



HAL
open science

Amélioration du suivi des patients sous anticoagulants oraux grâce aux entretiens pharmaceutiques

Anna Lombardozzi

► **To cite this version:**

Anna Lombardozzi. Amélioration du suivi des patients sous anticoagulants oraux grâce aux entretiens pharmaceutiques. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02338508

HAL Id: dumas-02338508

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02338508>

Submitted on 30 Oct 2019

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

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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 25 octobre 2019

PAR

Mademoiselle Anna LOMBARDOZZI

Née le 14 novembre 1994 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

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

TITRE :

**AMELIORATION DU SUIVI DES PATIENTS SOUS
ANTICOAGULANTS ORAUX GRACE AUX
ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES**

JURY :

Président : Madame le professeur Laurence CAMOIN-JAU

Membres : Madame le Docteur Sandrine NGUYEN
Madame le Docteur Sylvie COINTE
Madame le Docteur Anne TISSERAND

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 25 octobre 2019

PAR

Mademoiselle Anna LOMBARDOZZI

Née le 14 novembre 1994 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

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

TITRE :

**AMELIORATION DU SUIVI DES PATIENTS SOUS
ANTICOAGULANTS ORAUX GRACE AUX
ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES**

JURY :

Président : Madame le professeur Laurence CAMOIN-JAU

Membres : Madame le Docteur Sandrine NGUYEN
Madame le Docteur Sylvie COINTE
Madame le Docteur Anne TISSERAND

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

A Madame le **Professeur Laurence Camoin**,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse. Hommages respectueux.

A Madame le **Docteur Sandrine NGUYEN**,

Merci de m'avoir épaulé dans cette aventure, merci pour ta précieuse aide, tes riches conseils, ta bienveillance, ta confiance, et ta disponibilité. Le chemin et le résultat n'auraient pas été le même sans ton implication.

A Madame le **Docteur Sylvie COINTE**,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter sans hésitation de faire parti du jury de thèse. Ma sincère considération.

A Madame le **Docteur Anne TISSERAND**,

10 ans plus tard c'est à mon tour... Tu m'as vu grandir et aujourd'hui tu es toujours là. Je suis heureuse que tu fasses partie du jury de thèse, merci d'avoir accepter et de m'épauler dans ce moment si important pour moi.

Remerciements

Merci à ma **maman**, je ne connais pas de mère plus stressée et aimante que toi. On t'aime même si tu te répètes un petit peu parfois.

Merci à mon **papou**. Tu me fais rire tous les jours, tu ne t'arrêtes jamais, je suis ton premier public.

Merci à vous deux, mes parents, de me donner la chance de continuer mes études et de croire en moi. J'ai beaucoup de chances d'avoir des parents « cool » et à l'écoute comme vous. Je vous aime.

Merci à ma **sœur**, à ma miss, mon instagrameuse, influenceuse à ces heures perdues qui me manque souvent. Bientôt toi aussi tu feras une thèse et je sais que tu feras une super dentiste.

Merci à mes grands parents,

A mon papi **Didi**. Tu n'es pas le papa de mon papa pour rien. Je ne compte plus le nombre de fois où tes blagues m'ont faites pleurer de rire. Prend soin de toi papi, on t'aime trop.

A ma mamie **Simone**, ma super héroïne. Toujours au four et au moulin. Tu me chouchoutes toujours même à presque 25 ans.

A mamie **Monique**, ma mamie institutrice toujours bienveillante. Toi aussi tu es inarrêtable, tu m'impressionnes par ta force de caractère !

A mon papi **Jean-Pierre** ronchon au grand cœur. Je sais d'où je tiens mon côté bon vivant !

Merci à mes oncles, mes tantes, mes cousins, cousines

Jérôme, Céline, Lionel, Jean, Florence et Olivier mon parrain. **Clément, Lisa, Corentin, Leo et clém.** Je n'oublie pas la petite dernière des cousins/cousines mais aussi ma filleule d'amour **Élina.**

Merci à cette grande famille que j'aime. Je suis sûre à chaque repas de perdre plusieurs décibels mais de pleurer de rire.

