

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2015

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'état)

Par

Audrey GRANDVAL (HASSAINI)

Née le 7 Août 1985 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 19 Mai 2015

**L'ACCOMPAGNEMENT
PHARMACEUTIQUE DU PATIENT
SOUS ANTI-VITAMINE K : FOCUS
SUR LE DEPARTEMENT DE L'EURE**

Président du jury : Pr Hervé LEVESQUE

Directeur de thèse : Dr Emmanuel HAZARD

Membres du jury : Pr Jean-François HOUIVET

Pr Pierre CZERNICHOW

Pr Frédéric ANSELME

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 – 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

.....

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoît WEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

| |
|---------------------|
| I – MEDECINE |
|---------------------|

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|-------|---|
| Mr Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR | HCN | Chirurgie plastique |
| Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>) | HCN | Chirurgie pédiatrique |
| Mr Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Jacques BENICHOU | HCN | Bio statistiques et informatique médicale |
| Mr Jean- Paul BESSOU | HCN | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>) | CRMPR | Médecine physique et de réadaptation |
| Mr Guy BONMARCHAND | HCN | Réanimation médicale |
| Mr Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| Mr Jean-François CAILLARD | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Philippe CHASSAGNE | HCN | Médecine interne (gériatrie) |
| Mr Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation médicale |
| Mr Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |
| Mr Pierre CZERNICHOW | HCH | Épidémiologie et économie de la santé |
| Mr Jean-Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| Mr Stéfan DARMONI | HCN | Informatique médicale |
| Mr Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |

| | | |
|--|-----|--|
| Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>) | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Frédéric DI FIORE | CB | Cancérologie |
| Mr Fabien DOGUET | HCN | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| Mr Jean DOUCET | SJ | Thérapeutique – Médecine interne et gériatrique |
| Mr Bernard DUBRAY | CB | Radiothérapie |
| Mr Philippe DUCROTTE | HCN | Hépto-gastro-entérologie |
| Mr Frank DUJARDIN | HCN | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mr Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie – Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mr Eric DURAND | HCN | Cardiologie |
| Mr Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| Mr Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| Mr Pierre FREGER | HCN | Anatomie – Neurochirurgie |
| Mr Jean-François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Piscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>) | HB | Néphrologie |
| Mr Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mr Philippe GRISE | HCN | Urologie |
| Mr Olivier GUILIN | HCN | Psychiatrie adultes |
| Mr Didier HANNEQUIN | HCN | Neurologie |
| Mr Fabrice JARDIN | CB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal JOLY | HCN | Dermatologie – Vénérologie |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mr Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| Mr Xavier LE LOET | HCN | Rhumatologie |
| Mr Joel LECHEVALLIER | HCN | Chirurgie infantile |
| Mr Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mr Thierry LEQUERRE | HB | Rhumatologie |
| Mr Eric LEREBOURS | HCN | Nutrition |
| Mme Anne Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé LEVESQUE | HB | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie infantile |
| Mr Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| Mr Bertrand MACE | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| Mr David MALTETE | HCN | Neurologie |
| Mr Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |

| | | |
|---|-------|---|
| Mme Isabelle MARIE | HB | Médecine interne |
| Mr Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie – Obstétrique |
| Mr Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Véronique MERLE | HCN | Épidémiologie |
| Mr Pierre MICHEL | HCN | Hépto-gastro-entérologie |
| Mr Bruno MIHOUT | HCN | Neurologie |
| Mr Jean-François MUIR | HB | Pneumologie |
| Mr Marc MURAINÉ | HCN | Ophtalmologie |
| Mr Philippe MUSETTE | HCN | Dermatologie – Vénérologie |
| Mr Christophe PEILLON | HCN | Chirurgie générale |
| Mr Jean-Marc PERON | HCN | Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale |
| Mr Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mr Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Mr Bernard PROUST | HCN | Médecine légale |
| Mr François PROUST | HCN | Neurochirurgie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation médicale – Médecine d'urgence |
| Mr Horace ROMAN | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie – Pathologie |
| Mr Guillaume SAVOYE | HCN | Hépto-gastrologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |
| Mr Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Thérapeutique |
| Mr Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| Mr Christian THUILLIEZ | HB | Pharmacologie |
| Mr Hervé TILLY | HB | Hématologie |
| Mr Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Jean-Pierre VANNIER | HCN | Pédiatrie génétique |
| Mr Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre VERA | CB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric VERIN | CRPMR | Médecine physique et de réadaptation |
| Mr Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie – Obstétrique |
| Mr Olivier VITTECOQ | HB | Rhumatologie |
| Mr Jacques WEBER | HCN | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|-----|-------------------------------------|
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mr Jérémy BELLIEN | HCN | Pharmacologie |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS | HCN | Chirurgie Vasculaire |
| Mr Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Physiologie |
| Mme Sophie CLAEYSSENS | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| Mr Stéphane DERREY | HCN | Neurochirurgie |
| Mr Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| Mr Joël LADNER | HCN | Épidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| Mr Thomas MOUREZ | HCN | Bactériologie |
| Mr Jean-François MENARD | HCN | Biophysique |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mr Matthieu SALAUN | HCN | Pneumologie |
| Mme Pascale SAUGIER – VEBER | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| Mr Olivier TROST | HCN | Chirurgie maxillo-faciale |

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

| | | |
|-----------------------------|-----|---------------|
| Mme Dominique LANIEZ | UFR | Anglais |
| Mr Thierry WABLE | UFR | Communication |

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

| | |
|---|----------------------|
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Jean-jacques BONNET | Pharmacologie |
| Mr Roland CAPRON (PU-PH) | Biophysique |
| Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loic FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean-Pierre GOULLE | Toxicologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET | Physiologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| Mme Elizabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie générale et minérale |
| Mme Dominique BOUCHER | Pharmacologie |
| Mr Frédéric BOUNOURE | Pharmacie galénique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mr Jean CHASTANG | Biomathématiques |
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mr Eric DITTMAR | Biophysique |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mr Abdelhakim ELOMRI | Pharmacognosie |

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| Mr François ESTOUR | Chimie organique |
| Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Najla GHARBI | Chimie analytique |
| Mme Marie-laure GROULT | Botanique |
| Mr Hervé HUE | Biophysiques et mathématiques |
| Mme Laetitia LE GOFF | Parasitologie – immunologie |
| Mme hong LU | Biologie |
| Mme Sabine MENAGER | Chimie organique |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| Mr Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ | Pharmacie officinale |
| Mr Jean-François HOUIVET | Pharmacie officinale |

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|----------------------------|---------|
| Mme Mathilde GUERIN | Anglais |
|----------------------------|---------|

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

| | |
|----------------------------|-------------|
| Mr Jérémie MARTINET | Immunologie |
|----------------------------|-------------|

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

| | |
|--------------------------------|---------------|
| Mr Romy RAZAKANDRAINIBE | Parasitologie |
| Mr François HALLOUARD | Galénique |

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | |
|---|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie générale et minérale |
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Roland CAPRON | Biophysique |
| Mr Jean CHASTANG | Mathématiques |
| Mme Marie-Catherine CONCE- CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mr Jean-jacques BONNET | Pharmacodynamie |
| Mme Isabelle DUBUC | Biochimie |
| Mr Loic FAVENNEC | Parasitologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mr François ESTOUR | Chimie organique |
| Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET | Physiologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| Mme Elizabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN-THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elizabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------|------------------------|
| Mr Serguei FETISSOV (med) | Physiologie (ADEN) |
| Mr Paul MULDER (phar) | Sciences du Médicament |
| Mr Su RUAN (med) | Génie Informatique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|--|
| Mr Sahil ADRIOUCH (med) | Biochimie et biologie moléculaire Unité Inserm 905 |
| Mme Gaelle BOUGEARD (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079) |
| Mme Carine CLEREN (phar) | Neurosciences (Néovasc) |
| Mme Pascaline GAILDRAT (phar) | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) |
| Mr Nicolas GUEROUT (phar) | Neurophysiologie |
| Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) | Physiologie Unité Inserm 1076 |
| Mr Frédéric PASQUET | Sciences du langage, orthophonie |
| Mme Isabelle TOURNIER | Biochimie (UMR 1079) |

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme véronique DELAFONTAINE

HCN – Hôpital Charles Nicolle

HB – Hôpital de BOIS-GUILLAUME

CB – Centre Henri Becquerel

CHS – Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

*CRMPR Centre Régional de Médecine Physique et de
Réadaptation*

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier soucis sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels ou sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées de leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François HOUIVET, que je remercie d'avoir accepté de participer à mon jury, soyez assuré de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre CZERNICHOW, qui a accepté de juger mon travail, veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

A monsieur le Professeur Frédéric ANSELME, pour avoir accepté de vous joindre à ce jury, je vous en remercie.

A Monsieur le Docteur Emmanuel HAZARD, pour avoir dirigé cette thèse. Merci pour tes précieux conseils et ta disponibilité. J'espère que cette collaboration perdurera ainsi après mon installation.

A tous les médecins qui ont participé à me faire découvrir la médecine générale.

Je remercie particulièrement Florence CALERO, Sophie OZANNE, et Matthieu SCHUERS pour m'avoir ouvert les portes de vos cabinets, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

A mes co-internes et particulièrement Sarah et Romain pour vous être partagé en catastrophe ma garde du 30 avril 2011, Florine, Juliette, Marie : quoi qu'en disent les sages femmes, on a formé une équipe de choc !

A Monsieur Eric PUYHAUBERT, pour son aide qui m'a permis de mener à bien mon enquête auprès des pharmaciens.

A mes futurs collègues de Romilly-sur-Andelle, j'espère être à la hauteur de vos attentes et me réjouis de travailler avec vous.

A Yassine, mon fils adoré, tu es ma plus belle réussite. Je t'aime.

A Housseem, mon mari, merci d'être là. Je t'aime.

A ma mère, j'espère que tu es fière de moi, ta force et ton courage sont un modèle pour moi. Je t'aime.

A mon père et à Frédo, mon beau père.

A mes sœurs, nos réunions familiales sont une bouffée d'oxygène, j'espère que ça durera toujours. Vivement Noël ! Je vous aime.

A Mamie Clairette, je sais que tu serais très fière de moi aujourd'hui. Tu me manques.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCTION..... | 23 |
| 2. GENERALITES SUR LES ANTI VITAMINE K..... | 25 |
| 2.1 Historique | 26 |
| 2.1.1. Découverte de la vitamine K..... | 26 |
| 2.1.2. Découverte des anti-vitamine K..... | 26 |
| 2.2 Épidémiologie..... | 27 |
| 2.3 Physiologie de l'hémostase..... | 27 |
| 2.3.1. Hémostase primaire..... | 27 |
| 2.3.2. Coagulation..... | 28 |
| 2.3.3. Fibrinolyse..... | 31 |
| 2.4 Les différentes molécules et leur mode d'action..... | 31 |
| 2.4.1. Héparines..... | 31 |
| 2.4.1.1. Héparines non fractionnées..... | 31 |
| 2.4.1.2. Héparines de bas poids moléculaire..... | 32 |
| 2.4.2. Anti-vitamine K..... | 32 |
| 2.4.3. Nouveaux anti-coagulants oraux..... | 34 |
| 2.5 Indications..... | 35 |
| 2.6 Interactions médicamenteuses..... | 36 |
| 2.7 Autres interactions..... | 40 |
| 2.7.1. Interactions alimentaires..... | 40 |
| 2.7.2. Tabac et alcool..... | 41 |
| 2.7.3. Phytothérapie et compléments alimentaires..... | 41 |
| 2.8 Contre indications..... | 42 |
| 2.8.1. Absolues..... | 42 |
| 2.8.2. Relatives..... | 42 |
| 2.8.3. Score HASBLED..... | 43 |
| 2.9 Stratégie thérapeutique..... | 44 |
| 2.9.1. Introduction du traitement..... | 44 |
| 2.9.2. Surveillance biologique..... | 45 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 2.9.3. | Conduite à tenir en cas de surdosage..... | 46 |
| 2.9.3.1. | Surdosage asymptomatique..... | 46 |
| 2.9.3.2. | Surdosage symptomatique..... | 47 |
| | ◆ Hémorragies graves..... | 47 |
| | ◆ Hémorragies non graves..... | 47 |
| | ◆ Traumatisme crânien..... | 47 |
| 2.9.4. | Conduite à tenir en cas de geste invasif..... | 49 |
| 2.9.4.1. | Actes programmés à faible risque hémorragique..... | 49 |
| 2.9.4.2. | Actes programmés nécessitant l'arrêt des AVK..... | 49 |
| 2.9.4.3. | Actes non programmés..... | 50 |
| 2.10 | La iatrogénie..... | 50 |
| 2.10.1. | Risque hémorragique..... | 50 |
| 2.10.2. | Risque non hémorragique..... | 50 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3. | LES DIFFERENTS MODELES DE PRISE EN CHARGE DU PATIENT SOUS ANTI-COAGULANTS EN FRANCE ET A L'ETRANGER..... | 52 |
| 3.1 | En France..... | 53 |
| 3.1.1. | Modèle classique..... | 53 |
| 3.1.2. | Cliniques d'anti-coagulants..... | 53 |
| | 3.1.2.1. Historique..... | 54 |
| | 3.1.2.2. Fonctionnement : L'exemple de Toulouse..... | 54 |
| | 3.1.2.3. Évaluation..... | 56 |
| 3.1.3. | Une initiative haut-normande : le CSCTA..... | 56 |
| | 3.1.3.1. Fonctionnement..... | 57 |
| | 3.1.3.2. Procédure d'inclusion..... | 57 |
| | 3.1.3.3. Évaluation..... | 58 |
| 3.1.4. | Auto surveillance..... | 58 |
| | 3.1.4.1. Définition..... | 58 |
| | 3.1.4.2. Évaluation..... | 58 |
| | 3.1.4.3. Utilisation en France..... | 59 |
| 3.1.5. | Le programme Educ'AVK et le réseau GRANTED..... | 60 |
| | 3.1.5.1. Le programme Educ'AVK..... | 60 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.1.5.2. | Le réseau GRANTED..... | 60 |
| 3.2 | A l'étranger..... | 61 |
| 3.3 | La nouvelle convention pharmaceutique : l'implication du pharmacien dans l'accompagnement du patient sous AVK..... | 62 |
| 3.3.1. | Procédure d'inclusion..... | 62 |
| 3.3.2. | Modalités pratiques..... | 63 |
| 3.3.3. | Contenu de l'entretien..... | 63 |
| 3.3.4. | Aspects financiers..... | 64 |
| 3.3.5. | Expérimentations antérieures..... | 65 |
| 3.3.6. | Premier bilan national à un an et demi..... | 66 |
| 3.3.7. | Focus sur le département de l'Eure..... | 67 |
| 4. | ENQUETE AUPRES DES PHARMACIENS ET DES MEDECINS GENERALISTES DE L'EURE..... | 70 |
| 4.1 | Enquête auprès des pharmaciens..... | 71 |
| 4.1.1. | Objectif de l'étude..... | 71 |
| 4.1.2. | Matériel et méthode..... | 71 |
| 4.1.2.1. | Type d'étude..... | 71 |
| 4.1.2.2. | Population de l'étude..... | 71 |
| 4.1.2.3. | Questionnaire..... | 71 |
| 4.1.3. | Résultats..... | 72 |
| 4.1.3.1. | Taux de réponses..... | 72 |
| 4.1.3.2. | Réalisation des entretiens pharmaceutiques..... | 72 |
| ◆ | Patientèle concernée par le dispositif..... | 72 |
| ◆ | Entretiens réalisés..... | 72 |
| ◆ | Déroulement des entretiens..... | 73 |
| • | Espace de confidentialité..... | 73 |
| • | Outils utilisés..... | 73 |
| • | Durée..... | 73 |
| 4.1.3.3. | Communication avec le médecin traitant..... | 74 |
| 4.1.3.4. | Formation des pharmaciens..... | 75 |
| 4.1.3.5. | Sentiment d'efficacité..... | 75 |
| 4.1.3.6. | Opinion générale..... | 78 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.1.3.7. | Commentaires libres..... | 78 |
| ◆ | Intérêt du dispositif selon les pharmaciens..... | 79 |
| • | Information du patient..... | 79 |
| • | Réduction des risques..... | 79 |
| ◆ | Les limites..... | 79 |
| ◆ | Intérêt porté par le patient..... | 79 |
| ◆ | Relations avec les autres professionnels de santé..... | 80 |
| ◆ | Les critiques..... | 80 |
| 4.1.3.8. | Opinion générale..... | 80 |
| 4.2 | Enquête auprès des médecins généralistes..... | 81 |
| 4.2.1. | Objectif de l'étude..... | 81 |
| 4.2.2. | Matériel et méthode..... | 81 |
| 4.2.2.1. | Type d'étude..... | 81 |
| 4.2.2.2. | Population de l'étude..... | 81 |
| 4.2.2.3. | Questionnaire..... | 82 |
| 4.2.3. | Résultats..... | 82 |
| 4.2.3.1. | Taux de réponses | 82 |
| 4.2.3.2. | Profil des médecins réponders..... | 83 |
| ◆ | Sexe..... | 83 |
| ◆ | Age..... | 83 |
| ◆ | Type d'exercice..... | 83 |
| ◆ | Mode d'exercice..... | 83 |
| 4.2.3.3. | Connaissance du dispositif par les médecins..... | 83 |
| 4.2.3.4. | Patientèle concernée par le dispositif..... | 84 |
| 4.2.3.5. | Communication avec le pharmacien..... | 85 |
| 4.2.3.6. | Opinion générale..... | 85 |
| 4.2.3.7. | Commentaires libres..... | 86 |
| ◆ | Amalgame sur les missions du pharmacien..... | 86 |
| ◆ | Rémunération..... | 87 |
| ◆ | Niveau de connaissance du patient par le pharmacien jugé insuffisant..... | 87 |
| ◆ | Commentaires positifs..... | 88 |

| | |
|--|------------|
| ◆ L'évolution du statut de médecin généraliste..... | 88 |
| 5. DISCUSSION..... | 89 |
| 5.1 Limites de l'étude..... | 90 |
| 5.1.1. Enquête auprès des pharmaciens..... | 90 |
| 5.1.1.1. Échantillon..... | 90 |
| 5.1.1.2. Questionnaire..... | 90 |
| 5.1.2. Enquête auprès des médecins généralistes..... | 90 |
| 5.2 Résultats..... | 91 |
| 5.2.1. Adhésion au dispositif..... | 91 |
| 5.2.2. Déroulement des entretiens..... | 91 |
| 5.2.3. Sentiment d'efficacité des pharmaciens..... | 92 |
| 5.2.4. La rémunération critiquée..... | 93 |
| 5.2.5. Interprofessionnalité..... | 95 |
| 5.2.5.1. Le manque de communication entre les intervenants..... | 95 |
| 5.2.5.2. De l'entretien pharmaceutique à l'éducation thérapeutique..... | 96 |
| 5.2.6. Vers un tournant de la médecine libérale..... | 97 |
| 6. CONCLUSION..... | 99 |
| LISTE DES ACRONYMES | 101 |
| ANNEXES..... | 102 |
| Questionnaire pharmaciens..... | 102 |
| Questionnaire médecins généralistes..... | 105 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 107 |
| RESUME..... | 116 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Activateurs et inhibiteurs de la coagulation..... | 30 |
| Tableau 1 : Les AVK commercialisés en France..... | 33 |
| Figure 2 : Changement de couleur du comprimé de Préviscan®..... | 33 |
| Tableau 2 : Demi-vie des facteurs de coagulation..... | 34 |
| Tableau 3 : Indications des NACO..... | 35 |
| Tableau 4 : Indications des AVK, INR cible et durée de traitement..... | 36 |
| Tableau 5 : Évaluation du risque thromboembolique en fonction des scores CHADS2 et CHA2DS2-Vasc..... | 37 |
| Tableau 6 : Risque relatif embolique en fonction du score CHADS2..... | 37 |
| Tableau 7 : Risque relatif embolique en fonction du score CHA2DS2-Vasc..... | 37 |
| Tableau 8 : Interactions médicamenteuses, effet sur l'INR et mécanismes..... | 39 |
| Tableau 9 : Teneur des aliments en vitamine K..... | 41 |
| Tableau 10 : Score HASBLED..... | 44 |
| Graphique 1 : Risque hémorragique en fonction du score HASBLED..... | 44 |
| Tableau 11 : Conduite à tenir en cas de surdosage..... | 46 |
| Tableau 12 : Adhésions au entretiens « AVK » dans l'Eure au 30/09/2014 | 68 |
| Graphique 2 : Cumul des adhésions au entretiens « AVK » dans l'Eure au 30/09/2014..... | 68 |
| Tableau 13 : Entretiens réalisés dans l'Eure au 30/09/2014..... | 69 |
| Graphique 3 : Cumul des entretiens réalisés dans l'Eure au 30/09/2014..... | 69 |
| Graphique 4 : Durée des entretiens..... | 73 |
| Graphique 5 : Communication avec le médecin traitant..... | 74 |
| Diagramme 1 : Moyens de communication avec le médecin traitant..... | 75 |
| Graphique 6 : Impact des entretiens sur la connaissance du traitement et de ses risques selon les pharmaciens..... | 76 |
| Graphique 7 : Impact des entretiens sur la connaissances des interactions médicamenteuses et alimentaires selon les pharmaciens..... | 76 |
| Graphique 8 : Impact des entretiens sur l'observance du traitement selon les pharmaciens..... | 77 |
| Graphique 9 : Impact des entretiens sur l'optimisation du suivi biologique selon les pharmaciens..... | 77 |

| | |
|--|----|
| Graphique 10 : Impact des entretiens sur le temps passé en zone thérapeutique selon les pharmaciens..... | 78 |
| Graphique 11 : Opinion générale des pharmaciens sur les entretiens pharmaceutiques..... | 78 |
| Diagramme 2 : Moyens d'information des médecins généralistes..... | 84 |
| Graphique 12 : Nombre de patients sous AVK par médecin..... | 84 |
| Graphique 13 : Opinion des médecins généralistes..... | 85 |

PARTIE I :
INTRODUCTION

A l'heure où la médecine générale est en train de connaître un tournant dans ses pratiques notamment depuis la loi Hôpital Patients Santé Territoire en 2009 et plus récemment dans le cadre du projet de loi de santé de Marisol Touraine, nous nous sommes intéressés au « dispositif AVK » impliquant les pharmaciens dans l'accompagnement du patient sous anti-vitamine K.

