "Ajouter les plantes contre-indiquées, délai de prise en cas d'oubli, rajouter le rôle du pharmacien en cas de prise de nouveaux médicaments."</p> <p>2: "Bien d'avoir mis la posologie sur la page n°1. Clair."</p> <p>6: "Informations importantes, claires et simples !"</p> <p>8: "Il peut faire peur : une introduction comme dans le guide pour rassurer le patient que son médicament est certes récent, mais très utilisé et très suivi ne serait pas de trop."</p> <p>13: "Très clair, très compréhensible."</p> <p>11: "Le pharmacien n'est pas mentionné dans ces livrets, le pharmacien est le référent pour les médicaments. "Demander conseil à votre pharmacien", "En pratique, il ne faut prendre de nouveaux médicaments ou changer de traitement en cours sans en informer votre pharmacien ou sans l'accord de votre médecin." "Votre pharmacien et le référent de vos médicaments" Absence de livret pour l'Eliquis ?"</p>
----	--	--

n°	Libellé	Commentaires
16	<u>Avez-vous trouvé utile de donner ce livret au patient lors de l'entretien ?</u>	<p>2: "Support concis qui reprend les principales informations."</p> <p>3: "Bonne synthèse"</p> <p>11: "Conseil minimum à donner aux patients au sujet de son traitement anticoagulant."</p> <p>14: "Très imagé, retrace les informations importantes pour le patients. "</p>

Conclusion

17	<u>Avez-vous trouvé cet entretien intéressant ?</u>	<p>2 : "Cela permet aussi au professionnel de santé de refixer ses connaissances."</p> <p>6: "Similarité avec celui des patients sous AVK."</p> <p>12: "Je me suis aperçue qu'avec les clients/patients avec qui j'ai réalisé un entretien AVK, nous avons des relations bien plus intéressantes pour leur renouvellement et "visites" à l'officine depuis. Et je pense que c'est pareil pour eux, ils se confient beaucoup plus et posent plus de questions sur leurs ordonnances et demandent plus de questions de conseils."</p> <p>14: "Quel est le mode de diffusion de ces documents? Est-il possible de les télécharger? Sont-ils accessibles à tous?"</p>
18	<u>En quelques mots que pensez-vous de ce type d'entretien :</u>	<p>1: "Pour le patient "Très content, ça lui a ouvert les yeux sur beaucoup de choses." Très intéressant, le patient connaissant bien son traitement mais il était content d'avoir des précisions sur son traitement. Apparemment la notice du Xarelto® n'est pas assez alarmante sur le risque hémorragique, le médicament paraît plus « anodin ». Il a donc cherché sur internet la notice complète pour se renseigner sur les risques encourus avec ce traitement."</p> <p>2 : "Valorisant pour la profession de pharmacien en plus d'être très utile pour le patient. Par contre, est-ce nécessaire (les patients seront-ils demandeurs) de faire 3 entretiens ? (Risque de répétitions)."</p> <p>3: "Assoir le rôle de professionnel du médicament du pharmacien. Etre proche de la vie courante du patient."</p> <p>4: "Très bénéfique pour le patient malgré l'énumération des effets indésirables indispensable."</p> <p>5: "Entretien souvent trop long."</p> <p>6 : "Utile pour s'assurer de la bonne observance du patient, revoir les points essentiels, limiter le risque des mauvais usages et des accidents "évitable".</p>

Apporte une certaine confiance au patient pour un meilleur suivi de son traitement.

Important à développer au sein de l'officine d'aujourd'hui."

7: "Les patients sont généralement contents qu'on s'intéresse à leur traitement de plus près et cela permet de créer une relation de confiance entre le patient et le pharmacien. De plus ces entretiens augmentent la crédibilité de la profession de pharmacien en tant que véritable professionnel de santé."

9: "Il est très intéressant de faire réfléchir le patient avant à son traitement qui est souvent pris parce que "le médecin l'a ordonné". Les risques de ce genre de médicaments sont souvent minimisés et il est bon d'en faire prendre conscience au patient. Par ces entretiens, notre rôle de pharmacien est valorisé et pour ma part je me suis rendu compte que j'ai appris des choses aux gens que je pensais acquises!!! (Ex: IM entre AOD et ibuprofène ou aspirine)."

12: "Au début cela peut paraître fastidieux, mais avec la pratique cela devient plus intéressant et valorisant. Par contre, il est difficile de convaincre les gens qui en ont le plus besoin d'y adhérer."

10: "Très utile, permet de voir où en on est avec le patient; par rapport à ses connaissances sur le traitement et notamment lui rappeler certaines choses, ce n'est jamais de trop."

13: "C'est bien car les patients sont un peu perdus avec ce type d'anticoagulants car il n'y a plus d'INR, de conseils alimentaires... donc ça permet de revoir avec eux tous ces points."

11: "Cela m'a beaucoup intéressée et permet de refaire un point avec le patient sur son traitement. "



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.



D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.



De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



TRANCHAND Alice

Création et évaluation d'outils pour les entretiens pharmaceutiques en officine des patients sous anticoagulants oraux directs

RESUME

Les anticoagulants oraux directs, disponibles depuis 2009, représentent une alternative aux antivitamines K. Des entretiens pharmaceutiques AVK ont été mis en place depuis juillet 2013 dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien d'officine et afin d'améliorer la prise en charge, l'éducation thérapeutique des patients et de diminuer le risque iatrogène lié à leur utilisation.

En prenant exemple sur la mise en place des entretiens AVK, des outils adaptés aux entretiens pharmaceutiques des patients sous anticoagulants oraux directs AOD ont été créés et évalués par un panel de pharmaciens en officine pendant 3 mois de fin 2013 à début 2014.

Une fiche de suivi patient comprenant le questionnaire d'entretien et un guide d'accompagnement permettant d'aider le pharmacien lors de l'entretien ont été élaborés ainsi que des outils à remettre aux patients : carte d'anticoagulation et livret d'information.

La satisfaction, l'utilité, la facilité d'utilisation, l'aide apportée par ces outils, les difficultés rencontrées ainsi que les points à ajouter sur ces outils ont été évalués à l'aide d'une grille d'évaluation au décours de l'entretien.

Sur 67 pharmaciens contactés, seulement 15 grilles d'évaluation ont été récoltées, néanmoins les résultats sont intéressants. Après analyses, les outils ont été jugés utiles et satisfaisants, les remarques recueillies ont permis de les faire évoluer. Cependant, les entretiens pharmaceutiques paraissent longs pour les pharmaciens (entre 20 et 40 minutes), ils sont pourtant une opportunité intéressante qui permet de diversifier ses compétences et d'avoir un contact privilégié avec le patient afin de valoriser le métier de pharmacien.

Mots clés:

- Anticoagulants oraux directs
- Entretiens pharmaceutiques
- Education thérapeutique patient
- Iatrogénie
- Outils