Merci à mon chouchou **Benoit**, merci de m'avoir épaulée, d'avoir supporté mes nombreux mails, d'avoir relu la thèse de nombreuses fois. Le meilleur cuisinier de pâtes. Tu sais tout, le meilleur reste à venir.

Merci à mes amis,

Merci à ma sœur de cœur **Manon.** Ma plus ancienne amie. Je serai toujours là pour toi. Tu peux me faire confiance.

Merci à **Mathieu et MJ**, merci d'être à mes côtés, de m'avoir épaulée dans les moments difficiles comme vous l'avez fait. Je n'oublierai jamais. La distance fait que maintenant je ne peux plus vous voir quasiment tous les deux jours comme on avait pris l'habitude de le faire mais je sais que vous n'êtes jamais très loin.

Merci à mon **Gus**, merci aussi d'avoir été là et je sais que tu l'es toujours mais de plus loin maintenant !! Tu as cette capacité à être le plus fou d'entre nous mais à avoir dans le même temps une sagesse assez incroyable. Change rien.

Merci à **Hugo et Juliette**, mes amis mais aussi mes parents de substitution! (DAB de remerciement).

Merci à **Max et Lola**, un des couples les plus fous que je connaisse. Les petites fouines. Merci pour ces fous rire.

A **Marc et Lolli**, les deux Kinés, mes derniers amis étudiants de ce groupe (Les Brows ? Mais qui sont les Brows ?). Seuls nous pouvons encore comprendre ce que c'est d'être libre et chill tout l'été.

Merci à mes amis médecins, **Guillaume, Ines, Trecey, Jules**, avec qui j'ai partagé ma PACES, un nombre incalculable de repas à la cafet, de journées BU, de pauses mais aussi de fou rires, de galères.

Avec toi, **Jules** de nombreux dîners avec notre acolyte Manon à se radoter les mêmes anecdotes de nos années lycées sans jamais s'en lasser. Vivement les équations horaires.

Merci à **Justine**, le phénomène ! Je n'en connais pas deux comme toi !

A mes amis pharmaciens,

A ma **Julie**, on se suit depuis la PACES et nous aussi on en a partagé des choses...! Je me souviens être avec toi à la BU (pour changer) le jour où j'ai commencé les premiers mots de la thèse.

Sans oublier **Chloé**, mon amie la plus déjantée, coéquipière de squash et j'en passe. Merci les filles, merci à mes deux acolytes de la promo EBOILA. Je n'aurai pas vécu les exams de la même manière.

A **Edouard** mon binôme de TP, et d'Erasmus. Merci d'avoir rendu ces TP plus marrants, tu es une des personnes les plus gentilles que je connaisse. Tu as toujours le sourire et le mot pour reconforter. Je suis fière d'être ton amie.

Je n'oublie pas la team de l'ALEE, mes nouveaux parisiens **Paul et Anais**, les Pharma indus qui brassent asap. On sait que vous ne perdez pas le nord.

A mes **coxi**, les **mavs** : **Tanguy, Mathilde, Anouch, Almita, Alix**. Quand il y a un mauvais coup à faire, je sais que vous n'êtes jamais très loin. Merci pour tous ces fous rires! Je crois que j'utilise encore Snapchat uniquement pour vous. Tous les jours c'est au moins une photo, une vidéo, un audio où je peux pleurer de rire. Vous me manquez.

Merci à ma nouvelle équipe Lyonnaise de l'EM (**Guillaume, Marion, Clara, Anna, Noli**) pour m'accompagner dans cette nouvelle aventure et pour m'avoir supporté dans la fin de rédaction de cette thèse.

Merci à la pharmacie des Catalans : **Paul, Laure, Hugo, MH** merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir formée à mon nouveau métier. J'ai passé plusieurs mois dans le meilleur des cadres possibles. Je suis fier d'avoir fait partie de votre équipe.