En effet, depuis l'application en juin 2013 de la dernière convention pharmaceutique, les patients sous AVK au long cours sont invités à participer à des entretiens individuels avec leur pharmacien sur le thème de leur traitement.

L'Assurance Maladie, promotrice de ce dispositif, avait pour objectif de réduire la iatrogénie liée aux AVK et son coût pour la société.

Nous avons voulu connaître la réalité de la mise en place et les modalités d'application de ce dispositif dans le département de l'Eure en interrogeant les pharmaciens.

Parallèlement, nous avons tenté de recueillir l'opinion des médecins généralistes du même département.

PARTIE II :
Généralités sur les anti-vitamine K

2.1 Historique

2.1.1. Découverte de la vitamine K

Dans les années 1930, Karl Enrick Dam (1895-1976), chercheur danois, étudiait la physiologie des stérols dans l'alimentation en dispensant à des volailles un régime privé de lipide. Il s'aperçut que les poulets développaient alors des hémorragies sous cutanées. Il en déduisit que les lipides contenaient une substance pro coagulante, qu'il nomma vitamine K (*Koagulation* en danois).

En 1938, il extrait pour la première fois de la vitamine K à partir de la luzerne [1].

En 1939, Edward Aldebert Doisy (1893-1986), biochimiste américain, établit sa structure chimique.

Ainsi, ils obtinrent tous deux le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1943 [2].

2.1.2. Découverte des anti-vitamine K

Dans les années 1920, une épidémie d'hémorragies mortelles décime des troupeaux entiers de bétails ayant consommé du trèfle doux (mélilot) aux États-Unis et au Canada.

En 1921, Frank William Schofield (1889-1970) et Roderick, deux vétérinaires américains, démontrèrent que les bêtes qui avaient consommé du mélilot avarié avaient un temps de coagulation plus élevé, et que l'effet était réversible grâce à la transfusion. En 1931, il en conclurent que les bêtes souffraient d'un déficit en prothrombine [3][4].

En 1935, Quick *et al.* développèrent le test du Temps de Prothrombine et démontrèrent qu'il était allongé chez ces animaux.

En 1939, Karl Paul Link (1901-1978), biochimiste américain, parvint à isoler la substance aux propriétés anticoagulantes et à la synthétiser en 1940, sous le nom de **dicoumarol**. La molécule est alors administrée pour la première fois à l'homme.

En 1945, Link, atteint de tuberculose, continua d'étudier le sujet et élaborait une nouvelle molécule à partir du dicoumarol, la **warfarine**, qui sera utilisée comme produit raticide, les rongeurs étant à l'époque de grands vecteurs de maladie infectieuses.

En 1951, les essais cliniques démontrèrent que la warfarine était bien plus efficace que le dicoumarol, ainsi en 1955, le président Eisenhower, alors victime d'infarctus du myocarde, put ainsi bénéficier de ce traitement [2].

Le mécanisme d'action exact du dicoumarol fut élucidé en 1978.

2.2 Épidémiologie

En 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu un traitement anticoagulant toute molécule confondue [5].

Alors que les ventes d'AVK avaient doublé de 2000 à 2012, la tendance actuelle est à la baisse : 1,9% des bénéficiaires du régime général en 2012, passant à 1,7% en 2013, soit environ **1 million de patients**.

Ceci est lié à la mise sur le marché des nouveaux anticoagulants oraux (NACO), dont les ventes sont en nette ascension (0,1% en 2012 et 0,6% en 2013). Actuellement, la moitié des initiations de traitement anticoagulant se font au profit d'un NACO.

La moyenne d'âge des patients sous AVK est de 72,5 ans. Le ratio homme/femme est à 51,7% .

En France, c'est la **fluindione**, commercialisée sous le nom de Previscan®, qui est utilisée dans 80% des cas.

2.3 Physiologie de l'hémostase

L'hémostase regroupe l'ensemble des mécanismes qui permettent de maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses).

On distingue classiquement trois temps : l'hémostase primaire, la coagulation, et la fibrinolyse [6][7].

2.3.1. L'hémostase primaire

A la suite d'un traumatisme, une brèche vasculaire se crée, le sous-endothélium est alors en contact direct avec le flux sanguin.

Ceci provoque d'une part une vasoconstriction réflexe du vaisseau, permettant ainsi de diminuer les pertes sanguines (**temps vasculaire**) et d'autre part, le déclenchement du **temps plaquettaire**.

Il se déroule en trois étapes :

-L'adhésion plaquettaire : Le sous-endothélium fixe le **Von**

Willebrandt Factor (VWF) sécrété par les cellules endothéliales et les

mégacaryocytes (précurseurs des plaquettes), auquel adhèrent ensuite les **plaquettes**, par l'intermédiaire de la **Glycoprotéine Ib (GpIb)**. Les plaquettes peuvent aussi se fixer directement au collagène de l'endothélium via la **GpIaIIa**. Ainsi, une première couche de plaquettes se constitue.

-L'activation plaquettaire : Les plaquettes activées libèrent le contenu de leur cytoplasme : **ADP** (activation de l'agrégation plaquettaire), **sérotonine** (vasoconstriction), **fibrinogène**, **thromboxane A2** (amplification de l'activation plaquettaire) et expriment à leur surface les récepteurs qui permettront de fixer les facteurs de coagulation.

-L'agrégation plaquettaire se fait grâce au fibrinogène qui forme des ponts entre les plaquettes en se fixant à la **GpIIbIIIa** présente à leur surface. Le thrombus blanc (ou clou plaquettaire) est ainsi formé.

2.3.2 La coagulation

Elle met en jeu des éléments cellulaires (plaquettes, monocytes, cellules endothéliales) et non cellulaires (facteurs de coagulation et inhibiteurs).

Les plaquettes servent de surface de catalyse pour les réactions de coagulation, tandis que les monocytes et cellules endothéliales expriment à leur surface le **Facteur Tissulaire (FT)**, élément majeur de la coagulation.

Les **facteurs de coagulation** sont des pro enzymes synthétisées par l'hépatocyte. Ils existent sous forme active ou inactive.

Certains de ces facteurs suivent au cours de leur synthèse un processus de gammacarboxylation en présence de calcium et de vitamine K, ce qui leur permet de se fixer aux membranes phospholipidiques. C'est le cas des facteurs II, VII, X, IX et des protéines C et S, dits **vitamine-K dépendants**.

La coagulation résulte ensuite d'une cascade de réactions enzymatiques divisée classiquement en deux voies : la **voie intrinsèque** et la **voie extrinsèque**.

Le point de départ est la libération du **FT** par les cellules musculaires lisses des vaisseaux

et les fibroblastes. Il se lie au **facteur VII** (proconvertine) qu'il active et forme le complexe **FT-FVIIa**.

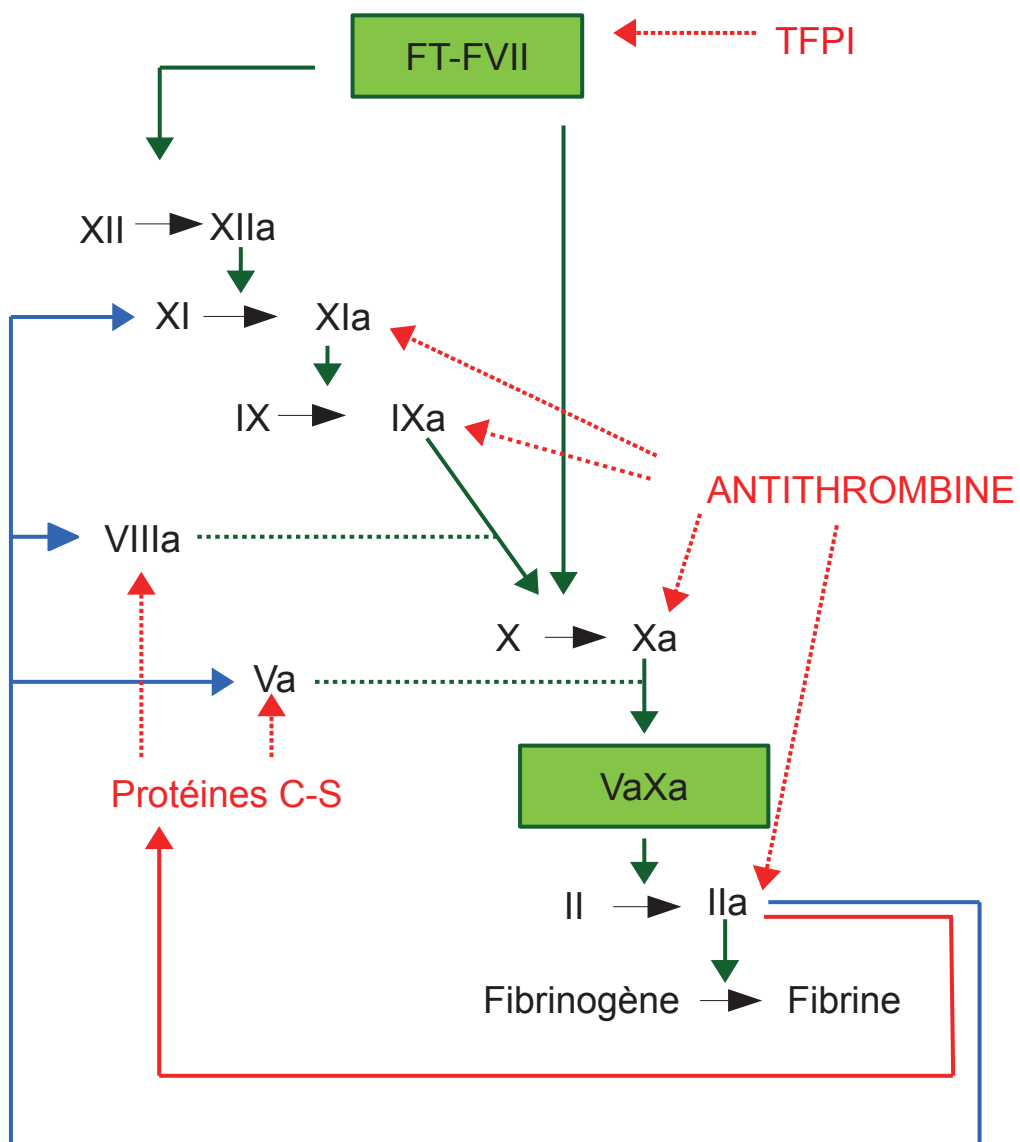
Deux voies sont alors possibles : si le FT est en excès, il active directement le **facteur X** (facteur Stuart), c'est la voie extrinsèque. Lorsqu'il est en faible quantité, il active le **facteur IX** (facteur antihémophilique B) qui, en présence de **facteur VIII** (facteur antihémophilique A), permettra l'activation du **facteur X**. C'est la voie intrinsèque. Le **facteur Xa** forme avec le **facteur Va** le **complexe prothrombinase** qui active le **facteur II** (prothrombine) en **facteur IIa** (thrombine).

La thrombine permet la synthèse de **fibrine** à partir du **fibrinogène**, aboutissant à la formation du caillot sanguin (ou thrombus rouge) et amplifie son action via des **boucles de rétroactivation** impliquant les facteurs V, VIII, et XI.

Afin de ne pas déclencher un processus de coagulation généralisé et massif, ce système fait aussi intervenir des mécanismes inhibiteurs :

- L'**anti-thrombine** (anciennement : anti-thrombine III) intervient en inhibant la thrombine et dans une moindre mesure les facteurs IX, X et XI.
- Le **système protéine C/S** : La protéine C activée par la thrombine, est un puissant inhibiteur des facteurs V et VIII. Son action est majorée par la présence de protéine S.
- Le **TFPI** (Tissue Pathway Factor Inhibitor) qui inhibe l'activation du facteur X par le complexe FT-FVII.

Figure 1 : Activateurs et inhibiteurs de la coagulation



- Activation du facteur de coagulation
- Inhibition des facteurs de coagulation
- Boucle de rétroactivation
- Activation d'inhibiteur de la coagulation

2.3.3. La fibrinolyse

Elle fait intervenir le **plasminogène** synthétisé par le foie, qui, sous l'influence d'activateurs, se transforme en **plasmine**, qui permet de dégrader le caillot de fibrine, de détruire le fibrinogène et certains facteurs de coagulation.

Ces activateurs sont d'une part l'**activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)** libéré par la cellule endothéliale au moment d'une agression et d'autre part la pro urokinase, fabriquée par les cellules parenchymateuses qui au contact du caillot, s'active en **urokinase (u-PA)**.

Le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs :

-Les inhibiteurs de la plasmine : **alpha2 antiplasmine** et **alpha2 macroglobuline**.

-Les inhibiteurs des activateurs du plasminogène : **PAI 1 (t-PA)** et **PAI 2 (u-PA)**.

2.4 Les différentes molécules et leur mode d'action

2.4.1 Les héparines

Ce sont des mucopolysaccharides d'origine naturelle (extraites de tissus d'animaux).

On distingue l'héparine standard ou héparine non fractionnée (HNF) des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) [8].

Leur absorption par le tube digestif est médiocre. Elles nécessitent donc une administration parentérale (intraveineuse ou sous cutanée).

2.4.1.1 Les héparines non fractionnées

Les HNF activent des protéines anticoagulantes : l'anti thrombine qui inhibe les facteurs IIa Xa et dans une moindre mesure les facteurs IX, X, XI, et XII.

Elle se lie aussi à un cofacteur qui inhibe directement la thrombine.

Les HNF ont parallèlement de multiples autres sites d'action : facteur VIII, VWF, cellules endothéliales, ...

L'élimination est assurée par la phagocytose principalement et dans un moindre degré, par voie rénale.

2.4.1.2 Les héparines de bas poids moléculaire

Le mécanisme d'action des HBPM est plus restreint puisqu'il est centré sur l'inhibition du facteur antiXa.

L'élimination est assurée principalement par le rein.

2.4.2 Les AVK

Pour rappel, la vitamine K existe sous deux formes : la **vitamine K1** apportée par l'alimentation, et la **vitamine K2** synthétisée par les bactéries saprophytes digestives. Elle permet la synthèse des facteurs dits vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) via un processus de gammacarboxylation en présence d'ions calcium.

Les AVK inhibent la vitamine K réductase dont le rôle est de réduire la vitamine K oxydée après ce processus. Ainsi, la vitamine K n'est pas régénérée et reste inactive [9][10].

On les divise en deux classes :






- Les dérivés coumariniques : warfarine (Coumadine®) et acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®).
- Les dérivés de l'indanedione : fluindione (Préviscan®).

Leur **absorption par voie digestive** est rapide et importante (trois à six heures), ce qui permet une administration par voie orale.

La demi-vie des facteurs de coagulation concernés est variable : de six heures pour le FVII à soixante heures pour le FII, ce qui explique qu'il faille plusieurs jours avant que l'action des AVK soit maximale et qu'elle soit prolongée plusieurs jours après arrêt du traitement. C'est pour cela qu'ils ne doivent pas être utilisés dans l'urgence mais plutôt en relais des héparines, d'action rapide.

D'un point de vue pharmacocinétique, 95% de la vitamine K est fixée aux protéines plasmatiques et son élimination est assurée par métabolisme hépatique d'où les nombreuses possibilités d'interactions médicamenteuses.

Tableau 1 : Les AVK commercialisés en France [7][11]

| Dénomination Commune Internationale (DCI) | Nom commercial | Dosage | Présentation |
|---|----------------|--------|--|
| Fluindione | Préviscan® | 20mg |  |
| Acénocoumarol | Sintrom® | 4 mg |  |
| | Minisintrom® | 1 mg |  |
| Warfarine | Coumadine® | 5 mg |  |
| | Coumadine® | 2 mg |  |

A noter : A la demande de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et afin de limiter la confusion avec d'autres médicaments ayant une forme similaire, le comprimé de Préviscan® sera de couleur rose à compter d'avril 2015 [12].

Figure 2 : Changement de couleur des comprimés de Préviscan®

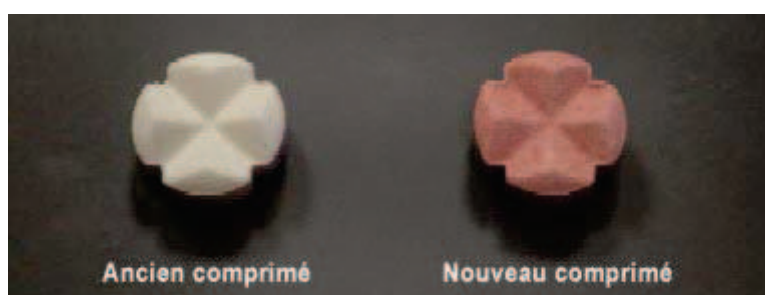


Tableau 2 : Demi-vie des facteurs de la coagulation [7]

| | | Demi-vie (heures) |
|-----------------------|-------------------------|-------------------|
| Procoagulants | II (Prothrombine) | 60 |
| | X (Stuart) | 40 |
| | IX (Antihémophilique B) | 24 |
| | VII (Proconvertine) | 6 |
| Anticoagulants | Protéine C | 9 |
| | Protéine S | 60 |

2.4.3. Les nouveaux anti coagulants oraux (NACO)

Les NACO sont apparus sur le marché français en 2008.

A ce jour, trois molécules sont commercialisées dans l'hexagone : le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®).

Le rivaroxaban et l'apixaban agissent en inhibant directement le facteur Xa tandis que le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine.

Leur taux d'absorption digestive leur permet une administration orale.

Tableau 3 : Indications des NACO

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

2.5 Indications

Les AVK sont indiqués dans :

- La **prévention des complications thrombo-emboliques** en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires, les infarctus du myocarde compliqués (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...) en relais de l'héparine.
- Le **traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire** ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.

La durée du traitement peut aller de trois mois à un traitement à vie, en fonction de la pathologie traitée.

Tableau 4 : Indications, INR cible, et durée de traitement par AVK [12]

| <u>Indications</u> | <u>Recommandations INR</u> | <u>Durée de traitement</u> |
|---|---|---|
| Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes | | |
| Troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation auriculaire et flutter auriculaire) selon les conditions suivantes : < 65 ans avec facteurs de risque > 65 ans sans facteur de risque (à discuter au cas par cas) >65 ans avec facteurs de risques | cible 2,5 ; INR 2 à 3 | A long terme |
| Valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : FA ou flutter, antécédent thromboembolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme | cible 2,5 ; INR 2 à 3 | A long terme |
| Prothèses valvulaires | | |
| - prothèses mécaniques | INR cible fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient (voir tableau ci-dessous) | A long terme |
| - prothèses biologiques | cible 2,5 ; INR 2 à 3 | 3 mois |
| Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués | | |
| Thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... | cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; | au moins 3 mois |
| Traitement et prévention des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire | | |
| MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois) | cible 2,5 ; INR 2 à 3 | 3 mois |
| MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides) | | >= 6 mois, tant que le facteur persiste |
| MTEV idiopathique | | >= 6 mois |

Dans le cadre de la fibrillation auriculaire non valvulaire, l'indication d'un traitement anticoagulant est définie par le score de risque embolique CHADS2 [14][15] éventuellement complété, s'il est inférieur à deux, par le score CHA2DS2-VASc [14][16]. Ce dernier comporte huit items et leur attribue un certain nombre de points (cf tableau). Plus le score est élevé, plus le risque thrombo-embolique est important. Lorsque le score CHADS2 est supérieur ou égal à deux, l'indication à un traitement par anticoagulant est formelle. S'il est égal à zéro ou un, on le complète par le score CHA2DS2-VASc. Si ce dernier est supérieur ou égal à un, un traitement anticoagulant doit être mis en place.

Tableau 5 : Évaluation du risque thromboembolique : scores CHA2DS2-VASc / CHADS2 [15][16]

| | | CHA2DS2VASc | CHADS2 |
|-----------|----------------------|--------------------|---------------|
| C | Dysfonction VG ou IC | 1 | 1 |
| H | HTA | 1 | 1 |
| A | Age > 75 ans | 2 | 1 |
| D | Diabète | 1 | 1 |
| S | AVC/AIT/Embolie | 2 | 2 |
| V | Maladie vasculaire | 1 | |
| A | Age 65 – 74 ans | 1 | |
| Sc | Sexe féminin | 1 | |

Tableau 6 : Risque Relatif (RR) embolique en fonction du score de CHADS

| Score | RR (%) |
|--------------|---------------|
| 0 | 1,9 |
| 1 | 2,8 |
| 2 | 4 |
| 3 | 5,9 |
| 4 | 8,5 |
| 5 | 12,5 |
| 6 | 18,2 |

Tableau 7 : Risque Relatif embolique en fonction du score CHA2DS2-Vasc

| Score | RR (%) |
|--------------|---------------|
| 0 | 0 |
| 1 | 1,3 |
| 2 | 2,2 |
| 3 | 3,2 |
| 4 | 4 |
| 5 | 6,7 |
| 6 | 9,6 |
| 7 | 9,8 |
| 8 ou 9 | 15,2 |

2.6 Interactions médicamenteuses

De nombreuses molécules sont susceptibles d'interférer avec un traitement par AVK. Les mécanismes sont nombreux : induction ou inhibition enzymatique du cytochrome P450, diminution ou augmentation du métabolisme hépatique, modification de l'absorption digestive [12][17]...

Le tableau ci-dessous recense de manière non exhaustive les médicaments pouvant déséquilibrer l'INR.

D'une manière générale, il faut retenir les associations formellement contre-indiquées (en rouge) : le **millepertuis**, le **miconazole** quelle que soit la voie d'administration, la **phénylbutazone** et l'**aspirine à fortes doses** (supérieure ou égale à 500 mg par prise et/ou 3g par jour) en présence d'ulcère gastro duodéal.

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses, effet sur l'INR, et mécanisme.

| | CLASSE THERAPEUTIQUE | INR | Mécanisme |
|----------------------|--|-----|---|
| Contre indiqués | AINS Pyrazolés (Phénylbutazone) | ↑ | Fragilisation de la muqueuse gastroduodénale |
| | Acide Acétylsalicylique à fortes doses et antécédant d'ulcère gastro duodéal | | |
| | Millepertuis | ↓ | Induction du cytP450 |
| | Miconazole | ↑ | |
| Déconseillés | Acide Acétylsalicylique à fortes doses ou faible doses et antécédant d'ulcère gastro duodéal | ↑ | |
| | AINS non pyrazolés | ↑ | |
| | Fluoro-Uracile | ↑ | |
| Précautions d'emploi | Anti-infectieux | | |
| | Céphalosporines, Cyclines, Fluoroquinolones, Macrolides, Nitro-5-imidazolés, Sulfamethoxazole | ↑ | |
| | Rifampicine | ↓ | Diminution du mécanisme oxydatif de l'ACO |
| | - Antiviraux : Griséofulvine, Névirapine, Ritonavir | ↓ | Augmentation du métabolisme hépatique |
| | - Antiparasitaire : Proguanil | ↑ | |
| | - Antifongiques : Econazole, Fluconazole, Itraconazole, Variconazole | ↑ | |
| | Antidépresseurs : IRS, Viloxazine | ↑ | |
| | Hypolipémiants : | | |
| | Cholestyramine | ↓ | Diminution de l'absorption digestive |
| | Fibrates, Statines | ↑ | |
| | Immunosuppresseurs : Azathioprine, Mercaptopurine | ↓ | Augmentation du métabolisme hépatique |
| | Traitements hormonaux | | |
| | Aprépitant, Cimétidine | ↑ | Modification de la synthèse des facteurs de coagulation |
| | Hormones thyroïdiennes | ↑ | Augmentation du métabolisme des facteurs prothrombiques |
| | Danazol, Tibolone | ↑ | |
| | Traitements à visée digestive | | |
| | Cisapride | ↑ | |
| | Sucralfate | ↓ | Diminution de l'absorption digestive |
| | Aprépitant, Cimétidine | ↓ | Augmentation du métabolisme hépatique |
| | Antiarythmiques : Amiodarone, Propafénone | ↑ | |
| | Antalgiques : Paracétamol (>3g/j pendant plus de 4 jours consécutifs) , Tramadol | ↑ | |
| | Anticonvulsivants : Carbamazépine, Fosphénytoïne, Phénobarbital, Phénytoïne, Primidone | ↓ | Induction enzymatique |
| | Autres : Allopurinol, Colchicine, Glucocorticoïdes, Héparines, Orlistat, Pentoxifylline, Vitamine E | ↑ | Diminution du métabolisme hépatique |

En cas de modification de traitement, il est préférable de réaliser une surveillance biologique plus rapprochée, et notamment un INR 3 ou 4 jours après l'introduction ou l'arrêt d'un médicament et le cas échéant d'adapter le dosage de l'AVK.

2.7 Autres interactions

2.7.1 Alimentation

La vitamine K est retrouvée dans la plupart des aliments, à des concentrations plus ou moins élevées.

La teneur en vitamine K varie pour un même aliment avec le mode de cuisson, ou de conservation [18].

Le tableau ci-dessous liste de manière non exhaustive les aliments selon leur teneur en vitamine K.

Il est important de souligner qu'aucun aliment ne doit être exclu de l'assiette du patient. Afin de maintenir l'équilibre de l'INR, les aliments les plus riches en vitamine K (essentiellement les feuilles de légumes verts) doivent être consommés sans excès et de manière régulière [18][19].

Tableau 9 : Teneur des aliments en vitamine K [18]

| Teneur en vitamine K (µg/100g) | Végétaux | Produits laitiers | Viandes – poissons | Céréales et dérivés | Corps gras | Produits sucrés |
|--------------------------------|--|---|---|--|--|-------------------|
| 100 – 1000 | Thym , persil , pissenlit , basilic , épinard, bette , cresson , ciboulette , endive , brocolis , choux fleur, laitue | | | | | |
| 10 – 100 | Chou rouge et blanc , céleri, asperge , pruneau, petit pois , poireau, asperge , kiwi, haricot vert, soja, cannelle, câpre, pomme de terre, rhubarbe, mure, myrtille, figue, carotte, avocat grenade, potiron, cornichon, fraise | | | Farine de blé | Huile d'olive , de colza, de noix, de sésame, beurre, mayonnaise | Miel |
| 1 – 10 | Framboise, poivron vert, concombre(pulpe), courgette, abricot, tomate, aubergine , fève, pêche, melon | Fromage à pâte cuite ,camembert fromage blanc | Veau, poulet, (avec peau), foie, abats, dinde, canard, poissons en conserve (thon, anchois,...) | Pain complet , céréales de petit déjeuner, farine de sarrasin, riz | Huile de tournesol, de maïs, de palme, margarine | Chocolat, ketchup |

2.7.2 Alcool et tabac

L'intoxication tabagique et/ou alcoolique chronique ont un effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P450 et diminuent donc l'activité anticoagulante des AVK [20][21].

A l'inverse, le jeûne et l'intoxication alcoolique aiguë potentialisent l'effet des AVK.

2.7.3 Phytothérapie et compléments alimentaires

Outre le millepertuis, puissant inducteur enzymatique qui est formellement contre-indiqué en association avec les AVK, il existe de nombreuses autres plantes qui interagissent dans une moindre mesure avec ce traitement. C'est le cas du ginseng, du cranberry, du ginkgo biloba (Tanakan®), du serenoa repens (Permixon®), et de certains compléments

alimentaires à base d'oméga 3, qui ont été responsables de surdosage en AVK [21][22].
D'une manière générale, il est préférable de ne pas utiliser une phytothérapie au cours d'un traitement par AVK.

2.8 Contre-indications

2.8.1 Contre-indications absolues

Les AVK sont formellement contre-indiqués dans les situations suivantes [12] :

- Hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés de l'indanedione (Préviscan®) ou aux dérivés coumariniques (Coumadine®, Sintrom®, Minisintrom®), ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.
- En cas d'allaitement.
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque) pour le Préviscan®.

2.8.2. Contre-indications relatives

Ils sont généralement déconseillés:

- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <20ml/min).
- En cas de risque hémorragique :
 - Lésion organique susceptible de saigner ;
 - Intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale ;
 - Ulcère gastroduodénal récent ou en évolution ;
 - Varices œsophagiennes ;
 - Hypertension artérielle non contrôlée ;
 - Antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique).

Dans ces situations, l'indication d'un traitement anticoagulant doit être rigoureusement réévaluée, au cas par cas, en considérant le rapport bénéfice/risque.

2.8.3 Score HASBLED

Le score HAS BLED permet d'évaluer le risque hémorragique en tenant compte de neuf paramètres cliniques valant un point chacun [23] :

- **HTA** définie par une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 16mmHg.
- **Abnormal renal or liver function** : La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou créatinine plasmatique \geq à 200 $\mu\text{mol/L}$. La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine supérieure à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT supérieures à 3 fois la normale).
- **Stroke** : Antécédent d'accident vasculaire cérébral.
- **Bleed** : Antécédent de saignement ou prédisposition (anémie).
- **Labile INR** : INR Labile.
- **Elderly** : Age supérieur ou égal à 65 ans.
- **Drugs or Alcohol** : Consommation d'alcool ou médicament à risque (AINS, Anti plaquettaires...).

Le score est proportionnel au risque hémorragique. Lorsqu'il est supérieur à 3, on considère que le patient présente un fort risque hémorragique, et dans ce cas, une surveillance plus renforcée sera nécessaire.

Graphique 1 : Risque hémorragique en fonction du score HAS-BLED

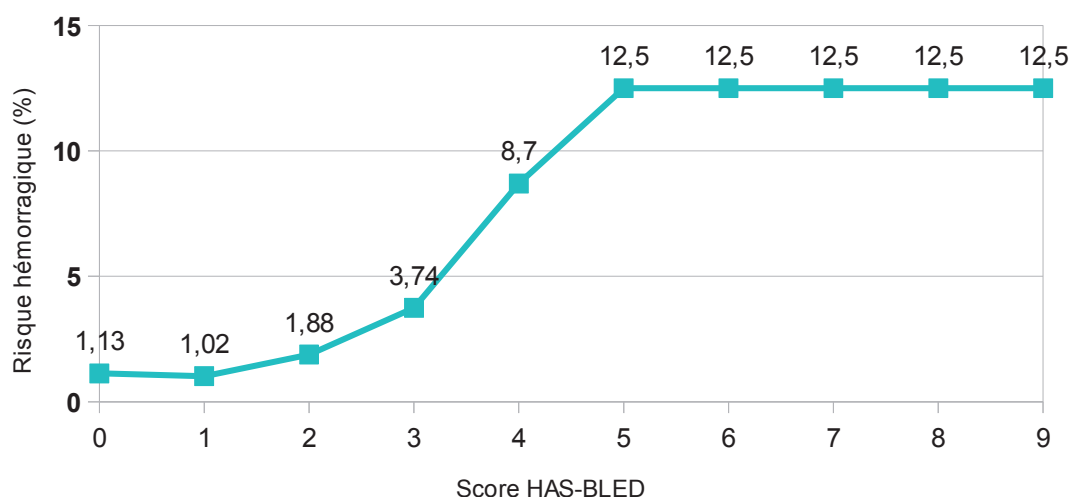


Tableau 10 : Score HASBLED

| | | |
|----------|-----------------------------------|-------|
| H | HTA | 1 |
| A | Insuffisance rénale/ hépatique | 1 à 2 |
| S | AVC | 1 |
| B | Saignement | 1 |
| L | INR labile | 1 |
| E | Age > 65 ans | 1 |
| D | Alcool/médicaments | 1 à 2 |

2.9 Stratégie thérapeutique

2.9.1 Introduction du traitement

La dose initiale est probabiliste, en général, un comprimé de Préviscan®, Coumadine® 5 mg ou Sintrom®.

Il est préférable que la prise ait lieu le soir afin de pouvoir adapter au plus vite le dosage en cas de besoin en fonction de l'INR réalisé dans la journée.

L'adaptation de la dose se fait par pallier.

Chez le patient à risque hémorragique (poids inférieur à 50 kg, sujet âgé, insuffisance hépatique, insuffisance rénale), la dose initiale doit être plus faible (demi dose ou quart de dose).

En raison de son délai d'action prolongé de plusieurs jours, le traitement par AVK est parfois introduit en relais d'une héparinothérapie. Elle est alors maintenue jusqu'à ce que l'INR se trouve en zone thérapeutique sur deux prélèvements consécutifs.

2.9.2 Surveillance biologique

Avant initialisation du traitement, il est recommandé de faire un contrôle de l'INR afin de détecter d'éventuels troubles de la coagulation et de pouvoir ainsi adapter au mieux la posologie initiale.

Le premier contrôle doit s'effectuer après la troisième prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du quatrième jour) : un INR supérieur à deux annonce un surdosage à l'équilibre (hypersensibilité individuelle) et doit faire réduire la posologie.

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas, entre trois et six jours après le premier contrôle).

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués une à deux fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal d'un mois. L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.

Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait trois jours après une modification de dose ; les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation (une à deux fois par semaine).

2.9.3 Conduite à tenir en cas de surdosage

2.9.3.1 Surdosage asymptomatique

L'adaptation du traitement doit se faire de manière progressive afin d'éviter les accidents thrombotiques.

La conduite à tenir prend en compte les facteurs de risques liés au patient (antécédent hémorragique, risque de chute, âge avancé, comorbidité,...), l'INR cible et le taux de l'INR mesuré. Si le contexte le permet, il faut privilégier la prise en charge ambulatoire.

Elle est résumée dans le tableau ci-dessous (recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2008) [24].

Tableau 11 : Conduite à tenir en cas de surdosage

| INR mesuré | INR cible | |
|---------------------------|---|---|
| | [2-3] | [2,5-3,5] ou [3-4,5] |
| INR < 4 | <ul style="list-style-type: none">- Diminution de la posologie- Pas de saut de prise- Pas de vitamine K | |
| 4 < INR < 6 | <ul style="list-style-type: none">- Diminution de la posologie- Saut d'une prise- Pas de vitamine K | <ul style="list-style-type: none">- Diminution de la posologie- Pas de saut de prise- Pas de vitamine K |
| 6 < INR < 10 | <ul style="list-style-type: none">- Arrêt du traitement- Vitamine K : 1 à 2 mg PO | <ul style="list-style-type: none">- Diminution de la dose- Saut d'une prise- Avis spécialisé pour discuter la prise de vitamine K : 1 à 2 mg PO |
| INR > 10 | <ul style="list-style-type: none">- Arrêt du traitement- Vitamine K : 5 mg PO | <ul style="list-style-type: none">- Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation |

2.9.3.2 Surdosage symptomatique

■ Hémorragies graves

Les critères de gravités sont définis par :

- L'abondance du saignement et le retentissement hémodynamique.
- La localisation pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel.
- L'absence de contrôle par les moyens usuels.
- La nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.

En présence de ces critères, l'INR doit être réalisé en urgence et la prise en charge est hospitalière.

Elle repose sur l'administration de 10 mg de vitamine K de préférence par voie orale et de concentré de complexe prothrombinique (CCP) par voie intraveineuse lente sans attendre les résultats de l'INR.

Parallèlement, la cause du saignement doit être traitée et l'état hémodynamique maintenu (remplissage vasculaire, transfusion de culots globulaires,...).

Il est recommandé de mesurer un nouvel INR à 30 minutes, s'il reste supérieur à 1,5, un complément de dose de CCP sera administré et l'INR suivant sera prélevé entre la sixième et huitième heure, puis toutes les vingt-quatre heures.

La vitamine K peut être administrée toutes les douze heures.

La réintroduction du traitement par AVK sera effectuée en milieu hospitalier, en fonction du risque de récurrence hémorragique et de l'indication initiale du traitement anticoagulant, sous couvert d'une héparinothérapie.

■ Hémorragies non graves

Il faut rechercher et traiter la cause du saignement.

Pour l'adaptation du traitement anticoagulant, la conduite à tenir est celle du surdosage asymptomatique.

■ Traumatisme crânien

Un traumatisme crânien dans le cadre d'un surdosage en AVK impose l'hospitalisation pour surveillance pendant au moins vingt-quatre heures.

En présence de signes neurologiques, un scanner cérébral est réalisé en urgence. Si le patient est asymptomatique l'imagerie est différée de quatre à six heures.

Dans tous les cas, il faut toujours rechercher la cause du surdosage.

L'INR doit être contrôlé le lendemain, s'il reste supra-thérapeutique, les mesures sont reconduites jusqu'à sa normalisation.

2.9.4. Conduite à tenir en cas de geste invasif ou chirurgie

2.9.4.1. Actes programmés à faible risque hémorragique

L'INR doit alors être contrôlé la veille de la chirurgie et se situer entre 2 et 3, et le contexte médical doit être favorable (absence de comorbidité notamment infectieuse ou de prise médicamenteuse susceptible d'interférer sur l'hémostase).

Dans ces conditions, le traitement par AVK n'est pas interrompu.

Les actes concernés sont :

- Chirurgie cutanée.
- Chirurgie de la cataracte.
- Certains actes de rhumatologie (Infiltrations périarticulaires, ponction-infiltration simple des articulations périphériques hors coxo-fémorales, infiltration canalaire superficielle) [24].
- Certains actes de chirurgie bucco-dentaire (la plupart, sous réserve de la présence d'un plateau technique adapté à proximité, sauf greffe gingivale et anesthésie du nerf alvéolaire inférieur) [25].
- Certains actes d'endoscopie digestive (gastroscopie par voie buccale, écho endoscopie diagnostique, CPRE diagnostique ou thérapeutique sans sphinctérotomie, entéroscopie, rectosigmoidoscopie et coloscopie sans polypectomie, réalisation de biopsie) [26].

2.9.4.2 Actes programmés nécessitant l'arrêt des AVK

Pour tous les actes non mentionnés ci-dessus, l'arrêt des AVK s'impose.

L'INR doit être inférieur à 1.5 (1.2 pour les actes de neurochirurgie).

Lorsque le traitement est indiqué dans le cadre d'une ACFA en l'absence d'antécédent embolique, ou d'une maladie thrombo-embolique veineuse à risque modéré, il n'est pas nécessaire d'effectuer un relais préopératoire par héparine.

Dans les autres cas (valves mécaniques, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire dans les trois mois, ACFA compliquée d'embolie), il est nécessaire d'effectuer un relais préopératoire par héparine à dose curative.

Les modalités du relais sont les suivantes :

→ Mesurer l'INR sept à dix jours avant l'intervention.

Si l'INR est en zone thérapeutique, arrêt des AVK quatre à cinq jours avant l'intervention et introduction des héparines à dose curative :

- 48 heures après la dernière prise de fluindione ou de warfarine.
- 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol.

Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour adapter les modalités du relais.

→ Mesurer l'INR la veille de l'intervention.

Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention reçoivent 5 mg de vitamine K per os. Un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

→ Il est préférable que les interventions aient lieu le matin.

→ L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

- Héparines non fractionnées intraveineuse à la seringue électrique : arrêt quatre à six heures avant la chirurgie.
- Héparines non fractionnées sous-cutanée : arrêt huit à douze heures avant la chirurgie.
- Héparines de bas poids moléculaire : dernière dose vingt-quatre heures avant l'intervention.

Les AVK sont repris 24 à 48 heures après la chirurgie.

2.9.4.3. Actes non programmés

Il est recommandé de mesurer l'INR à l'admission du patient et d'administrer 5 mg de vitamine K. Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif : INR inférieur à 1,5 ou 1,2 si neurochirurgie) par la seule vitamine K, il est possible d'administrer du CCP puis de contrôler l'INR avant l'intervention. Un nouveau contrôle de l'INR est réalisé six à huit heures après l'intervention et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés.

2.10. Iatrogénie

2.10.1. Risque hémorragique

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) affirme que le temps passé dans la fourchette thérapeutique pour l'INR ne dépasse pas 65% [20].