Merci à L'Hôpital Laveran, à **Patrick, Sarah, Sophie** et encore **Sandrine**. C'est avec vous que le projet de thèse a débuté. Merci de m'avoir tant appris, et épaulée.

J'en oublie sûrement mais le cœur y est.

“Le bonheur est la seule chose qui se double si on le partage.”

Albert Schweitzer

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs. »***

INTRODUCTION	23
Partie I : Les anticoagulants oraux, des traitements identifiés à risque	24
I) L'hémostase	24
1) L'hémostase primaire	24
2) La coagulation	25
3) La fibrinolyse	28
II) Les Anti-Vitamines K : au premier rang des médicaments iatrogènes	29
1) Le mécanisme d'action des AVK	29
2) Les AVK : des médicaments à marge thérapeutique étroite	30
3) Les AVK : des indications ciblant une population à risque	32
4) Les AVK : une variabilité thérapeutique inter et intra-individuelle qui imposent une adaptation des posologies	33
5) Des interactions nombreuses et à risques	36
a) Les interactions médicamenteuses	36
1. Les interactions pharmacocinétiques	36
i. L'induction enzymatique	36
ii. L'inhibition enzymatique	37
iii. L'augmentation de la forme libre	37
2. Les interactions pharmacodynamiques	38
b) Les interactions alimentaires	39
6) Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	40
a) Les effets indésirables	40
b) Les contre-indications	41
c) Les précautions d'emploi	41
7) Le cas particulier de la grossesse sous AVK	42
8) Les accidents sous AVK	43
a) Surdosage et accident hémorragique	43
b) Sous dosage et accident thromboembolique	44
9) Conduite à tenir en cas de chirurgie	45
a) La chirurgie programmée	45
1. Sans arrêt des AVK	46
2. La chirurgie programmée avec arrêt des AVK	46
b) La chirurgie urgente non programmée	47
III) Les anticoagulants oraux direct (AOD) : médicaments iatrogènes à usage plus récent	48
1) Le mécanisme d'action des AOD	48
2) La pharmacocinétique des AOD	49
3) Indications et populations à risque	50
4) Surveillance du traitement	51
5) De nombreuses interactions à risques	52
a) Des interactions nombreuses et à risques	52
1. L'induction enzymatique	52
2. L'inhibition enzymatique	52
b) Les interactions pharmacodynamiques	53
6) Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	54
a) Les effets indésirables	54
b) Contre-indications	54
c) Précautions d'emploi	55
7) La grossesse sous AOD	55
8) Accidents sous AOD	56
a) Surdosage et accident hémorragique	56
b) Sous dosage et accident thromboembolique	58
9) Conduite à tenir en cas de chirurgie	58

a) La chirurgie planifiée	58
b) La chirurgie non planifiée	59
IV) Comparaison AVK vs AOD	60
Partie II : Les entretiens pharmaceutiques	66
I) Principe et réglementation à l'officine	66
1) Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ?	66
2) Un cadre légal et réglementé	67
II) Déroulement classique de l'entretien pharmaceutique en officine	70
1) Étapes et processus	70
2) Points forts des entretiens pharmaceutiques	73
a) Amélioration de l'adhésion au traitement	73
b) Nouvelle mission du pharmacien	74
c) Vers un autre modèle de la pharmacie	74
d) Nouvelle source de rémunération	74
3) Limites des entretiens pharmaceutiques	75
a) Des limites administratives : facturation et paiement	75
b) Des difficultés organisationnelles	75
c) Un manque de formation	76
d) Une approche méconnue des patients	76
III) Les entretiens pharmaceutiques à l'hôpital : un autre modèle, exemple de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran	77
1) Identifier les patients	77
2) Recueil des données médicales	78
3) Réalisation de l'entretien pharmaceutique	79
4) Compte rendu de l'entretien pharmaceutique	86
5) Un projet lien ville-hôpital	86
Partie III : Bilan après trois ans d'entretiens pharmaceutiques sur les anticoagulants oraux à l'HIA Laveran	87
I) Contexte et historique	87
1) Période 1 (de septembre à décembre 2015) : les entretiens pharmaceutiques en ses débuts à l'HIA Laveran	87
2) Période 2 (de janvier 2016 à juin 2017) : ajout des anti-vitamines K (AVK) et création de nouveaux guides d'entretien	87
3) Période 3 (de juillet 2017 à juillet 2018) et 4 (de août 2018 à décembre 2018) : évolution des outils et améliorations des pratiques	88
II) Objectif	89
III) Matériels et méthodes	90
IV) Résultats	92
1) Données générales	92
2) Évaluation des connaissances des patients AVANT et APRES l'entretien	94
a) Niveau de connaissance AVANT les EP	94
b) Niveau de connaissance APRES l'entretien pharmaceutique	96
V) Discussions	97
Partie IV : Retour d'expérience officinale	103
I) Introduction	103
II) Objectifs	103
III) Matériels et Méthodes	104
IV) Résultats	105
1) Données générales et pratiques d'entretiens pharmaceutiques en pharmacie d'officine	105
2) Avis du pharmacien d'officine sur le CR de l'EP envoyé par l'HIA Laveran	107
3) Utilisation en pratique des informations apportées par le CR	107