D'après les enquêtes ENEIS 1 et 2 (Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins), les AVK représentent la première cause d'accidents iatrogènes (37% en 2004, 31% en 2009), conséquences d'erreur de suivi ou d'administration dans 30% des cas [27].

Selon l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques) menée en 2007, les AVK sont à l'origine d'environ 17300 hospitalisations soit 12,3% des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux grave (hémorragie intra-crânienne, intra-abdominale, hématome intra-articulaire ou du psoas) [28].

A l'échelle haut-normande, on estime que les AVK sont responsables de 735 hospitalisations et 120 décès chaque année [29].

2.10.2. Risque non hémorragique

De très rares cas de nécrose cutanée localisée ont été rapportés. Il est possible qu'ils soient en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son co-facteur (la protéine S), ou lié à une réintroduction trop précoce après la survenue d'une thrombopénie immuno-allergique à l'héparine.

La warfarine et l'acénocoumarol peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles après arrêt du traitement. De très rares cas de vascularite et d'atteinte hépatique ont également été décrits.

Les dérivés de l'indanedione peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- Œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire.
- Cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire.
- Insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique.
- Augmentation des transaminases hépatiques, phosphatases alcalines voire hépatite avérée.
- Dyspnée témoignant d'une pneumopathie interstitielle (rare).
- Vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite (rare).
- Eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse, fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité.

Ces manifestations immuno-allergiques non dose-dépendantes sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. L'arrêt du traitement s'impose. Il est en règle suivi d'une guérison sans séquelles. Mais la ré-administration d'un dérivé de l'indanedione est contre-indiquée en raison du risque de réaction croisée.

PARTIE III

Les différents modèles de prise en charge du patient sous anticoagulants en France et à l'étranger

3.1. En France

3.1.1. Modèle classique

Le suivi du patient est principalement assuré par le médecin traitant qui assure à la fois l'adaptation posologique du traitement en fonction de l'INR (réalisé en laboratoire de ville) et fournit l'information nécessaire au patient pour la bonne utilisation de son traitement lors des consultations.

Les pharmaciens, infirmiers libéraux et biologistes sont aussi impliqués à différents degrés dans la prise en charge.

Cependant, devant la fréquence et la gravité des incidents d'origine iatrogène liés aux anticoagulants oraux, d'autres manières de suivi ont été proposées et expérimentées selon des modèles existants à l'étranger.

Ces dispositifs reposent notamment sur une approche éducative, parfois négligée en pratique. Les médecins généralistes interrogés dans l'étude ISAM (International Study of Anticoagulant Management) affirment par exemple que le temps passé pour apporter l'information au patient sur son traitement est en moyenne de treize minutes à l'initiation et de six minutes lors des renouvellements [30].

Une étude menée par l'AFSSAPS en 2003 avait permis de conclure que les connaissances des patients sous AVK vis à vis de leur traitement étaient insuffisantes. Parmi les 673 patients interrogés, 96% connaissaient la nécessité d'un suivi biologique régulier. Le risque de surdosage était connu pour 65% d'entre eux, mais seulement 12,5% avaient cité la totalité des signes cliniques de surdosage. Seulement 62% savaient qu'il ne devaient pas consommer d'AINS. En dehors du chou cité par 60% des patients, les aliments susceptibles d'interagir avec le traitement étaient mal connus [31].

Pourtant, il semblerait que l'éducation thérapeutique soit la clé d'une meilleure maîtrise de l'équilibre thérapeutique.

En effet, une étude a démontré par exemple que le simple fait de distribuer un questionnaire d'évaluation des connaissances sur le traitement anticoagulant permet d'améliorer la stabilité des INR à trois mois chez des personnes dont les INR sont mal

équilibrés [32].

De même, adresser un questionnaire, une brochure ou dispenser un cours collectif aux patients permet d'améliorer la stabilité des INR à court terme [33].

Ces résultats doivent être nuancés, d'autres études ne sont pas si concluantes : c'est le cas d'une méta analyse publiée en juin 2013 réalisée à partir de huit essais totalisant 1215 patients en fibrillation auriculaire ; elle montre que les interventions éducatives et comportementales n'augmentent pas significativement le temps passé en zone thérapeutique [34].

3.1.2. Les Cliniques des Anticoagulants (CAC)

3.1.2.1. Historique

La première CAC a été fondée en 1949 aux pays bas.

En France c'est à Toulouse que ce type de structure a été créé pour la première fois en 1998 [35]. Actuellement, environ 300 patients y sont suivis.

Depuis les années 2000, plusieurs CAC ont émergé dans différentes villes de France. C'est le cas à Dôle, Lille, Strasbourg, St Etienne, Brest, et Limoges [19].

Ces structures sont pour la plupart dépendantes de l'hôpital.

Leur mission est double : D'une part, l'aide à la détermination de la posologie du traitement en fonction de l'INR et d'autre part, l'éducation du patient.

3.1.2.2. Fonctionnement : L'exemple de Toulouse

La CAC de Toulouse fonctionne grâce à la collaboration du service de médecine vasculaire avec le laboratoire d'hématologie biologique du centre hospitalo-universitaire régional.

L'équipe est composée d'une infirmière formée en éducation thérapeutique, une secrétaire, un médecin senior à mi-temps, un interne en pharmacie ou biologie.

Une permanence téléphonique est en place via le service d'astreinte « SOS phlébites ».

Lors de l'instauration d'un traitement par AVK, la proposition de suivi par la CAC est faite au médecin traitant et au malade. Elle comporte deux volets:

- L'adaptation de posologie AVK: le résultat de l'INR réalisé dans le laboratoire de ville

est faxé par le laboratoire à la CAC ; celle-ci à l'aide du logiciel DAWN A.C et d'un médecin adapte si besoin la posologie ; la CAC contacte le médecin traitant pour lui proposer cette posologie ; le médecin contacte son malade pour la prescription qu'il pense être la mieux ajustée.

- L'éducation thérapeutique : Les malades sont formés à la gestion de leur traitement grâce à une approche globale centrée sur l'individu. La finalité est de rendre le malade acteur grâce au partage des connaissances et des compétences avec les soignants. Il doit parvenir à intégrer la maladie et son traitement dans sa vie et à obtenir une qualité de vie acceptable pour lui. Deux modes de prise en charge sont réalisés successivement :

- **L'entretien individuel** d'éducation a lieu entre le malade et une infirmière (parfois binôme médecin–infirmière). D'une durée de 45 minutes, il a pour but d'évaluer la connaissance du malade dans sa globalité, ses interrogations, et ses attentes. Cinq dimensions sont abordées : cognitive (connaissance de la maladie, du traitement), biologique (pathologie, antécédents), socioprofessionnelle (profession, loisirs), psychoaffective (stade d'acceptation de la maladie), projective (projets source de motivation). Ces informations sont consignées dans un dossier, un diagnostic éducatif est établi ; des objectifs thérapeutiques sont fixés avec établissement d'un contrat de soins avec le malade. Ensuite sont abordés, le rapport du malade avec le médicament, la conduite à tenir dans certaines situations. La visualisation des comprimés, de leur emballage, les calculs de posologie sont discutés. Enfin, un livret d'information, une carte et un carnet de surveillance AVK sont remis et analysés. Le malade est ainsi connu au plan de sa situation vis-à-vis de son traitement, des points faibles qui font l'objet d'objectifs thérapeutiques fixés en commun.

- **La séance éducative de groupe** peut associer cinq à sept malades, ceux-ci pouvant être accompagnés. Elle a pour objectif de faire un nouveau point quant à la prise en charge du traitement AVK pour favoriser la dynamique du groupe.

Elle se déroule dans le cadre d'une hospitalisation de jour selon le programme suivant : accueil et prélèvement sanguin (si nécessaire), présentation des intervenants et de tous les participants en ménageant un espace d'expression pour les malades, présentation médicale des pathologies justifiant le traitement anticoagulant ainsi que du traitement AVK (interactivité, situations vécues), discussion quant à la gestion du traitement en routine, présentation de projets individuels dans le cadre du thème « Ma vie avec le traitement anticoagulant » et comment améliorer telle situation précise et concrète, atelier de gestion du traitement (adaptation de posologie, présentation des comprimés et réalisation concrète

d'une nouvelle posologie), synthèse des discussions.

3.1.2.3 Évaluation

Une étude menée aux Texas en 1998 montre que l'INR des patients suivis en CAC est plus souvent dans la zone thérapeutique (40% versus 37%), moins souvent supérieur à 5 (3,5% versus 9,8%), et que la réduction des complications avait pour conséquence une diminution des coûts de santé s'élevant à 160 000 dollars par année pour cent patients [36].

L'étude ISAM [30] menée en 2006 avait pour but d'évaluer la qualité de prise en charge du patient sous anticoagulants dans différents pays du monde. Ainsi, en Italie et en Espagne, pays où le suivi en CAC est répandu, les pourcentages du temps passé en zone thérapeutique sont respectivement 69,5% et 64,9%. Aux États-Unis, Canada, et France, ils sont de 58,1%, 62,8% et 59,1%.

En 2006, une étude française non publiée portant sur 1005 patients n'avait pas pu permettre de prouver la supériorité du suivi en CAC par rapport au suivi classique par le médecin traitant.

Une nouvelle étude était publiée en 2013. Elle portait sur 2385 patients suivis entre 2009 et 2011 dans une des cinq structures spécialisées (CAC de Dôle, Beaujon, Toulouse, CSCTA de Rouen, Hôtel Dieu) ou par le réseau Toulouse ("Clinique virtuelle", gérée par trois médecins généralistes qui se chargeaient de mener des séances d'éducation thérapeutique et d'ajuster la posologie à l'aide d'un logiciel "AVK Manager", utilisé aussi par les cliniques) [37].

Ainsi, le temps passé en zone thérapeutique se situait aux alentours de 70%, contre 60% en moyenne avec un suivi classique [38][30].

Il est important de souligner que le réseau de médecins généralistes avait des résultats similaires aux autres structures.

3.1.3 Une initiative haut-normande: le Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants (CSCTA)

Il a été fondé en 2002 à l'initiative de l'Association des Biologistes de Haute Normandie, de l'Union Régionale des Médecins Libéraux de Haute-Normandie et du

Centre Hospitalier Universitaire de Rouen (en partenariat avec la Médecine Interne et le service d'Hémostase).

L'activité initialement limitée à l'agglomération rouennaise de 2002 à 2005 a été étendue en 2006 à la Haute-Normandie grâce au fonds d'aide à la qualité des soins de ville (FAQSV) de Haute-Normandie et depuis janvier 2008 relayé par le fonds d'intervention et de conseils pour la qualité des soins (FICQS) [39].

3.1.3.1. Fonctionnement

L'équipe est constituée de médecins libéraux et hospitaliers, biologistes, infirmières, et pharmaciens.

Elle assure d'une part l'aide à la détermination de la posologie du traitement anticoagulant grâce à un logiciel "AVK manager" effectuant une proposition validée ensuite par l'un des quatre médecins référents. D'autre part, elle propose la réalisation de séances d'éducation thérapeutique.

3.1.3.2. Procédure d'inclusion

A l'occasion d'un prélèvement sanguin pour la mesure de l'INR, les biologistes remettent un dossier d'inclusion à leurs patients sous AVK. Lorsque le traitement est introduit à l'hôpital, la fiche est remise lors du séjour.

Les patients décident ensuite ou non d'adresser la fiche à leur médecin traitant.

Une fois la fiche d'inclusion complétée par le médecin généraliste, elle est envoyée au CSCTA. Dès réception de la fiche, le CSCTA envoie au patient un dossier contenant quelques fiches de suivi médical, des étiquettes personnalisées, un courrier explicatif, et une carte « Patient sous AVK ».

Le jour du prélèvement de l'INR, le laboratoire faxe au médecin traitant et au CSCTA, l'INR et la fiche de suivi médical du patient.

Le CSCTA faxe à son tour, sa proposition de posologie et la date du prochain INR, au médecin traitant et au laboratoire qui le désire.

3.1.3.3. Évaluation

En 2007, sur une cohorte de 530 patients suivis au CSCTA, on retrouve un temps passé en zone thérapeutique de 70 % [37][40], contre 46% avec un suivi habituel selon l'AFSSAPS en 2000 [42] et 59,3% selon l'étude ISAM (2006) [30].

De plus, le taux de complications hémorragiques était plus faible : 1,3 hémorragie sévère pour cent patients-années (versus 4 à 5 dans les données de la littérature) [36][43]. Il en était de même pour le taux de récurrence thrombotique à 0,75 pour cent patients-année (versus 5 à 10) [40].

Ainsi, 27 hospitalisations avaient été évitées.

Sur un plan économique, en extrapolant les données à la population haut-normande, le suivi en CSCTA permettrait une réduction des coûts de santé estimé à 69000 euros par an [41].

Actuellement, 1400 patients et 330 médecins généralistes sont inclus dans la base de donnée du CSCTA [39].

3.1.4 Autosurveillance

3.1.4.1. Définition

Elle regroupe à la fois l'**automesure** (le patient effectue lui-même son prélèvement et communique son résultat à un professionnel de santé qui adapte le traitement selon l'INR) et l'**autocontrôle** (le patient assure en plus l'ajustement thérapeutique).

Les dispositifs d'automesure de l'INR sont des lecteurs qui permettent d'afficher en quelques minutes la valeur de l'INR du patient, à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt qui est appliquée sur une bandelette puis insérée dans le lecteur.

En France, deux appareils sont commercialisés : le CoaguChek XS® et l'INRatio®.

Actuellement, seul le CoaguChek XS® est pris en charge par l'Assurance Maladie.

3.1.4.2. Évaluation

Pour étudier la fiabilité de l'appareil, plusieurs études ont été menées. Parmi elles, une étude suisse de 2007 regroupant 242 patients qui retrouve un coefficient de corrélation

entre les valeurs du laboratoire et celles de l'appareil de 0,85 [44].

Une autre étude menée en 2011 retrouvait une meilleure efficacité du Coaguchek XS® par rapport à sa version antérieure, le Coaguchek S® (0,897 versus 0,871) [45].

Un essai randomisé a été mené en 2000 aux États-Unis sur 325 patients de plus de 65 ans. Une partie des patients était formée à l'automesure et bénéficiait d'un programme d'éducation thérapeutique (à la suite d'une première séance de trente minutes à une heure, le patient était vu quotidiennement durant son hospitalisation et une visite était effectuée dans les trois jours qui suivaient son retour à domicile). Le groupe qui avait bénéficié du programme d'éducation thérapeutique avait moins de complications hémorragiques à six mois par rapport au groupe témoin suivi par le médecin généraliste (6% versus 12%). Néanmoins les résultats montrent que l'effet du travail mené s'estompe après six mois, le taux d'hémorragie majeure étant identique à celui du groupe témoin [46].

L'étude américaine "The Home INR Study", publiée en 2014, portant sur 787 patients, démontrait que les patients dont le temps passé en zone thérapeutique était inférieur à 50% étaient plus nombreux dans le groupe suivi en CAC par rapport au groupe formé à l'automesure. Le temps passé en zone thérapeutique était d'autant plus élevé que les contrôles étaient fréquents [47].

3.1.4.3. Utilisation en France

Depuis 2007, le CoaguCheck XS® est pris en charge par l'assurance maladie chez l'enfant sous AVK au long cours, ce qui concerne 500 à 1000 enfants en France. En effet, pour cette population particulière, plusieurs raisons ont poussé la Société Française de Cardiologie à effectuer cette requête : la variabilité des doses interindividuelles, les nombreuses causes d'interférences (alimentation, infections), la difficulté d'effectuer les prélèvements, et l'assurance d'un suivi médical rapproché.

Ainsi, en 2008, la HAS a étudié l'intérêt de l'extension de la prise en charge à la population adulte sous AVK. Elle a conclu à un bénéfice de l'automesure (augmentation du temps passé en zone thérapeutique, diminution des complications hémorragiques et thrombo-

emboliques), sous réserve d'une mesure hebdomadaire, d'un suivi médical rigoureux, et d'une formation adéquate du patient.

Cependant, en raison d'un coût jugé trop élevé, elle n'a pas retenu l'indication à un remboursement de l'appareil [48].

3.1.5 Le programme Educ'AVK et le réseau GRANTED

3.1.5.1. Le programme Educ'AVK

Fondé en 2004 par l'équipe du CHU de Grenoble, le programme Educ'AVK était destiné aux patients hospitalisés pour maladie thrombo-embolique veineuse et pour lesquels un traitement par AVK était introduit pour une durée comprise entre trois et six mois.

La séance d'éducation thérapeutique était dispensée pendant trente à quarante-cinq minutes par un pharmacien hospitalier spécialement formé. Elle comportait plusieurs volets : le diagnostic éducatif (dimension cognitive, socio-professionnelle, psychologique), les connaissances du traitement (but du traitement, contrôle biologique, interactions médicamenteuses et alimentaires) et la conduite à tenir en cas de situations particulières. Un carnet de suivi était remis à la fin de la séance [49].

Ce programme a fait l'objet d'une étude pilote en 2004 permettant d'évaluer son efficacité. Elle consistait en l'évaluation des connaissances des patients (critère principal), la stabilité de l'INR et la survenue d'événements hémorragiques (critères secondaires) à trois mois de l'introduction du traitement. 59 patients y étaient inclus (29 dans le groupe "éduqué" et 30 dans le groupe "témoin").

Le groupe des patients éduqués avaient significativement un niveau de connaissance plus élevé à 3 mois.

De même, l'INR était plus stable, et le risque hémorragique moindre [50].

3.1.5.2. Le réseau GRANTED

Compte tenu des résultats encourageants, le programme Educ'AVK a été étendu dans le cadre d'un réseau ville-hôpital : le réseau GRANTED (GRenoble Angiological Network for ThromboEmbolic Disease). Les séances d'éducation thérapeutique sont alors menées à l'hôpital par des pharmaciens ou infirmiers formés, ou en ville, par des médecins vasculaires libéraux.

L'étude prospective, randomisée et multicentrique qui en découle portait sur 302 patients (160 dans le groupe expérimental et 142 dans le groupe témoin). Elle retrouvait des résultats similaires à la précédente : niveau de connaissance plus élevé chez le groupe éduqué, un risque de complication hémorragique ou récurrence embolique diminué (3,1% versus 10,6% dans le groupe témoin).

En revanche, on n'observait pas de différence significative pour les compétences d'ordre comportemental (décision et anticipation dans une situation à risque) ni en terme de satisfaction globale du patient [51].

Enfin, dans un troisième temps, une étude rétrospective portant sur 97 patients du réseau tirés au sort a été effectuée. Le taux de complications hémorragiques et thrombo-emboliques combiné était de 4,1% [52].

3.2. A l'étranger

La gestion des traitements anticoagulants est variable d'un pays à l'autre.

En Espagne, au Royaume-Uni et en Italie, le suivi et les prélèvements des INR est réalisé principalement en structures spécialisées type CAC (respectivement 90%, 80% et 75%).

Aux Pays-Bas, pays précurseur des CAC, la prise en charge est y est assurée exclusivement.

L'Allemagne fait figure d'exception en ayant largement développé l'automesure effectuée par le médecin généraliste dans la majorité des cas, et dans une moindre mesure au sein de CAC.

Outre Atlantique, tout comme en France, les médecins généralistes prennent une place prépondérante (95% au Canada et 75% aux États-Unis).

La molécule la plus employée est la warfarine dans la plupart des pays sauf en France où l'on utilise la fluindione, en Allemagne le phenprocoumon et aux Pays-Bas l'acénocoumarol [30][53].

3.3. La nouvelle convention pharmaceutique : l'implication du pharmacien dans l'accompagnement du patient sous AVK

Devant l'importance de la iatrogénie liée aux anticoagulants et dans le cadre des nouvelles missions du pharmaciens fixées par la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST), les autorités sanitaires ont décidé d'impliquer d'avantage le pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient sous AVK.

Les partenaires conventionnels sont partis du principe que «le bon usage du médicament est favorisé par la précision et la pertinences des informations et des recommandations qui sont dispensées aux malades» (article 10.3).

La convention définit la finalité de l'accompagnement du patient par le pharmacien comme étant « de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement »[54].

Les modalités précises d'application du dispositif sont définies dans l'avenant 1 de la nouvelle convention pharmaceutique signée 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), le 10 janvier 2013 et publiée au Journal officiel le 27 juin 2013 [55].

3.3.1 Procédure d'inclusion

Les patients éligibles sont ceux dont la durée prévisible ou effective du traitement par AVK est supérieure ou égale à six mois.

Ils reçoivent un courrier d'information sur le contenu et les modalités de l'accompagnement en les invitant à solliciter le pharmacien de leur choix pour intégrer ce dispositif.

Le pharmacien peut également proposer aux patients concernés, à l'initiation de leur traitement, d'intégrer le dispositif d'accompagnement.