4) Avis des pharmaciens d'officine sur la démarche et les EP en officine	107
V) Discussion	108
<u>Conclusion</u>	111
<u>Annexes</u>.....	112

Liste des Figures

Figure 1 : L'hémostase primaire	25
Figure 2 : Les étapes de la coagulation	27
Figure 3 : La fibrinolyse	28
Figure 4 : Inhibition indirecte de la γ -carboxylation des facteurs de coagulation par les AVK	30
Figure 5 : Mise en place d'un traitement AVK.....	35
Figure 6 : Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave	44
Figure 7 : Algorithme systématique de prise en charge des patients sous AVK en chirurgie orale.....	47
Figure 8 : Mécanisme d'action des AOD	48
Figure 9 : prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD	57
Figure 10 : Évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK	60
Figure 11 : Évolution annuelle d'utilisation des AOD et des AVK	61
Figure 12 : Le nouveau protocole de rémunération des entretiens pharmaceutiques	68
Figure 13 : Première page du carnet d'information du traitement sous AVK.....	83
Figure 14 : Carte de surveillance Pradaxa® :	84
Figure 15 : Carte de surveillance Xarelto® :	84
Figure 16 : Carte de surveillance Eliquis® :	85
Figure 17 : Répartition des entretiens pharmaceutiques par famille thérapeutique et par molécule.....	92
Figure 18 : Évolution de l'activité en fonction du temps.....	93
Figure 19 : Satisfaction des patients et de leur aidant sur l'utilité, la durée et le moment choisi de l'entretien	93
Figure 20 : Niveau de connaissances des patients avant l'EP	94
Figure 21 : Niveau de connaissances des patients avant l'EP	94
sur les points spécifiques aux AVK	94
Figure 22 : Niveaux de connaissances des patients sous AVK vs AOD avant l'EP	95
Figure 23 : Niveau de connaissances des patients avant et après l'EP pour tous les critères d'évaluations étudiées sur la période	96
Figure 24 : Nombre de retours vs non-retours selon le nombre de relances.....	105
Figure 25 : Fréquence de réalisation d'EP	106
Figure 26 : Ressenti des officinaux face aux nouvelles missions du pharmacien	108
Figure 27 : La plateforme Observia®	109

Liste des Tableaux

<i>Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation</i>	26
<i>Tableau 2 : Les deux classes d'AVK</i>	31
<i>Tableau 3 : Pharmacocinétique des trois principaux AVK</i>	32
<i>Tableau 4 : INR cible et durée de traitement selon l'indication</i>	34
<i>Tableau 5 : Les principaux inducteurs et inhibiteurs des AVK</i>	38
<i>Tableau 6 : Classification d'aliments selon leur teneur en vitamine K</i>	40
<i>Tableau 7 : Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible</i>	43
<i>Tableau 8 : La pharmacocinétique des AOD</i>	50
<i>Tableau 9 : Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque)</i>	51
<i>Tableau 10 : Les interactions médicamenteuses</i>	53
<i>Tableau 11 : Gestion péri-opératoire des AOD en fonction du risque hémorragique</i>	59
<i>Tableau 12 : Comparatif AVK AOD</i>	62
<i>Tableau 13 : Avantages et inconvénients AVK/AOD</i>	64
<i>Tableau 12 : Questionnaire de Morisky à 8 questions : évaluation de l'observance</i>	72
<i>Tableau 13 : Critères d'évaluation et informations recueillies selon les périodes considérées</i>	90
<i>Tableau 14 : Nombre d'entretiens pharmaceutiques selon la période considérée</i>	92

Liste des Annexes

Annexe 1 : Liste des interactions médicamenteuses avec les AOD

Annexe 2 : Couverture et premières pages du guide d'accompagnement des patients sous AVK

Annexe 3 : Couverture et première page du guide d'accompagnement des patients sous AOD

Annexe 4 : Fascicule de sensibilisation aux entretiens pharmaceutiques pour les AOD par l'assurance Maladie

Annexe 5 : Guide des entretiens pharmaceutiques AVK utilisé à l'Hôpital des Instructions des Armées Laveran

Annexe 6 : Guide des entretiens pharmaceutiques AVK utilisé à l'Hôpital des Instructions des Armées Laveran

Annexe 7 : Couverture et premières pages du carnet d'information et de suivi du traitement des patients sous AVK

Annexe 8 : Premières page des anciens guides d'entretiens repris de l'Hôpital d'Instruction des Armées Bégin

Annexe 9 : Début du guide d'entretien AVK sous forme de jeu de cartes

Annexe 10 : Compte rendu de l'EP réalisé à l'Hôpital d'instruction des Armées Laveran chez les patients sous AVK

Annexe 11 : Compte rendu de l'EP réalisé à l'Hôpital d'instruction des Armées Laveran chez les patients sous AOD

Annexe 12 : Questionnaire « Etat des lieux des pratiques et satisfaction du compte rendu envoyé par l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran »

Liste des abréviations

ACO : Anticoagulant Oraux
ADP : Adénosine Diphosphate
AINS : Anti-Inflammatoire Non stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOD : Anticoagulants Oraux Direct
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Anti Vitamine K
CCP : Peptides Cycliques Citrullinés
CETSA : Centre d'Éducation Thérapeutique de l'Hôpital Saint-André
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CR : Compte Rendu
EP : Entretien Pharmaceutiques
ES : Embolies Systémiques
ETEV : Évènement Thromboemboliques Veineux
ETP : Éducation Thérapeutique du Patient
FA : Fibrillation Auriculaire
FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire
Fdr : Facteurs de Risques
GP IIb-IIIa : Glycoprotéine IIb-IIIa
HAS ; Haute Autorité de Santé
HIA : Hôpital d'Instruction des Armées
HPBM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HTA : Hyper Tension Artérielle
INR : International Normalized Ratio
ISI : Indice de Sensibilité International du réactif
MDL : Marge Dégressive Lissée
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
MTE : Marge Thérapeutique Etroite
PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PUI : Pharmacien à Usage Intérieur
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
TQ : Temps de Quick
Transporteur P-gp : Transporteur P-glycoprotéine ou Permeability-GlycoProtein
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
vWF : Facteur de Willebrand

INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux (ACO) sont classés parmi les médicaments à haut risque iatrogène. Ils font, par ailleurs, partis de la liste des « Never Events » établis par l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) (1). Le risque hémorragique en est le principal. Selon les données de l'ANSM, 5.000 décès par an sont imputables aux anti-vitamines K (AVK). En 2009, 31% des événements indésirables graves sont liés aux AVK (2). Concernant les anticoagulants oraux directs (AOD), la prévalence des hospitalisations liées à un effet indésirable (EI) est estimée à 25,8% (3).