Pour les patients dont le traitement est en cours, le pharmacien pourra s'assurer auprès d'eux qu'ils ont bien été destinataires du courrier d'information de l'assurance maladie. Si ce n'est pas le cas, ils procéderont à leur information selon les mêmes modalités que celles décrites ci-dessus, relatives aux patients dont le traitement est en initiation.

3.3.2 Modalités pratiques

Après avoir recueilli le consentement éclairé du patient, le pharmacien s'engage à assurer:

- 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 qui lui ont été 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.

Il est précisé que les entretiens doivent se dérouler dans un espace de confidentialité.

Afin d'aiguiller le pharmacien, l'Assurance Maladie met 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, comportant des rappels généraux sur les Anti vitamine K.
- Une fiche de suivi patient 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.

3.3.3 Contenu de l'entretien

Le pharmacien est libre de mener l'entretien de la manière qui lui semble la plus adaptée et la plus efficace pour son patient. Il évalue les connaissances du patient et lui apporte l'information de manière claire et appropriée. Toutefois, il est primordial que la patient soit acteur dans l'entretien, et que la séance soit menée de manière interactive avec le pharmacien.

La fiche de suivi élaborée par l'Assurance Maladie peut servir de trame.

Elle comprend plusieurs volets :

- Tout d'abord, les notions générales sur le patient :
 - Identité, âge, poids

- Habitudes de vie : activités physiques, loisirs, consommation de tabac ou d'alcool.
- Nom et indication de l'AVK, coordonnées du laboratoire réalisant l'INR, détention ou non du carnet de suivi.
- Ensuite, les notions générales sur le traitement :
 - Principes du traitement : rôle, indication, risques, conduite à tenir en cas d'oubli, importance de l'observance et de la surveillance.
 - Surveillance biologique : INR cible, rythme et horaires des contrôles.
 - Signes évoquant un surdosage (incluant les "signes trompeurs" : malaise, asthénie...).
 - Interactions médicamenteuses et notamment les risques de l'automédication.
 - Alimentation.
 - La communication du traitement aux professionnels de santé médicaux et paramédicaux.
- Puis, le recueil des interrogations du patient non abordées.
- Enfin , une synthèse de l'entretien par le pharmacien :
 - Les notions à revoir au prochain entretien.
 - L'éventuelle prise de contact ou orientation vers le prescripteur.

3.3.4 Aspects financiers

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. Le versement a lieu au cours du premier trimestre de l'année $n+1$ à condition qu'au moins deux entretiens aient été menés lors de l'année n . Si l'adhésion a été effectuée au deuxième semestre de l'année n , un seul entretien suffit pour être rémunéré l'année suivante.

Toutefois, lors de la commission paritaire nationale des pharmaciens du 17 septembre 2013, les partenaires conventionnels ont convenu de différer le paiement au début du second semestre 2014 (soit juillet 2014), afin de prendre en compte l'ensemble des entretiens pharmaceutiques réalisés en année $N-1$ même les plus tardifs intervenus en décembre 2013 et de s'assurer de la chronicité du traitement (durée supérieure ou égale à 6 mois). Cette rémunération fut finalement perçue en novembre 2014.

3.3.5 Expérimentations antérieures

Les données de la littérature sont riches en ce qui concerne l'implication du pharmacien dans le domaine des anticoagulants.

Plusieurs modèles ont été expérimentés. Un essai canadien comportant 114 patients a montré que les patients bénéficiant d'une formation à l'autocontrôle par un pharmacien jouissaient d'une meilleure qualité de vie que le groupe témoin bénéficiant d'un suivi classique avec le médecin généraliste [56]. Un autre essai réalisé aux USA a conclu que les patients pratiquant l'auto-mesure et dont l'INR était ajusté par le pharmacien selon un protocole défini à l'avance, présentaient un pourcentage de temps passé en zone thérapeutique significativement supérieur que le groupe témoin [57].

Une autre étude canadienne s'est focalisée sur l'intérêt de la collaboration entre le pharmacien d'officine et le médecin traitant : un protocole standardisé d'ajustement des doses était établi au préalable par des médecins généralistes et des pharmaciens. Le pharmacien récupérait les INR réalisés au laboratoire de ville, ajustait si besoin les posologies en recherchant systématiquement les causes de déséquilibre, et communiquait ces informations au médecin traitant. Le pourcentage de temps passé en zone thérapeutique était alors significativement meilleur [58].

En France, une étude menée à l'hôpital de Villefranche-sur-Saône a permis de souligner l'importance de la collaboration entre les médecins prescripteurs de nouveaux anticoagulants oraux et les pharmaciens hospitaliers. En effet, sur un total de 192 prescriptions en 2013 ces derniers ont du intervenir dans 33% des prescriptions (contre-indications, associations déconseillées, erreur de posologie...) [59].

3.3.6 Premier bilan national à un an et demi

L'Assurance Maladie a publié ses premiers résultats en commission paritaire nationale le 17 décembre 2014 [60].

A cette date, 14 584 officines étaient impliquées dans l'accompagnement du patient sous AVK soit 63%.

153 375 adhésions ont été enregistrées soit 15% des patients éligibles. 161 110 entretiens ont été réalisés.

Une perception positive par les pharmaciens et les patients

Révélant une note de **satisfaction globale de 6,8/10 accordée par les pharmaciens** et de **8,7/10 par les patients**, l'étude réalisée par la société A+A auprès d'un double échantillon de 289 patients adhérents et de 301 pharmaciens ayant fait adhérer au moins un patient au dispositif, permet de dresser un premier bilan globalement positif de cette année d'installation.

Ainsi, pour près de 9 pharmaciens sur 10 (87%), la finalité de ce dispositif, complémentaire aux conseils et aux recommandations du médecin sur la prise du traitement AVK, s'inscrit pleinement dans les missions de conseil et d'accompagnement du pharmacien : les trois quarts d'entre eux estimant que le dispositif permet aux patients d'améliorer leurs connaissances sur leur traitement AVK ; voire même, pour 7 pharmaciens sur 10 (71%), qu'il améliore leurs propres relations avec leurs patients.

Symétriquement, la finalité du dispositif s'avère également bien perçue par les patients adhérents interrogés. En effet, la majorité d'entre eux déclare que ces entretiens les ont aidé à **prendre conscience de l'importance du suivi et de la surveillance des INR** (81%) et à **mieux comprendre leur traitement AVK** (74%).

De plus, le dispositif a permis aux patients interrogés d'être **plus vigilants sur les risques associés à son traitement et les éventuelles complications** pour 73% d'entre eux.

92% des patients adhérents se disent aujourd'hui prêts à poursuivre la démarche.

Également convaincus par le dispositif, **92% des pharmaciens interrogés envisagent de poursuivre les entretiens AVK** et 97% d'entre eux se déclarent prêts à participer à ce type d'accompagnement dans d'autres domaines thérapeutiques.

Des premiers résultats encourageants

On constate, depuis la mise en place du dispositif AVK, que **la part des patients réalisant moins d'un INR par mois a diminué** chez les patients adhérents, comparativement aux non adhérents.

Une étude s'intéressant au retentissement des entretiens AVK sur les hospitalisations liées au AVK devrait être publiée courant 2015.

3.3.7 Focus sur le département de l'Eure

Le département de l'Eure dénombre 151 pharmacies [61] et environ 600 000 habitants [62], dont 1,7% de patients sous AVK d'après les données nationales, ce qui représente par extrapolation environ 10 000 patients éligibles.

Au 1er octobre 2014, d'après les données fournies directement par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de l'Eure, celle-ci avait enregistré au 30/09/2014 un total de 1 452 adhésions (14%), 1582 entretiens réalisés, soit 1.08 entretien par patient et 10 entretiens par pharmacie.

Tableau 12 : Adhésions aux entretiens « AVK » dans l'Eure au 30/09/2014

| Période | Adhésions AVK | Adhésions AVK cumulées |
|----------------|---------------|------------------------|
| 2013-SEPTEMBRE | 132 | 352 |
| 2013-OCTOBRE | 208 | 560 |
| 2013-NOVEMBRE | 230 | 790 |
| 2013-DECEMBRE | 203 | 993 |
| 2014-JANVIER | 80 | 1 073 |
| 2014-FEVRIER | 77 | 1 150 |
| 2014-MARS | 130 | 1 280 |
| 2014-AVRIL | 49 | 1 329 |
| 2014-MAI | 34 | 1 363 |
| 2014-JUIN | 17 | 1 380 |
| 2014-JUILLET | 28 | 1 408 |
| 2014-AOUT | 17 | 1 425 |
| 2014-SEPTEMBRE | 27 | 1 452 |

Graphique 2 : Cumul des adhésions aux entretiens « AVK » dans l'Eure au 30/09/2015

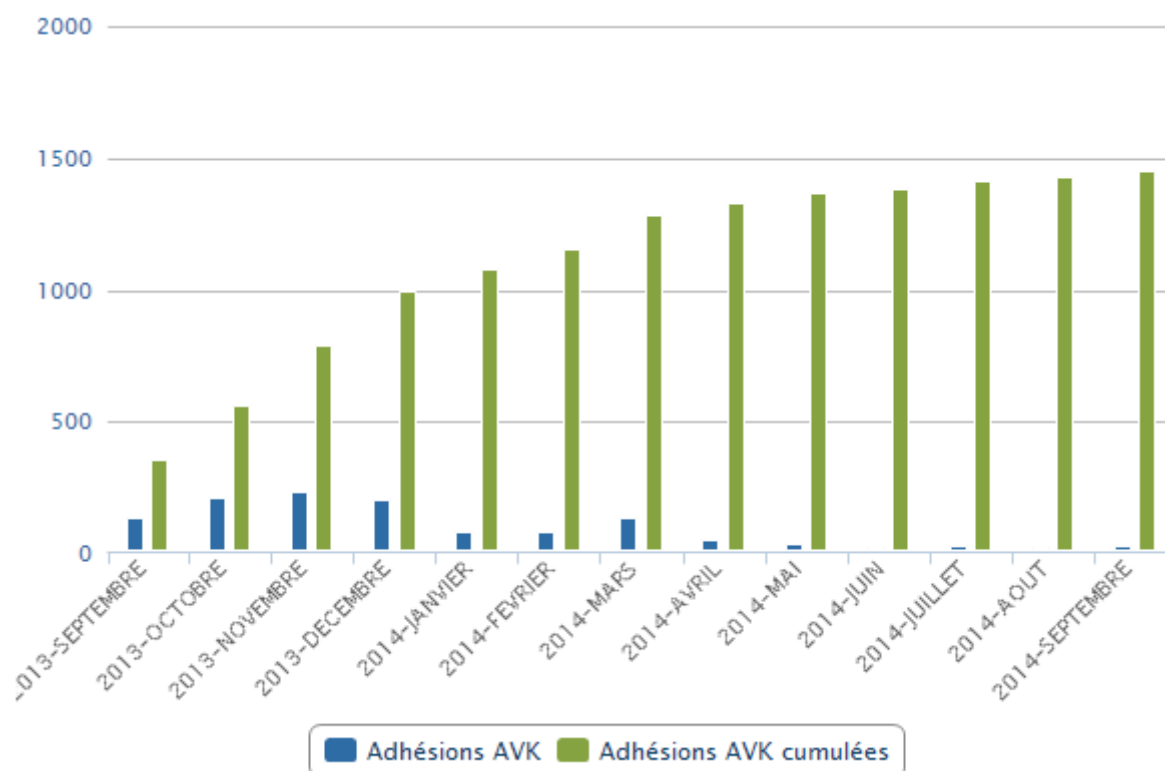
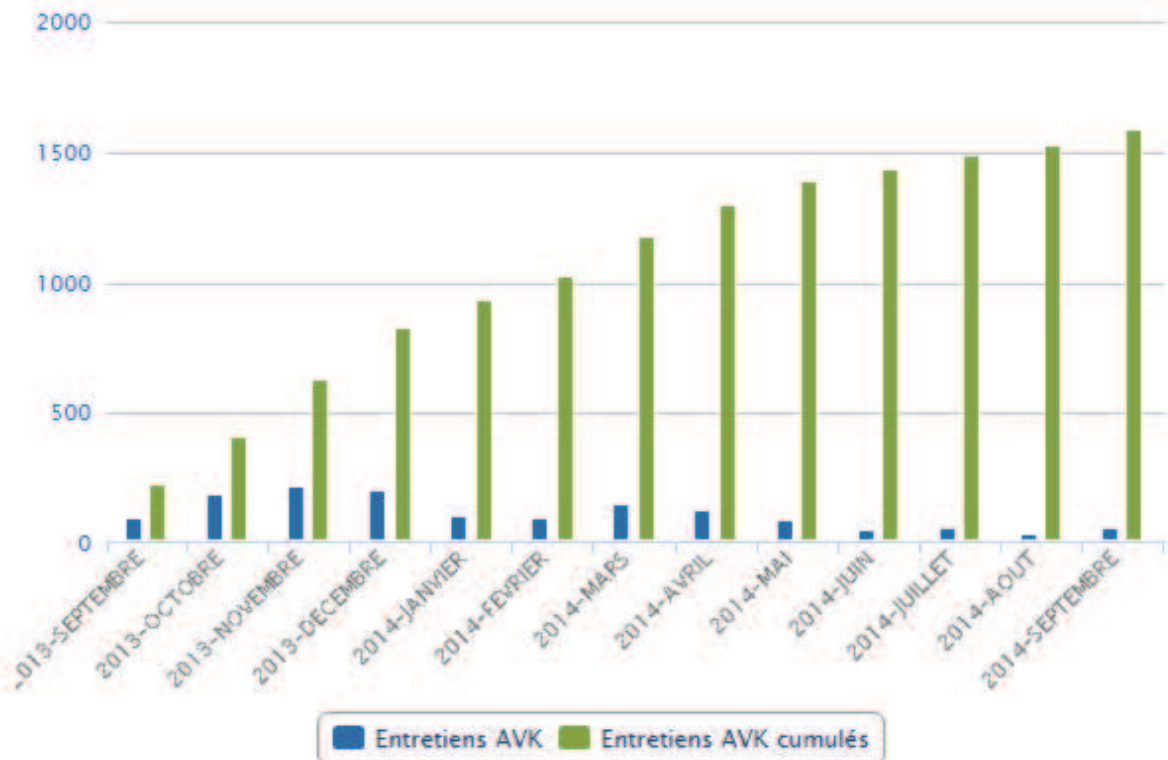


Tableau 13 : Entretiens réalisés dans l'Eure au 30/09/2014

| Période | Entretiens AVK | Entretiens AVK cumulés |
|----------------|----------------|------------------------|
| 2013-SEPTEMBRE | 92 | 222 |
| 2013-OCTOBRE | 183 | 405 |
| 2013-NOVEMBRE | 219 | 624 |
| 2013-DECEMBRE | 204 | 828 |
| 2014-JANVIER | 101 | 929 |
| 2014-FEVRIER | 95 | 1 024 |
| 2014-MARS | 147 | 1 171 |
| 2014-AVRIL | 126 | 1 297 |
| 2014-MAI | 87 | 1 384 |
| 2014-JUIN | 50 | 1 434 |
| 2014-JUILLET | 56 | 1 490 |
| 2014-AOUT | 36 | 1 526 |
| 2014-SEPTEMBRE | 56 | 1 582 |

Graphique 3 : Cumul des entretiens réalisés dans l'Eure au 30/09/2014



PARTIE IV :
Enquête auprès des pharmaciens et des
médecins de l'Eure

4.1. Enquête auprès des pharmaciens

4.1.1. Objectif de l'étude

Il était de définir les modalités d'application de la nouvelle convention pharmaceutique vis à vis des entretiens pharmaceutiques du patient sous AVK au long cours dans le département de l'Eure.

4.1.2. Matériel et méthode

4.1.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, quantitative, effectuée auprès des pharmaciens officinaux de l'Eure via un questionnaire.

Les résultats ont été analysés grâce aux « logiciel Google drive » et « Excel ».

4.1.2.2. Population de l'étude

Les pharmaciens d'officine ont été ciblés grâce à la participation du conseil de l'ordre des pharmaciens de l'Eure et de la branche euroise de la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF).

Ainsi, on peut considérer que tous les pharmaciens (soit 151 officines) ont reçu au moins une fois le questionnaire puisqu'ils sont tous inscrits au conseil de l'Ordre et en grande majorité adhérents au syndicat susnommé.

4.1.2.3. Questionnaire

Le questionnaire a été envoyé par voie électronique via le site «Google drive», en juillet 2014.

Une relance a été effectuée mi-octobre.

Les réponses étaient anonymes.

Il comportait 25 questions dont 16 fermées et 9 ouvertes.

Toutes les questions étaient obligatoires, c'est à dire qu'il fallait impérativement répondre à la question pour passer à la suivante.

Il peut être divisé en 4 thèmes :

- La réalisation des entretiens pharmaceutiques (11 questions).
- Les relations avec les médecins traitants (5 questions).
- La formation des pharmaciens (2 questions).
- L'opinion générale et le sentiment d'efficacité (7 questions).

4.1.3. Résultats

4.1.3.1. Taux de réponse

27 réponses au total ont été reçues soit 18% des officines de l'Eure.

4.1.3.2. Réalisation des entretiens pharmaceutiques

Patientèle concernée par le dispositif

En moyenne, les pharmaciens ont déclaré avoir 49 patients sous AVK fréquentant régulièrement leur officine. Les valeurs se situaient entre 15 et 250 et la médiane était à 50.

Ils ont estimé à 14 en moyenne le nombre de patients engagés dans le dispositif. Les valeurs se situaient entre 2 et 40 et la médiane était à 10.

33,8% des patients sous AVK ont adhéré au dispositif (médiane : 25 %). Pour rappel, d'après les données de la CPAM de l'Eure ce chiffre est d'environ 14%.

Nombre d'entretiens réalisés

Pour la majorité des pharmacies, les patients adhérents avaient bénéficié d'au moins un entretien. Deux réponses dérogeaient à la règle : un des pharmaciens déclarait que sur 40 patients engagés, seulement la moitié avait été reçue en entretien pharmaceutique. Un autre, que tous les patients avaient eu 2 entretiens.

Dans près de 60% des cas, il n'y avait pas eu de deuxième entretien réalisé.

Pour les pharmaciens déclarant avoir réalisé un deuxième entretien, il concernait en général moins de 5 patients par officine.

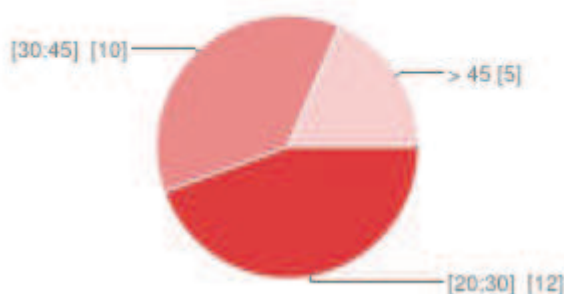
Le deuxième entretien était souvent effectué dans les 4 à 6 mois suivant le premier.

Déroulement des entretiens

•Durée des entretiens

Elle se situait entre 30 et 45 minutes dans 40% des cas et entre 20 et 30 minutes dans les mêmes proportions.

Graphique 4: Durée des entretiens (en minutes)



•Espace de confidentialité utilisé

La moitié des pharmaciens utilisaient leur bureau et l'autre moitié le local d'orthopédie.

Un pharmacien déclarait utiliser le local dédié spécifiquement et un autre, une pièce dédiée à l'utilisation des prothèses mammaires externes.

Les entretiens au domicile du patient étaient proposés par 30% des officines.

•Outils utilisés

Tous les pharmaciens utilisaient des outils pour la réalisation des entretiens.

La plupart (85%) se servaient du carnet de suivi.

Plus des deux tiers s'appuyaient sur les documents fournis par la CPAM (Guide

d'accompagnement et fiche de suivi) et la moitié sur l'ordonnance du patient.

Les autres outils mentionnés étaient les supports papiers élaborés par les laboratoires ou les syndicats, des vidéos, et le pilulier.

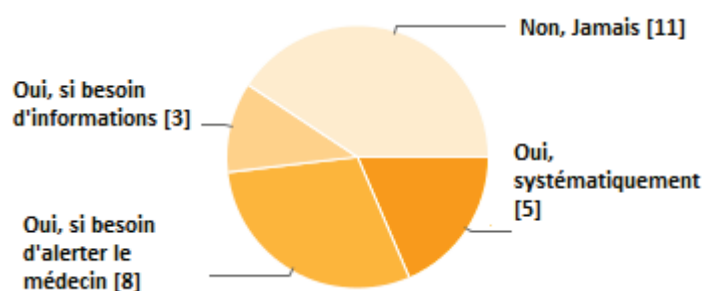
La majorité des pharmacies délivrait des documents à l'issue de l'entretien.