Face à cette iatrogénie, des mesures préventives comme les entretiens pharmaceutiques (EP) sont proposés. Un EP est un entretien personnalisé entre le patient et le pharmacien. Il permet d'assurer l'adhésion du patient à son traitement et de l'informer sur les risques éventuels. Cette pratique est largement développée dans les établissements de santé et s'impose comme indispensable dans le parcours de santé du patient. Elle ne fait que débiter en pharmacie de ville. Cette nouvelle mission attribuée aux pharmaciens de ville, renforce ses rôles de conseil, d'éducation et de prévention auprès des patients. Elle participe au développement de la pharmacie clinique en ville, et au lien ville-hôpital. En effet, les pharmacies de ville et d'hôpitaux communiquent très peu entre elles. Pourtant, cette collaboration devient incontournable pour sécuriser et optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient au point de transition de son parcours de soins.

Après avoir rappelé les risques intrinsèques à l'exposition aux ACO, présenté le cadre réglementaire des EP en pharmacie de ville, et décrit le déroulement des EP à l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran (HIAL), cette thèse réalise un bilan à 3 ans de pratique d'EP à l'HIAL et une enquête sur la pratique des EP en pharmacie de ville. Elle étudie ainsi la possibilité d'une collaboration ville-hôpital dans ce domaine.

Partie I : Les anticoagulants oraux, des traitements identifiés à risque

Avant de décrire les deux familles d'anticoagulants oraux (ACO) et, afin de mieux comprendre leur mécanisme d'action, le premier paragraphe ci-dessous fait un bref rappel du mécanisme physiologique de l'hémostase.

I) L'hémostase

L'hémostase est un mécanisme permettant de garder le sang à l'état fluide dans les vaisseaux. C'est un processus physiologique qui assure l'arrêt des saignements et des hémorragies. Il se décline en trois temps :

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

1) L'hémostase primaire

Lors d'une brèche vasculaire, le mécanisme de l'hémostase primaire se déclenche. Elle débute par une vasoconstriction immédiate. Cette vasoconstriction a pour but de réduire ou de stopper le flux sanguin. Elle est possible grâce aux médiateurs d'origine plaquettaire (sérotonine et thromboxane A2), endothéliale (contact du facteur tissulaire du vaisseau avec les facteurs plasmatiques de la coagulation) ou neurovégétative. Puis l'étape d'adhérence plaquettaire se met en place. Elle correspond au contact des plaquettes au sous-endothélium exposé à la lésion de l'endothélium. Cette adhérence s'établit grâce au facteur de Willebrand (vWF) qui fixe les glycoprotéines (GP) Ib en surface des plaquettes au sous-endothélium.

Cette adhérence déclenche l'activation des plaquettes qui se traduit par un changement de conformation des GP IIb-IIIa et une libération des substances adénosine diphosphate (ADP), adrénaline, noradrénaline, thromboxane A2 permettant l'agrégation plaquettaire.

En présence de calcium, le fibrinogène se fixe sur la GP IIb-IIIa en surface des plaquettes et permet l'agrégation d'autres plaquettes. Il se forme alors un amas plaquettaire appelé « clou plaquettaire » qui va arrêter en partie l'hémorragie. La formation d'un caillot de fibrine, lors de l'étape de la coagulation, complète l'arrêt de l'hémorragie.

La Figure 1 ci-dessous présente les trois étapes de l'hémostase primaire : la vasoconstriction localisée avec une diminution du flux sanguin puis l'adhérence plaquettaire, l'agrégation plaquettaire et la formation du clou plaquettaire.