Il s'agissait souvent des carnets de suivi (s'ils n'ont pas été délivrés auparavant) ou de guides de recommandations diététiques.

4.1.3.3. Communication avec le médecin traitant

40% des pharmaciens affirmaient ne jamais communiquer les conclusions de l'entretien au médecin traitant et moins d'un pharmacien sur cinq déclarait le faire systématiquement.

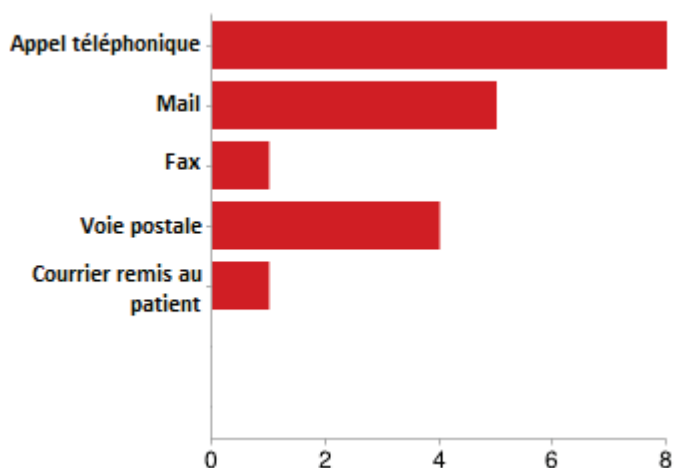
Graphique 5 : Communication avec le médecin traitant



Tous les pharmaciens qui déclaraient informer le médecin traitant le faisaient dans un délai inférieur à 1 mois.

Les moyens de communication les plus utilisés étaient le téléphone, la voie postale et les e-mails.

Diagramme 1 : Moyens de communication avec le médecin traitant



Lorsque l'on a demandé aux pharmaciens d'estimer le niveau d'information des médecins généralistes sur le dispositif, aucun n'a répondu qu'ils le connaissaient parfaitement.

La majorité des pharmaciens interrogés pensait que les médecins généralistes étaient partiellement informés.

Lorsque l'on a interrogé les pharmaciens sur l'opinion des médecins généralistes sur le sujet, la moitié a déclaré qu'ils y étaient plutôt défavorables, l'autre moitié, qu'ils y étaient indifférents. Trois pharmaciens pensaient qu'ils y étaient plutôt favorables.

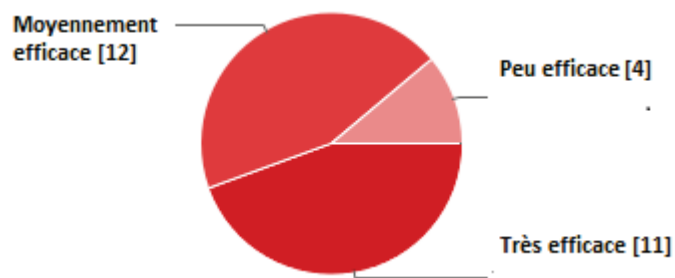
4.1.3.4. Formation des pharmaciens

La totalité des pharmaciens déclarait avoir bénéficié d'une formation complémentaire avant la mise en place des entretiens pharmaceutiques. Pour la grande majorité d'entre eux, celle-ci avait été dispensée par un organisme de formation agréé dans le cadre du développement professionnel continu.

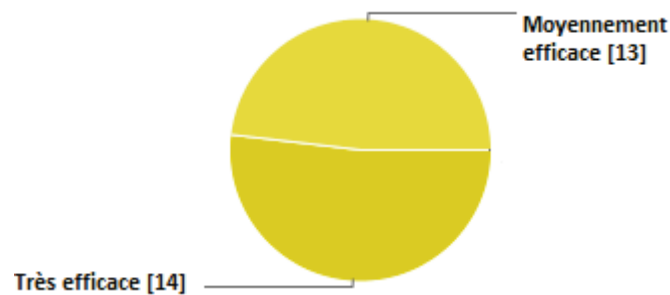
4.1.3.5. Sentiment d'efficacité

Il était plutôt bon en ce qui concerne l'impact des entretiens sur les connaissances du traitement, de ses risques, et des principales interactions médicamenteuses et alimentaires. La moitié des pharmaciens a répondu « très efficace » et l'autre moitié « moyennement efficace ».

Graphique 6 : Impact des entretiens sur les connaissances du traitement et de ses risques selon les pharmaciens

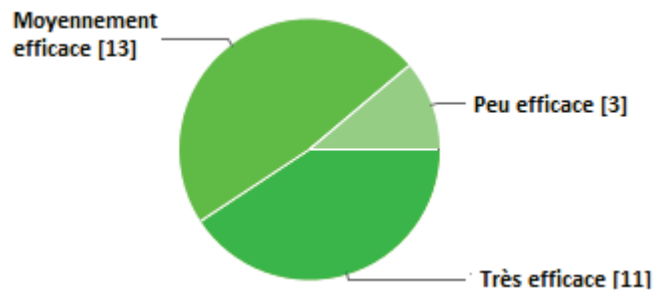


Graphique 7 : Impact des entretiens pharmaceutiques sur les connaissances des principales interactions médicamenteuses et alimentaires selon les pharmaciens



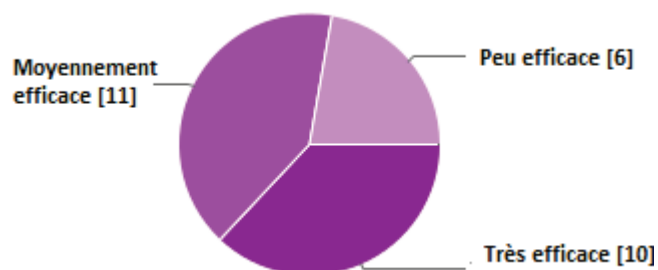
De même, l'observance du traitement était meilleure grâce aux entretiens pharmaceutiques selon les pharmaciens qui ont répondu dans les mêmes proportions.

Graphique 8 : Impact des entretiens pharmaceutiques sur l'observance du traitement selon les pharmaciens

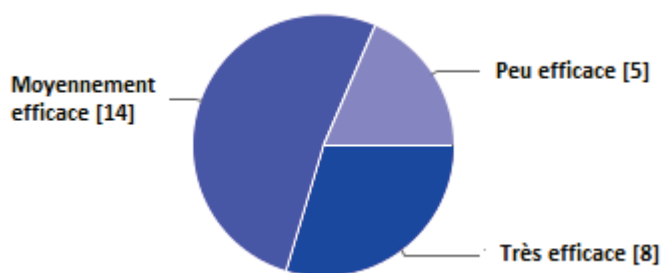


En revanche, les résultats étaient plus nuancés en ce qui concerne l'optimisation du suivi biologique et du temps passé en zone thérapeutique puisque 1 pharmacien sur 5 déclarait se sentir « peu efficace ».

Graphique 9 : Impact des entretiens pharmaceutiques sur l'optimisation du suivi biologique selon les pharmaciens



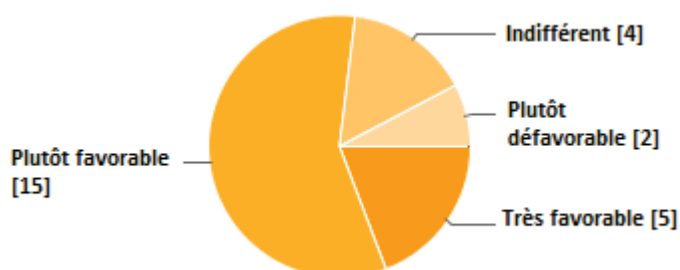
Graphique 10 : Impact des entretiens pharmaceutiques sur le temps passé en zone thérapeutique selon les pharmaciens



4.1.3.6. Opinion générale

Les trois quarts des pharmaciens se disaient favorables voire très favorables à la mise en place des entretiens pharmaceutiques.

Graphique 11 : Opinion générale des pharmaciens sur les entretiens pharmaceutiques



4.1.3.7. Commentaires libres

Les pharmaciens étaient invités en fin de questionnaire à exprimer leurs remarques éventuelles. On a pu observer que certaines idées revenaient de manière récurrente. Il semblait donc intéressant de les mentionner et de les regrouper par thème.

Intérêt du dispositif selon le pharmacien

- Information du patient.

Certains pharmaciens estimaient nécessaire l'amélioration des connaissances du patient sur son traitement : « *beaucoup sont mal informés (voire pas du tout) sur les risques* », « *repartent avec des informations nouvelles et ciblées* ».

- La réduction des risques.

L'objectif étant la réduction de la iatrogénie : « *si les entretiens permettent d'éviter l'accident pour un seul patient, ils en vaudront la peine* ».

Les limites

Cependant, un pharmacien jugeait que ces entretiens étaient surtout utiles à l'initiation d'un traitement : « *les patients habitués connaissent bien leur traitement* ».

Un autre soulignait les patients les moins motivés et donc les plus à risque passaient au travers du dispositif. « *Ces entretiens sont volontaires, nous voyons donc des patients motivés et déjà sensibilisés* ». [...] nous ne voyons pas tous ceux [...] qui font partie des moins observants, les patients à risque sont là ».

D'autre part, certains avaient le sentiment que cette mission était déjà effectuée d'une manière plus officieuse avant l'application de la Convention : « *suivi supplémentaire* », « *superflu* », « *ne fait qu'officialiser ce que nous faisons déjà* », « *Nous n'avons pas attendu la mise en place des entretiens pour effectuer ce travail de façon rigoureuse au comptoir !* » « *C'est ce que je fais toute l'année au comptoir depuis 30 ans pour moi la montagne à accouché d'une souris !* »

Intérêt porté par le patient

Selon certains pharmaciens, la légitimité de leur intervention dans le suivi du patient n'était pas toujours reconnue par ce dernier « *le patient ne reconnaît que très peu le rôle du*

pharmacien par rapport au médecin ou l'infirmière » « peu de gens intéressés ».

Trois d'entre eux suggéraient que les entretiens soient soumis à une prescription médicale afin de « *montrer au patient le rôle et la place du pharmacien dans le suivi de son traitement* ».

Les relations avec les autres professionnels de santé

Les pharmaciens étaient conscients que certains professionnels de santé étaient défavorables à ce dispositif « *leur médecin leur a dit que ça ne servait à rien* », « *mes entretiens ont été anéantis par les infirmières libérales de mon village [...] jeter les courriers de la CPAM en disant aux malades que cela ne servait à rien et qu'elles seules devaient avoir ce rôle* ».

Ils soulignaient tout de même l'intérêt de la coopération avec ces intervenants : « *Nous communiquons régulièrement avec le médecin ou l'infirmière* », « *On se consulte avec le médecin ou l'infirmière si besoin* », « *améliorer la relation médecin/pharmacien* ».

Afin de renforcer la relation médecin/pharmacien et d'anéantir certains préjugés de médecins généralistes vis à vis de ces entretiens, un pharmacien affirmait qu'« *il serait bien d'informer les médecins sur le caractère complémentaire de cette démarche (même s'ils ont fait le nécessaire à l'initiation du traitement, le patient peut avoir oublié ou mal compris certains points !)* »

Les critiques

Les pharmaciens semblant plutôt d'accord sur le fond, les critiques portaient principalement sur la forme : d'une part, la rémunération était jugée « *non cohérente* », « *quel est le médecin qui accepterait de passer 30 minutes avec un patient pour 20€ la séance ?* ».

D'autre part, c'était le mode d'organisation « *trop chronophage* » qui apparaissait non adapté « *passer trente minutes dans un bureau avec un seul patient n'est pas compatible avec la réalité économique d'une officine* ».

4.2 Enquête auprès des médecins généralistes

4.2.1 Objectif de l'étude

Dans le cadre de la nouvelle convention pharmaceutique, la CPAM a pris l'initiative d'impliquer le pharmacien dans le suivi du patient sous AVK, en mettant en place les «entretiens pharmaceutiques».

L'objectif de cette étude était de déterminer si les médecins généralistes, pivots de la prise en charge du patient, étaient informés de la mise en place de ce dispositif, et de connaître leur opinion sur le sujet.

4.2.2 Matériel et méthode

4.2.2.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une enquête d'opinion descriptive, quantitative, effectuée auprès des médecins généralistes de l'Eure via un questionnaire.

4.2.2.2 Population de l'étude

Les coordonnées des médecins généralistes de l'Eure avaient été obtenues à partir d'une mailing-list fournie par le Dr Hazard. Cette liste comportait l'ensemble des maîtres de stage universitaire du département soit 71 adresses, ainsi que cinq adresses supplémentaires correspondant aux adresses de médecins de la maison médicale de Romilly-Sur-Andelle.

Trois adresses mail n'étaient pas valides.

Une réponse avait été reçue stipulant que le destinataire était momentanément injoignable.

Un médecin a répondu n'exerçait plus la médecine générale.

Un médecin a déclaré avoir transmis le questionnaire à l'une des listes de garde des médecins du 27 (réseau EOLE 2).

4.2.2.3 Questionnaire

Le questionnaire avait été envoyé par voie électronique via le site «Google drive», en septembre 2014.

Une relance avait été effectuée début novembre.

Les réponses étaient anonymes.

Il comportait 13 questions fermées et une question ouverte pour les commentaires et suggestions éventuelles.

Toutes les questions fermées étaient obligatoires, c'est à dire qu'il fallait impérativement répondre à la question pour passer à la suivante.

Il peut être divisé en plusieurs thèmes :

- Caractéristiques générales du médecin (4 questions : âge, sexe , type d'exercice et mode d'exercice).
- La connaissance du dispositif (3 questions).
- La patientèle concernée par le dispositif (3 questions).
- La communication par le pharmacien (2 questions).
- L'opinion du médecin (1 question).
- Les remarques et suggestions éventuelles (1 question).

4.2.3 Résultats

4.2.3.1 Taux de réponses

44 réponses ont été reçues entre le 21 septembre et le 16 novembre 2014, soit environ 10% des médecins généralistes du département de l'Eure.

4.2.3.2 Profil des médecins

Sexe

Parmi les médecins répondeurs, les 2/3 des médecins étaient des hommes.

Age

Quasiment la moitié des médecins avait plus de 55 ans (44%).

25% avaient entre 46 et 55 ans.

20% avaient entre 36 et 45 ans.

11% avaient moins de 35 ans.

Type d'exercice

Les ¾ des médecins répondeurs déclaraient exercer en zone rurale.

Mode d'exercice

Les ¾ des médecins pratiquaient leur exercice en cabinet de groupe.

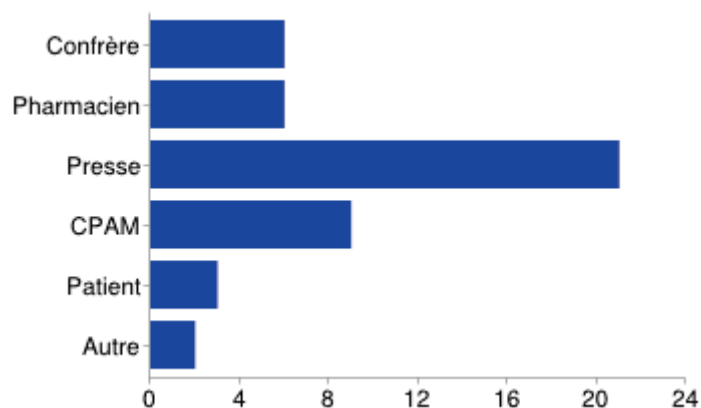
4.2.3.3 Connaissance par les médecins du dispositif

80% des médecins répondeurs avaient été avisés de la possibilité de l'intervention du pharmacien dans la prise en charge du patient sous AVK soit 35 médecins.

22 médecins avaient été informés grâce à la presse, 9 par la CPAM. Les autres avaient reçu l'information par un confrère médecin, un pharmacien, un patient ou un syndicat.

Parmi eux, seulement cinq en connaissaient les modalités exactes.

Diagramme 2 : Moyens d'information des médecins généralistes



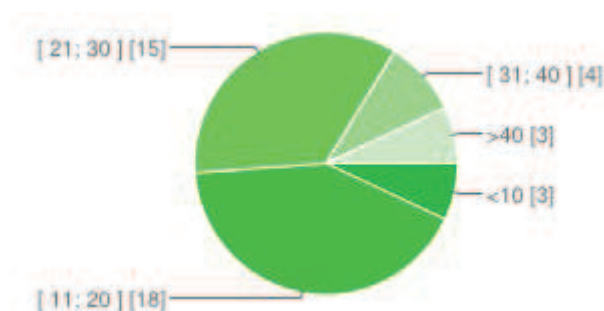
4.2.3.4 Patientèle concernée par le dispositif

Presque la moitié des médecins estimait suivre entre 11 et 21 patient sous AVK au long cours (41%).

36% déclaraient en suivre entre 21 et 30 , 9 % entre 31 et 40.

Une minorité de médecin (7%) déclaraient suivre plus de 40 ou moins de 10 patients sous AVK au long cours.

Graphique 12 : Nombre de patients sous AVK par médecin



Parmi les 35 médecins avisés de ce dispositif, 9 déclaraient avoir des patients qui s'étaient engagés avec leur pharmacien pour la réalisation d'entretiens pharmaceutiques. Pour la majorité d'entre eux, le nombre de patient était inférieur à 5.

Un tiers de ces médecins affirmait ne pas savoir s'ils avaient des patients impliqués dans le dispositif.

4.2.3.5 Communication avec le pharmacien

Sur les 9 médecins dont certains patients avaient bénéficié d'entretiens pharmaceutiques, à la question « recevez-vous des informations concernant ce suivi par le pharmacien », 6 ont répondu « jamais », 1 a répondu « parfois », 1 a répondu « systématiquement » et 1 « la plupart du temps ».

Les 3 ayant répondu positivement étaient informés par mail, messagerie sécurisée ou appel téléphonique.

4.2.3.6 Opinion générale

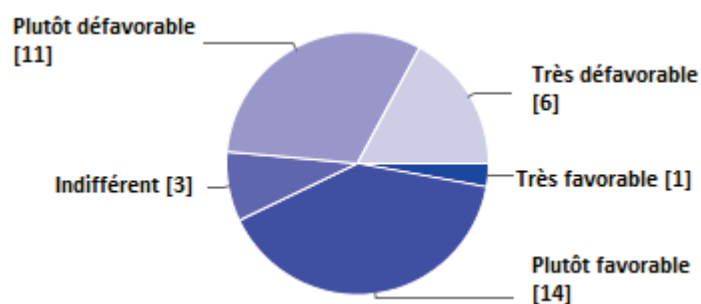
La moitié des médecins étaient favorables à l'intervention des pharmaciens dans la prise en charge du patient sous AVK au long cours.

Ce taux diffère selon les classes d'âge : 64% chez les moins de 46 ans ; 18% chez les 46-55 ans ; 26% chez les plus de 56 ans.

L'autre moitié était défavorable voire très défavorable.

Un faible pourcentage de médecins était indifférent.

Graphique 13 : Opinion des médecins généralistes



4.2.3.7 Commentaires libres

Malgré un assez faible taux de réponse, on pouvait néanmoins constater l'intérêt que portaient les médecins répondants au regard des commentaires libres exprimés (22).

Certains thèmes ont été abordés de manière plus ou moins récurrente. Nous avons tenté de les classer.

Amalgame sur les missions du pharmacien

Les médecins avaient fait très souvent l'amalgame entre la notion d'entretien pharmaceutique et l'adaptation posologique de l'AVK, ce qui soulignait leur faible niveau d'information, ce qui était en corrélation avec les résultats précédents ou seulement 11% des médecins répondants déclaraient connaître les modalités exactes de la prise en charge du patient sous AVK par le pharmacien. 8 commentaires allaient dans ce sens.

Ils craignaient que les pharmaciens ne soient pas capables d'adapter la posologie des AVK en fonction de l'INR du patient : *« je ne suis pas certain que les pharmaciens aient bien intégré (par simple manque d'expérience) la technique de modulation de la posologie »*.

Ils estimaient qu'ils étaient les mieux placés pour remplir ce rôle : *« je veux en revanche rester seul maître à bord pour le réglage des doses »*, du fait de leur meilleure disponibilité *« ils peuvent me joindre par téléphone pour adapter les doses »* *« téléphonage aux patients déviants le soir après 19h, à cette heure le potard est au golf ou à la piscine »* et des déplacements fréquents au domicile du patient : *« il faut souvent se déplacer »*, *« le bon médecin qui se rendra au domicile »*.

Ainsi les médecins craignaient une augmentation des risques d'erreurs dans le suivi du patient : *« risque de double discours et un risque de vacances dans le suivi (l'un pensant que l'autre effectue le suivi...) »*, *« Deux exemples récents d'erreurs des pharmaciens dont l'un a baissé un dosage chez un patient porteur de valve mécanique alors que l'INR était trop bas. »*.

L'un des médecins déclarait que *« ce déplacement de compétence est inquiétant »*.

Sur un plan juridique, certains médecins avaient soulevé la question du « *partage des responsabilités* », « *qu'en est-il des responsabilités devant les assurances* » « *qui est finalement responsable du traitement ?* ».

La rémunération

A l'instar des syndicats de médecine générale [63] et du Syndicat National des Spécialistes des maladies du Cœur et des Vaisseaux [64], certains médecins s'indignaient de la rémunération du pharmacien pour une mission qu'il a le sentiment d'effectuer gracieusement.

« *il est rémunéré pour un travail que j'effectue gratuitement* », « *la gestion des AVK ne coûte rien car s'effectue par téléphone* », « *nous faisons les réglages gratuitement et en payant le téléphone* ». « *Il serai plus juste que la Sécu rémunère les médecins pour le suivi des INR* ».

Encore une fois, les médecins faisaient la confusion entre la réalisation d'entretiens dont l'objectif est d'apporter ou de renforcer les connaissances nécessaires au patient pour la bonne gestion de son traitement et l'ajustement thérapeutique, dont il n'a jamais été question dans la convention.

Le niveau de connaissance du patient par le pharmacien jugé insuffisant

Plusieurs médecins estimaient que le pharmacien n'avait pas l'expérience clinique et la connaissance du patient dans sa globalité indispensable pour assurer son suivi vis à vis du traitement anticoagulant. « *Le pharmacien ne peut appréhender l'environnement complet du patient sous AVK: antécédent, mode de vie, poly pathologies, poly médication* », « *Le pharmacien n'a pas accès au dossier médical des patients. En particulier tous les patients qui nécessitent un traitement anticoagulant mais qui ont aussi des risques hémorragiques élevés, raisons pour lesquelles nous ne sommes pas systématiquement dans les recommandations en terme d'objectif* », « *n'ont pas les connaissances des pathologies pour lesquelles les patients sont sous AVK ni des événements intercurrents qui peuvent interférer avec le traitement* ».

La question des connaissances théoriques sur les anticoagulants avait été formulée une fois : « *les pharmaciens sont-ils formés ?* ».

Les commentaires positifs

Certains médecins exprimaient un avis plutôt favorable, c'était le cas notamment des médecins ayant intégré les enjeux de ces entretiens : « *Le rôle du pharmacien étant de sensibiliser les patients aux risques de ce traitement, ce ne peut être que positif pour limiter les accidents et en aucun cas en concurrence avec notre activité* », « *intérêt de renforcer les messages* », « *Je suis tout à fait favorable au transfert de compétence, dans ce cas* ».

Certains émettaient une réserve en ce qui concerne le contenu de entretiens, et rappelaient l'importance de la communication entre le pharmacien et le médecin traitant : « *la répétition des messages est toujours utile mais encore faut-il que les messages soient les mêmes et je ne sais pas ce qui se dit dans ces "consultations"* », « *le plus important est que le pharmacien communique au médecin quand ces séances se déroulent et si le patient a pu mieux appréhender la surveillance liée à ce traitement* ».

L'évolution du statut du médecin généraliste

Il semble que les médecins s'inquiétaient et s'indignaient de l'évolution de leur statut imposée par la CPAM.

« *On se moque de nous* », « *pourquoi être médecin si le pharmacien fait mieux que nous!* », « *Merci pour les études de dix ans!!!!Et se retrouver le sous fifre des épiciers!* », « *On finit par se demander à quoi vont servir les médecins dans l'avenir* ».

Ces derniers y voyaient probablement les prémices d'une vaste réorganisation des missions respectives des différents professionnels de santé. Plusieurs d'entre eux faisaient le parallèle avec la vaccination antigrippale qui pourra très prochainement être assurée par le pharmacien d'officine... « *Les pharmaciens vont vacciner* », « *c'est comme le vaccin grippe, pour lequel le pharmacien sera payé, alors qu'on le fait gratuitement lors d'un renouvellement de traitement!* », « *Le problème est le même pour la vaccination anti grippale* ».

Un médecin ironisait sur les missions futures du pharmacien : « *à quand le renouvellement les ordonnances chroniques diabète et HTA?* ».

PARTIE V :
Discussion

5.1. Limites de l'étude

5.1.1. Enquête auprès des pharmaciens

5.1.1.1. Échantillon

Les questionnaires ont été directement envoyés par le conseil de l'Ordre des pharmaciens et la branche euroise de la fédération des syndicats pharmaceutique de France (FSPF). Il n'a pas été possible de vérifier que tous les pharmaciens avaient bien reçu le lien par mail. En cas de changement de coordonnées non signalé, ou d'erreur au moment de l'envoi les pharmaciens pouvaient échapper au recrutement. Cependant, l'envoi via deux organismes différents et indépendants l'un de l'autre permettait de limiter ce phénomène.

Les pharmaciens ont répondu sur la base du volontariat, ce qui peut constituer un biais de sélection puisque les pharmaciens les plus intéressés et les plus impliqués ont peut-être répondu en plus grand nombre. Effectivement, on constate que le pourcentage de patients sous AVK adhérant au dispositif est en moyenne de 33,8% par pharmacie, ce chiffre est nettement supérieur à celui fourni par le CPAM de l'Eure qui est de 14%.

A ce titre, et dans la mesure où le taux de réponse est faible (18%), on ne peut pas considérer que l'échantillon soit représentatif de tous les pharmaciens de l'Eure.

Cependant, l'intérêt de l'étude était surtout de rendre compte de la façon dont se déroulent les entretiens et d'avoir quelques notions chiffrées, ce qui a été tout de même possible.

D'autre part, les questionnaires ont été adressés par mail, les adresses correspondaient à une officine donnée. Une officine pouvant regrouper plusieurs pharmaciens, on peut considérer qu'une seule réponse par officine a été reçue et donc, que tous les pharmaciens n'ont pas été sollicités pour l'enquête. Néanmoins, on peut imaginer que dans une même officine, les entretiens pharmaceutiques sont menés de la même manière d'un pharmacien à un autre.

5.1.1.2. Questionnaire

Il comportait 25 questions, ce qui peut sembler long. Il est possible que les dernières questions aient fait l'objet de réponses plus automatiques et moins interprétables.

Une majorité de questions étaient fermées, ce qui peut suggérer certaines réponses et en masquer d'autres. Ce phénomène était toutefois limité par la possibilité de répondre « autre, précisez : » pour les questions à choix multiples.

La dernière question permettait d'exprimer les remarques qui n'avaient pas pu être abordées.

5.1.2. Enquête auprès des médecins généralistes

Les questions étaient pour la plupart des questions fermées, ce qui pouvait induire des réponses.

La possibilité d'exprimer ses commentaires en fin de questionnaire permettait de limiter ce phénomène.

Par ailleurs, le nombre de questions et le temps nécessaire pour y répondre étant assez restreint, on peut imaginer que les réponses ont été réfléchies et sincères.

5.2. Résultats

5.2.1. Adhésion au dispositif

La totalité des pharmacies de l'Eure a signé la dernière convention pharmaceutique et s'est donc engagée à assurer l'accompagnement du patient sous AVK au long cours.

Selon les données de la CPAM de l'Eure, au 1er octobre 2014, 14% des patients sous AVK s'étaient eux même engagés à participer aux entretiens pharmaceutiques (chiffre comparable aux données nationales aux alentours de 15%). Dans notre étude, ce chiffre est à 33,8%, probablement du fait de la non représentativité de l'échantillon, les pharmaciens les plus répondeurs étant probablement aussi les plus impliqués.

Ce taux d'implication des patients reste assez faible par rapport à ce qui était attendu initialement.

D'après les données tirées d'une thèse de pharmacie publiée en mars 2014 portant sur 124 officines de la région Midi-Pyrénées, dont 91 % avaient démarré les entretiens, les pharmaciens expliquaient les refus d'adhésion des patients par l'absence d'intérêt du patient (33%), l'incitation négative par les autres professionnels de santé (26%), la mauvaise

compréhension du dispositif (21%), et la durée trop longue des entretiens (20%) [65].

Dans une autre thèse de pharmacie soutenue en décembre 2014, 77,5% des 40 patients interrogés déclaraient que leur médecin traitant était le mieux placé pour assurer leur éducation thérapeutique [66].

5.2.2. Déroulement des entretiens

Il paraît plutôt conforme par rapport à ce qui est recommandé dans la convention : leur réalisation est assurée dans un espace de confidentialité adéquat, les outils utilisés sont ceux fournis par la CPAM, le carnet de suivi est remis si besoin à l'issue de l'entretien.

En revanche, la durée préconisée de vingt minutes semble difficile à respecter : en effet, la moitié des pharmaciens interrogés ont déclaré y avoir passé plus de 30 minutes. Cela est sans doute dû au fait que les entretiens menés jusqu'alors étaient souvent des premiers entretiens, nécessitant plus de temps. Néanmoins, le temps passé concorde avec les recommandations de l'HAS en ce qui concerne les séances individuelles d'éducation thérapeutiques, qui doit être de 30 à 45 minutes.

Au total, dans le département de l'Eure, 1 582 entretiens avaient été menés sur un total de 1 452 patients, soit environ un entretien par patient et dix entretiens par pharmacie.

Dans notre étude, 400 entretiens ont été menés, soit un entretien par patient et quatorze entretiens par pharmacies.

Il ressort de cette étude que 18 mois après la mise en place du dispositif, peu de patients ont bénéficié d'un deuxième entretien. Les raisons peuvent être diverses :

- Désengagement du patient.
- Difficultés d'organisation par le pharmacien.
- Volonté du pharmacien d'attendre la rémunération prévue l'année suivante, le premier entretien ayant été réalisé au plus tôt au deuxième semestre de l'année 2013. Cette rémunération fut reçue tardivement en novembre 2014.
- Chevauchement avec la mise en place des entretiens dédiés aux patients asthmatiques, l'avenant 4 à la convention ayant été signé en mai 2014, entré en vigueur le 2 décembre 2014.

Ces raisons restent des hypothèses dans la mesure où à notre connaissance, aucune étude n'a été menée sur ce sujet hormis une thèse parue en décembre 2014 portant sur 40 patients sous AVK dont 8 avaient bénéficié d'un entretien pharmaceutique, où seulement 1 patient estimait avoir besoin d'un 2^{ème} entretien [66].

Des études devront être menées afin de connaître le vécu des patients vis à vis de ce nouveau mode de prise en charge.

5.2.3. Sentiment d'efficacité des pharmaciens

Ils sont globalement favorables dans le principe, et soulignent l'intérêt de santé publique de cet accompagnement. Ils estiment que la connaissance et l'observance du traitement s'en trouve améliorée mais n'ont pas le recul nécessaire pour affirmer l'efficacité en terme de réduction de la iatrogénie.

Les résultats de la Commission Paritaire Nationale fournis par l'Assurance maladie en décembre 2014 vont aussi dans ce sens. La note de satisfaction globale attribuée par les pharmaciens est de 6,8/10 et 87% des 301 pharmaciens interrogés considèrent que cette démarche s'inscrit pleinement dans les missions de conseils et d'accompagnement du pharmacien.

En terme d'efficacité, il semblerait que la proportion de patient réalisant moins d'un INR par mois ait diminué chez les patients adhérents [60].

Dans le cadre d'une thèse de pharmacie soutenue en juin 2014, une étude comparative a été menée en Loire-Atlantique. Elle consistait à évaluer la progression des connaissances des patients sur leur traitement en utilisant un quiz vidéo en 10 questions élaboré par l'ANSM selon qu'il avaient bénéficié de deux entretiens (24 patients) ou de simples échanges au comptoir (3 patients). Le premier groupe avait progressé de 2,62 points sur 10, alors que le deuxième d'1 point sur 10 [67][68].

Néanmoins, certains pharmaciens rappellent que les patients refusant cet accompagnement sont parfois ceux qui en ont le plus besoin. Il aurait peut-être été judicieux de cibler les patients les plus à risque en passant par exemple par le médecin traitant qui se chargerait de prescrire l'entretien.

Des études à plus large échelle devront être menées par les Autorités de santé afin d'évaluer l'efficacité du dispositif.

5.2.4. La rémunération critiquée

Dans notre étude comme au niveau national, c'est aussi la rémunération qui a souvent fait débat.

Les pharmaciens la jugent inadéquate en regard du temps passé avec un seul patient au détriment du reste du travail à effectuer. La réalisation d'entretiens de groupe pourrait être une solution à ce problème.

Les médecins, à l'instar des représentants de certains syndicats comme la Fédération des Médecins de France [62] ou MG France [69] s'indignent de cette rémunération versée pour une mission qu'ils ont le sentiment d'assurer gratuitement.

Malheureusement ces remarques sont le témoin du défaut d'information des médecins car elles sont surtout fondées sur la base d'une confusion entre le rôle de conseil du pharmacien et l'ajustement de dose du traitement effectué effectivement la plupart du temps par le médecin par téléphone.

De plus, le suivi assuré par le médecin traitant à l'heure actuelle ne peut pas prétendre être optimal en matière d'éducation thérapeutique. Pour rappel, l'étude ISAM montrait que le temps moyen passé par le médecin traitant pour apporter de l'information au patient sur son traitement anticoagulant était seulement de 13 minutes à l'initiation et de 6 minutes lors des renouvellements [30]. Toutefois, le montant de 40 € retenu pouvait apparaître maladroit ; rappelant celui du médecin traitant pour les patients en ALD dont le champ d'implication médicale est autrement plus vaste.

5.2.5. Interprofessionnalité

5.2.5.1. Le manque de communication entre les intervenants

La légitimité de la place du pharmacien dans la prise en charge du patient sous AVK n'est pas à discuter, cependant la plupart des études réalisées se basent sur l'intervention du pharmacien dans le cadre d'un réseau de soin plus vaste (automesure ou autocontrôle, CAC, programme d'éducation thérapeutique, protocole d'ajustement thérapeutique) ce qui ne correspond pas au dispositif proposé actuellement par l'Assurance Maladie.

Il ressort de cette enquête la méconnaissance des médecins qui semblent ne pas avoir cerné exactement les missions du pharmacien du fait d'un défaut d'information de la part de l'Assurance maladie. Une thèse portant sur les entretiens pharmaceutiques dans le secteur du Havre (Seine maritime) retrouvait des résultats similaires : 83% des 42 médecins interrogés déclaraient ne pas avoir été informés du dispositif [70].

Ainsi les médecins ayant fait la confusion entre la notion d'entretien pharmaceutique et l'ajustement des posologies en fonction de l'INR sont souvent les plus défavorables. A l'inverse, les médecins les mieux informés ont plutôt tendance à soutenir le dispositif.

Les pharmaciens interrogés sont conscients du faible niveau d'information des autres professionnels de santé (notamment médecins généralistes et infirmières libérales) et déplorent leur désaccord, parfois préjudiciable au recrutement des patients.

Ainsi, certains d'entre eux insistent sur l'importance de la communication avec ces professionnels et suggèrent parfois même de soumettre la réalisation de ces entretiens à une prescription médicale.

Toutefois, moins d'un quart d'entre eux déclare adresser systématiquement un compte rendu de l'entretien au médecin traitant.

Effectivement, la convention reste assez floue sur ce sujet, puisque le pharmacien est invité à prendre contact avec le prescripteur « si nécessaire »[54].

Par conséquent, seulement un tiers des médecins savent s'ils ont des patients adhérents, et seulement 1 médecin sur 9 a déclaré recevoir de la part du pharmacien un compte rendu systématique.

Pourtant, si l'on fait le parallèle avec l'éducation thérapeutique, il apparaît que l'efficacité de l'accompagnement résulte de la coopération multi professionnelle d'après l'OMS [72] et qu'il doit s'appuyer sur des équipes pluridisciplinaires [73]. Selon la Confédération des Syndicats Médicaux Français (CSMF), plutôt favorable « le médecin doit rester le pilote et le coordonnateur de cette équipe de soins libérale » [71].

5.2.5.2. De l'entretien pharmaceutique à l'éducation thérapeutique

Si l'on fait l'analogie entre les entretiens pharmaceutiques et l'éducation thérapeutique qui elle, a fait ses preuves dans certains domaines, on peut supposer que ce dispositif a de l'avenir. En effet, l'éducation thérapeutique telle qu'elle est définie par l'OMS « devrait permettre au patient d'acquérir et de conserver les capacités et les compétences qui les aident à vivre de manière optimale leur vie et leur maladie » [68]. L'objectif étant de faire acquérir au patient des **compétences d'auto soins** (gestion du traitement au quotidien et dans les situations d'urgences) et des **compétences d'adaptation** (intégration de la maladie dans la vie quotidienne, prenant en compte l'environnement et la composante psychosociale).

Elle comporte plusieurs étapes :

1. Le **diagnostic éducatif** : recueil des besoins et des attentes du patient.
2. La mise en place d'un **programme d'éducation thérapeutique personnalisé**.
3. La **planification** des séances individuelles ou de groupe.
4. L'**évaluation** des compétences acquises à l'aide d'outils adaptés (QCM, test vrai-faux, check-list,...).

D'après la HAS [69], un programme doit regrouper plusieurs critères de qualité, il doit :

- Être **centré sur le patient**.
- Être **accessible** à tous.
- Avoir un **intérêt scientifiquement fondé**.
- Comporter les étapes mentionnées ci-dessus.
- S'appuyer sur une **collaboration interdisciplinaire d'équipes formées**. La notion de formation a été reprise lors de l'élaboration de la loi HPST qui impose une formation minimale de 40h à l'éducation thérapeutique dans le cadre du Développement Professionnel Continu [74].

Ainsi, il apparaît qu'en plusieurs points, les entretiens pharmaceutiques se rapprochent de l'éducation thérapeutique. Le terme d'éducation est d'ailleurs repris dans la convention qui a pour objectif « de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients ».

- Population cible : Patient atteints de **maladie chronique** sous AVK depuis plus de 6 mois.
- Enjeu : Acquisition de **capacités d'auto soin** (connaître l'indication et la posologie du traitement, équilibrer son alimentation, effectuer régulièrement le suivi biologique, ...) et **capacités d'adaptation** (savoir comment agir en cas d'oubli, signaler le traitement aux professionnels de santé).
- Nécessité d'un **espace de confidentialité**.
- La notion de **diagnostic éducatif** lors du premier entretien.
- L'**évaluation** des compétences « **A** : Acquise », « **PA** : Partiellement acquise » ou « **NA** : Non acquise » par une check-list.
- La **formation** spécifique obligatoire à l'éducation thérapeutique dispensée lors des études de pharmacie comportant 20h de cours théorique et 20h de mise en situation, ce qui souligne la légitimité de l'intervention du pharmacien dans ce domaine [75].

5.2.6. Vers un tournant de la médecine libérale ?

Globalement, les médecins paraissent plutôt mécontents de la façon dont se sont mis en place les entretiens pharmaceutiques. Il aurait peut être été judicieux d'organiser des campagnes d'information destinées aux professionnels de santé (médecins généralistes, spécialistes, biologistes, infirmiers) voire de les solliciter préalablement afin de recueillir leur point de vue et leur suggestions compte tenu de leur rôle pivot dans la prise en charge du patient.

A l'échelle nationale, l'opinion des médecins généralistes sur le sujet n'a pas encore fait l'objet d'étude.

Au-delà de l'accompagnement pharmaceutique du patient sous AVK, c'est sans conteste la réorganisation du système de soins ambulatoires plus ou moins imposée par le

gouvernement que redoutent les médecins généralistes libéraux.

Effectivement, il semblerait que le transfert de tâches qui jusqu'ici incombaient aux médecins généralistes, va rapidement s'étendre vers d'autres domaines (asthme, diabète, hypertension artérielle,...) et impliquer d'autres professionnels de santé (Infirmiers, sages-femmes,...).

PARTIE VI :
Conclusion

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'application des « entretiens AVK » dans le département de l'Eure et de recueillir le sentiment des pharmaciens et des médecins généralistes.

Notre étude a montré que ces entretiens s'étaient mis en place conformément à la convention. Les proportions de patients engagés étaient nettement supérieures aux chiffres de la CPAM de l'Eure (33,8% versus 14%).

Les pharmaciens semblaient globalement satisfaits et confiants vis à vis du dispositif.

Les médecins généralistes étaient plus partagés : Ils regrettaient le manque d'information et de concertation préalable à la mise en place des entretiens, ainsi que le défaut de communication avec les pharmaciens.

Il est nécessaire que des études à plus large échelle soient menées afin d'évaluer le rapport coût/efficacité des entretiens pharmaceutiques.

A l'avenir, dans l'intérêt du patient, il est indispensable que la mise en place de tels dispositifs résulte d'une concertation entre les professionnels concernés incluant bien évidemment les médecins généralistes. Dans la mesure où elle s'effectue dans le respect des champs de compétences de chacun, la coopération interprofessionnelle est l'une des clés de la réussite en matière de prise en charge globale du patient.

LISTE DES ACRONYMES

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire
ADP : Adénosine Di-Phosphate
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD : Affection de Longue Durée
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AVK : Anti Vitamine K
CAC : Clinique d'Anti-Coagulant
CCP : Concentré de Complexes Prothrombinique
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique
CSCTA : Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants
EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques
FSFP : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France
FT : Facteur Tissulaire
GRANTED : Grenoble Angiological Network for Thromboembolic Disease
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
HPST : Hôpital Patient Santé Territoire
INR : International Normalized Ratio
MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
NACO : Nouveaux Anti-Coagulants Oraux
TFPI : Tissu Pathway Factor inhibitor
UNPF : Union Nationale des Pharmaciens de France
UNCAM : Union Nationale de Caisses d'Assurance Maladie
UNOCAM : Union Nationale des Organismes Complémentaires d'Assurances Maladie
USPO : Union Syndicale des Pharmaciens d'Officine
VWF : Von Willebrandt Factor

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE PHARMACIENS

PARTIE I : Caractéristiques de la patientèle

1° Combien de patient sous AVK au long cours compte votre patientèle ? ____

2° Combien de patient se sont engagés avec vous pour la réalisation des entretiens pharmaceutiques ? ____

PARTIE II Réalisation des entretiens pharmaceutiques du patient sous AVK au long cours

3° Combien d'entretiens ont déjà été réalisés depuis le début de l'année 2013 ? ____

4° Combien de patients ont bénéficié d'un 2ème entretien ? ____

5° Dans le cas où les patients ont bénéficié de plusieurs entretiens, à quel intervalle (en mois) ont-ils été réalisés?

- <2 [3 ; 4] [4 ; 6] >6

6° Quelle est la durée moyenne (en minutes) des entretiens pharmaceutiques?

- < 20 [20;30] [30;45] >45

7° Dans quelle pièce sont ils menés?

- Pièce dédiée spécifiquement aux entretiens pharmaceutiques
 Local d'orthopédie
 Bureau
 Autre (précisez) : ____

8° Proposez vous la réalisation des entretiens au domicile du patient?

- Oui Non

9° Quels outils sont utilisés lors des entretiens ?

- Guide d'accompagnement fournis par la CPAM
 Fiche de suivi patient fournis par la CPAM
 Carnet de suivi
 Ordonnance du patient
 Pilulier
 Jeu de carte
 Support papier (Affiche, dépliant)
 Vidéo
 Autre (Précisez): _____

10° Des documents sont-ils remis au patient à l'issu de l'entretien ?

Oui

Non

11 ° Si oui, lesquels : _____

12° Les conclusions des entretiens pharmaceutiques sont-elles communiquées au médecin traitant ?

Oui, systématiquement

Oui, lorsque le niveau d'observance et/ou de connaissance du traitement est jugé insuffisant.

Oui, en cas de besoin d'informations complémentaire concernant le patient (Indication, posologie, INR cible, ...)

Non, jamais

(En cas de réponse négative, passez à la question 15°)

13° Par quels moyen communiquez-vous ces résultats ?

Appel téléphonique

Mail

Fax

Voie postale

Courrier remis au patient

Réunions d'information pluriprofessionnelles

Autre : (précisez) _____

14° Dans quels délais sont communiqués les résultats ?

< 1 mois

[1 ;3] mois

[3 ; 6] mois

> 6 mois

15° Selon vous , les médecins généralistes sont ils informés des modalités d'application du dispositif ?

Parfaitement

Partiellement

Pas du tout

Ne sait pas

16° Selon vous, quelle est l'opinion des médecins généralistes par rapport au suivi par le pharmacien d'officine du patient sous AVK ?

Très favorable

Plutôt favorable

Indifférent

Plutôt défavorable

Très défavorable

17° Le pharmacien réalisant l'entretien a-t-il bénéficié d'une formation complémentaire sur le sujet des AVK avant la mise en place des entretiens ?

Oui

Non

18° Si oui, quelle type de formation ? (Plusieurs choix sont possibles)

Formation dispensée par des organismes agréés dans le cadre du Développement Professionnel Continu

Formation organisée à l'officine par le personnel lui-même

Formation individuelle

19° Dans quelle mesure trouvez vous que les entretiens pharmaceutiques sont efficaces ?

A) Connaissance du traitement et de ses risques:

Très efficaces Moyennement efficaces Peu efficaces Pas du tout efficaces

B) Connaissance des principales interactions médicamenteuses et alimentaires :

Très efficaces Moyennement efficaces Peu efficaces Pas du tout efficaces

C) Observance du traitement :

Très efficaces Moyennement efficaces Peu efficaces Pas du tout efficaces

D) Optimisation du suivi biologique :

Très efficaces Moyennement efficaces Peu efficaces Pas du tout efficaces

E) Augmentation du temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR :

Très efficaces Moyennement efficaces Peu efficaces Pas du tout efficaces

20° Quelle est votre opinion générale sur le principe des entretiens pharmaceutiques ?

Très favorable

Plutôt favorable

Indifférent

Plutôt défavorable

Très défavorable

21° Remarques éventuelles (texte libre) :

ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE MEDECINS GENERALISTES

Partie I : Données personnelles

1° Sexe :

Homme Femme

2° Age :

< 35 [36 ; 45] [46; 55] [56 ; 65] >65

3° Mode d'exercice :

Individuel En groupe

4° Type d'exercice :

Rural Semi rural Urbain

Partie II :

1° Nombre de patients sous AVK au long cours estimés :

<10 [11; 20] [21; 30] [31;40] >40

2° Avez vous été avisé de la possibilités de l'intervention du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient sous AVK au long cours ?

Oui Non

(Si non , le questionnaire se termine ici)

3° Si oui, par quels moyens l'avez vous appris :

Confrère Pharmacien Patient
 CPAM Presse Autre (Précisez) :

4° En connaissez vous les modalités exactes définies par la CPAM ?

Oui Non

5° Avez vous des patients ayant adhéré à ce suivi ?

Oui Non Ne sait pas

Si non, passez à la question 9°

6° Si oui, combien ?

- < 6 [6 ; 10] [11 ; 15] [16 ; 20] [21 ; 25]
 >25

7° Recevez vous des informations concernant ce suivi par le pharmacien ?

- Non, jamais Parfois La plupart du temps
Systématiquement

si non, passez à la question 9°

8° Si oui, par quels moyens recevez vous ces informations ? (Plusieurs réponses possibles)

- Courrier postal
- Courrier remis par le patient
- Fax
- Mail
- Téléphone
- Réunion pluriprofessionnelle
- Autres (Précisez) : _____

9° Enfin, quelle est votre opinion sur l'intérêt de l'intervention du pharmacien d'officine via des séances d'éducation thérapeutique, dans la prise en charge des patients sous AVK au long cours ?

- Très favorable
- Plutôt favorable
- Indifférent
- Plutôt défavorable
- Très défavorable
- Ne se prononce pas

10° Remarques éventuelles : _____

BIBLIOGRAPHIE:

1. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J* 1935 : 1273-85.
2. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation* 1994 ; 89 : 432-49.
3. Schofield FW. A brief account of a disease in a cattle simulating hemorrhagic septicemia due to feeding sweet clover. *Can Vet J* 1984 ; 25 : 453-455.
4. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959 ; 19 : 97-107.
5. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance 2014 [En ligne]. Disponible sur <http://ansm.sante.fr>
6. Schwed J.F. Physiologie de l'hémostase. Faculté de médecine de Montpellier Nîmes 2007 [En ligne]. Disponible sur http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf
7. Choquet S. Hématologie. Paris : éditions Ellipses 2007 : 2219-229.
8. Elalamy I. Héparines : Structure, propriétés pharmacologiques et activités. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Hématologie, 13-022-D-10, 2010. [En ligne]. Disponible sur <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A23-Heparine.pdf>
9. Kagelidou F. Pharmacologie des anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. Université Paris Diderot 2012 [En ligne]. Disponible sur http://l2bichat2012.2013.weebly.com/uploads/1/3/9/0/13905422/c22_pharmaco_anti_agrgants.pdf
10. Université Pierre et Marie Curie. Médicament de l'hémostase. Polycopié de pharmacologie 2006, p143 [En ligne]. Site disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.8.html>

11. Vailloud JM. Blog grange blanche 2009. [En ligne]. Disponible sur <http://grangeblanche.com/2009/03/06/φάρμακον>
12. VIDAL la base de données en ligne des prescripteurs libéraux. [En ligne]. Disponible sur <http://www.vidal.fr/Medicament/previscan-13706.htm>
13. Daubert JC, Fauchier L. Fibrillation atriale et risque thrombo-embolique. La revue du praticien médecine générale 2012 ; 26 (887) : 624-5.
14. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S. *et al.* Guidelines for management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2010 ; 31 : 2369–2429.
15. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001 ; 285 : 2864–70.
16. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation : a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. Stroke 2010 ; 41 (12) : 2731-8.
17. ANSM (Agence Nationale de sécurité du Médicament). Thésaurus des interactions médicamenteuses 2014. [En ligne]. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf
18. ANSES (Agence Nationale de sécurité Sanitaire, Alimentation, Environnement, Travail). Composition nutritionnelle des aliments. Table CIQUAL 2013. Disponible sur <https://pro.anses.fr/tableciqual/index.htm>
19. Peladeau A. AVK Control. L'alimentation. [En ligne] site disponible sur <http://www.avkcontrol.com/>

20. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance 2014 ; 78 pages. [En ligne]. Disponible sur [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/(offset)/2)
21. Rédaction prescrire. Interactions des Anti vitamine K avec des aliments et des médicaments. La Revue Prescrire 2013 ; Tome 33 (353) : 193-4.
22. Navarette S, Saussays C. Les interactions entre les médicaments et les plantes. Thèse d'exercice : Pharmacie : Grenoble 1 : 2011.
23. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010 ; 138 (5) :1093-100.
24. HAS (Haute Autorité de Santé) (2008). Prise en charge des surdosages en anti-vitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par anti-vitamines K en ville et en milieu hospitalier. Synthèse des recommandations professionnelles 2008. [En ligne]. Disponible sur :http://www.sfmucb.org/documents/consensus/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf
25. SFMBCB (Société Francophone de Médecine Buccale et Chirurgie Buccale). Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire. Médecine buccale et chirurgie buccale 2006 ; 12 (4) : 198.
26. Napoléon B. Anticoagulants, antidéflagrants plaquettaires et endoscopie : recommandations. Société française d'endoscopie digestive 2005. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.sfed.org/Video-Digest/Anticoagulants-antiagregants-plaquettaires-et-endoscopie-recommandations.html>
27. DREES (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques). Comparaison des deux études ENEIS 2004 et 2009 2011. [En ligne]. Disponible sur <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud109.pdf>

28. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux 2007.
29. CSCTA (Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants). La iatrogénie. [En ligne]. Disponible sur http://www.cscta.fr/professionnels_de_sante.html
30. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Lliceto S. Worlwide management of oral anticoagulant therapy : the ISAM study. Journal of thrombose and thrombolysis 2006 ; 21 (1) :73-7.
31. AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Modalités de prescription des anti-coagulants et connaissance des patients de leur traitement. 2003. [En ligne]. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/content/download/20095/243871/version/1/file/suivi-biologique-avk-03.pdf>.
32. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. Haematologica 2002 ; 87 (10) :1081-6.
33. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. “Two step” educational approach for patients taking oral anticoagulants does not improve therapy control. Journal of thrombosis and thrombolysis 2006 ; 22 (3) :185-190.
34. Clarkesmith DE, Patisson HM, Lane DA . Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation.Cochrane database of systematic reviews 2013 ; 6.
35. Bocalon H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. Annales de cardiologie et d'angéiologie 2006 ; 55 (1) :22-26.
36. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. Archives of intern medicine 1998 ; 158 (15) :1641-7.

37. Cambus JP, Magnin D, Ambid-Lacombe C, Bura A, Desgrippes F, Schneller JM *et al.* Les cliniques d'anticoagulants sont-elles efficaces en France? Évaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K. *La revue de médecine interne* 2013 ; 34 (9) :515-21.
38. Hijasi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW *et al.* Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014 ; 129 (9) :961-70.
39. CSCTA (Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants). Qui sommes nous. [En ligne]. Disponible sur http://www.cscta.fr/qui_sommes_nous.html
40. Benhamou Y, Le Cam-Duchez V, Schneller JM, Cailleux N, Magne JC, Soubrane JC *et al.* Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans. *La revue de médecine interne* 2009 ; 30 (7) :567-72.
41. Benhamou Y. Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville. Mémoire de médecine interne. Rouen. Université de Rouen ; 2007.
42. AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Suivi biologique du traitement par antivitamine K 2000. [En ligne]. Disponible sur ansm.sante.fr
43. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M *et al.* Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT) : Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996 ; 348 (9025) :423-8.
44. Hentrich DP, Fritschi J, Muller PR, Wuillemin WA. INR comparison between the CoaguChek S and a standard laboratory method among patients with self-management of oral anticoagulation. *Thrombosis research* 2007 ; 119 (4) :489-95.

45. Reverdin S, Schnetzler B, Gagneux G, Gavignet C, Boehlen F, De Moerloose P. Implementation of an INR self-testing and self-management programme in common ambulatory private practice: our experience with 90 patients. *Swiss med Wkly* 2011 ; 141.
46. Beyth RJ, Queen L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 2000 ; 133 (9) :687-95.
47. Matchar DB, Love SR, Jacobson AK, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS *et al.* The impact of frequency of patient self-testing of prothrombin time on time in target range within VA Cooperative Study #481: The Home INR Study (THINRS), a randomized, controlled trial. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2014.
48. HAS (Haute Autorité de Santé). Évaluation de l'auto surveillance de l'INR chez les patients adultes traités par anti-vitamine K. 2008.
49. Leger S, Allenet B, Callop J, Bosson JL. Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse : description du programme Educ'AVK. *Journal des maladies vasculaires* 2004 ; 29 (3) :145-51.
50. Léger S, Pichot O, Figari G, Allenet B, Callop J, Carpentier P. *et al.* Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène : étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse. *Journal des maladies vasculaires* 2004 ; 29 (3) :152-8.
51. Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T *et al.* EDUC'AVK : Reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patients' education : a prospective multicenter open randomized study. *Journal of general internal medicine* 2008 ; 23 (9) :1441-6.
52. Blaise S, Satger B, Fontaine M, Yver J, ratel D, Toffin L *et al.* Évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique pour les traitements anticoagulants oraux : expérience du réseau Ville-Hôpital GRANTED du secteur Sud-Isère. *Journal des maladies vasculaires* 2009 ; 34 :346-53.

53. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Schilling RJ, Schmitt J *et al.* Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis* 2014 ; 111 (5) :833-41.
54. Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine. Publiée au Journal officiel de la république française le 06/05/2012. [En ligne]. Disponible sur http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/joe_20120506_0107_0034.pdf
55. Avenant 1 à la Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine. Publié au Journal officiel de la république française le 27/06/2013. [En ligne]. Disponible sur http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/joe_20130627_0147_0011_1_.pdf
56. Verret L, Couturier J, Rozon A, Saudrais-Janecek S, St-Onge A, Nguyen A *et al.* Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program quality of life and anticoagulation control : A randomized trial. *Pharmacotherapy* 2012 : 32 (10) ;871-9.
57. Bishop M, Streiff MB, Ensor CR, Tedford RJ, Russel SD, Ross PA . Pharmacist managed International Normalized Ratio patient self-testing is associated with increased time in therapeutic range in patients with left ventricular assist devices at an academic medical center. *ASAIO Journal* 2014 ; 60 (2) :193-8.
58. Young S, Bishop L, Twells L, Dillon C, Howboldt J, O'Shea P. Comparison of a pharmacist managed anticoagulation with usual medical care in a family medicine clinic. *BMC family practice* 2011 ; 12 (88) :1-7.
59. Mouterde A, Maison O, Bourdelin M, Coursier S, Martelet S, Chatillon F. Suivi du bon usage des anticoagulants oraux directs par le pharmacien clinicien : bilan à un an. *Le pharmacien hospitalier et clinicien* 2014 ; 42 (2) : 93-4.

60. Accompagnement pharmaceutique du patient sous traitement par AVK : premier bilan à un an. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Communiqué de presse du 17/12/14 [En ligne]. Disponible sur : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CP_Bilan_1_an_AVK_141217_01.pdf
61. Site Ameli-direct. [En ligne]. Disponible sur http://ameli-direct.ameli.fr/professionnels-de-sante/recherche-3/liste-resultats-page-1-par_page-20-tri-aleatoire-4852ea256d1aa40a07ba0c1a6105b063.html
62. Barthélemy D. INSEE Haute-Normandie 2014. [En ligne]. Disponible sur http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=14&ref_id=19448
63. Hamon JP. Les anticoagulants gérés par les pharmaciens : communiqué du 12 avril 2012. Fédérations des Médecins de France. [En ligne]. Disponible sur <http://fmfpro.org/communiqués-nationaux/les-anticoagulants-geres-par-les-pharmaciens.html>
64. Surveillance du traitement anticoagulant par les pharmaciens: communiqué du 6 avril 2012. Syndicat National des Spécialistes des maladies du Cœur et des Vaisseaux. [En ligne]. Disponible sur http://www.syndicardio.com/IMG/_article_PDF/article_3133.pdf
65. Deguara C. Loi HPST : les entretiens pharmaceutiques et leur mise en place en Midi-Pyrénées. Thèse d'exercice : Pharmacie : Toulouse III : 2014.
66. Plouviez J. Impact et perception des entretiens pharmaceutiques personnalisés chez les patients traités par anti-vitamine K. Thèse d'exercice : Pharmacie : Poitiers : 2014.
67. Marquis A. Accompagnement pharmaceutique des patients sous AVK : retours d'expérience. Thèse d'exercice : Pharmacie : Nantes : 2014.
68. ANSM. Un Quiz : Testez vos connaissances - 10 questions pour éviter un accident. [En ligne] site disponible sur <http://ansm.sante.fr>

69. Suivi des patients sous AVK: une coquille réveille la gueguerre pharmacien/médecin. 08/04/2013. [En ligne]. Disponible sur <http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualite/exercice/suivi-des-patients-sous-avk-une-coquille-dans-un-guide-ravive-la-gueguerre-pharma>
70. Rose J. Le médecin généraliste face aux nouvelles compétences reconnues du pharmacien : États des lieux, perspectives et freins. Thèse d'exercice : Médecine : Rouen : 2015.
71. Entretiens pharmaceutiques. Confédération des Syndicats Médicaux Français. Communiqué de presse du 20/04/12. [En ligne] .Disponible sur http://www.csmf.org/index.php?option=com_content&task=view&id=1289&Itemid=541#.VKv1lo10z4h
72. World Health Organization. Therapeutic patient education. Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. WHO 1998.
73. HAS (Haute autorité de Santé) 2007. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. p.48. [En ligne]. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf
74. Loi Hôpital, Patients, Santé, Territoires (HSPT), décret 2010-906. Août 2010. [En ligne] Disponible sur www.legifrance.gouv.fr
75. Recommandations relatives à l'éducation thérapeutique du patient. Académie française de pharmacie 2014. [En ligne]. Site disponible sur http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ETP_VF_2014.pdf

RÉSUMÉ

Introduction : Concernant près d'un million de patients en France, les anti-vitamine K causent 31% des accidents d'origine iatrogène et 17 300 hospitalisations par an. A l'échelle haut-normande, ils sont responsables de 735 hospitalisations et 120 décès.

Dans l'objectif de réduire la iatrogénie, l'Assurance Maladie a mis en place en juin 2013 par l'intermédiaire de la dernière convention pharmaceutique les « entretiens AVK » menés par le pharmacien.

Méthode : Nous avons voulu connaître la réalité de la mise en œuvre de ce dispositif dans le département de l'Eure. Nous avons réalisé une enquête quantitative via deux questionnaires en ligne : l'un adressé aux pharmaciens d'officine et l'autre aux médecins généralistes.

Résultats : Les trois quarts des 27 pharmaciens répondants étaient favorables au dispositif. 33% de leur patientèle avait bénéficié de cet accompagnement. Seulement 1 pharmacien sur 5 déclarait adresser au médecin traitant un compte rendu systématique de l'entretien. Parmi les 44 médecins répondants, 5 connaissaient les modalités exactes d'application du dispositif. La moitié d'entre eux était défavorables.

Conclusion : L'accompagnement du patient sous AVK par le pharmacien se met en place conformément à la convention dans le département de l'Eure. Cependant, il ressort de cette enquête un net défaut de communication entre les médecins et les pharmaciens, qui pourrait être préjudiciable pour le patient.

MOTS CLÉS :

Anti vitamine K, entretiens pharmaceutiques, pharmacien