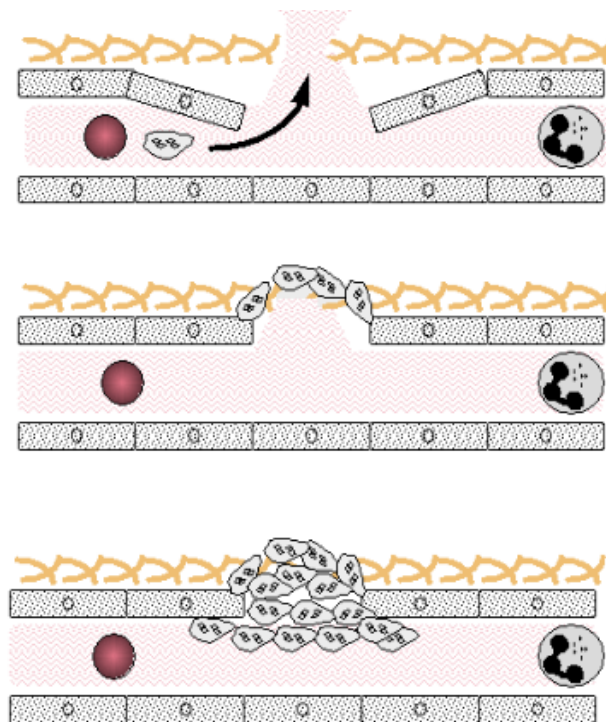


Figure 1 : L'hémostase primaire (4)

2) La coagulation

La cascade de coagulation implique des facteurs de coagulation qui sont des proenzymes (à l'exception des facteurs V et VIII), tous synthétisés par le foie sauf le facteur VIII. Ils affluent sous forme non-active et sont transformés sous forme active lors de la mise en route du processus de coagulation.

Quatre facteurs sont vitamines-K-dépendants : les facteurs II, VII, IX et X.

Le Tableau 1 présente les différents facteurs de la coagulation, leur nom, leur paramètre d'exploration ainsi que les pathologies qu'ils peuvent générer en cas de défaut.

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation (5)

N°	Nom	Vitamine K-dépendant	Exploration	Pathologies
I	Fibrinogène		TP, TCA, TT	Afibrinogénie
II	Prothrombine	Oui	TP, TCA, TT	Carence en vitamine K, affections hépatiques
V	Proaccélérine		TP, TCA, TT	Déficit héréditaire
VII	Proconvertine	Oui	TP	Carence en vitamine K, affections hépatiques, déficit héréditaire
VIII	Anti-hémophilique A		TCA	Hémophilie A
IX	Anti-hémophilique B	Oui	TCA	Hémophilie B
X	Stuart	Oui	TP, TCA, TT	Carence en vitamine K, affections hépatiques, déficit héréditaire
XI	Rosenthal		TCA	Déficit héréditaire
XII	Hageman		TCA	Déficit héréditaire
XIII	Stabilisant de fibrine		Dosages enzymatiques	Déficit héréditaire

Nous verrons par la suite que la vitamine K est l'élément central à l'activation de ces facteurs et qu'il constitue la cible d'une des familles d'ACO que nous décrirons par la suite. La seconde famille d'ACO, que nous décrirons plus loin, a une action directe sur les facteurs de la coagulation.

La coagulation comporte deux voies :

- La voie endogène activée par des substances d'origine sanguine ;
- La voie exogène impliquant des facteurs tissulaires.

La voie endogène est déclenchée par les facteurs « contacts ». Ils sont activés lors du contact du sang avec les structures sous-endothéliales. La cascade de réaction démarre par l'activation du facteur XII. On observe ensuite l'activation du facteur XI en présence de calcium puis IX avec le cofacteur VIII et enfin le facteur X.

La voie exogène est prépondérante dans ce mécanisme de coagulation. Elle débute par l'activation du facteur VII qui active lui-même le facteur X grâce à la présence de calcium. Le facteur X en association avec le facteur V permet la formation de thrombine.

Ces deux voies ont pour finalité l'activation du facteur X et donc la formation de thrombine (facteur II) qui transforme le fibrinogène en réseau de fibrine.

La thrombine ou facteur II rétroactive également les facteurs XI, VIII, V et XIII jusqu'à ce que le réseau de fibrine suffise à l'arrêt de l'hémorragie.

La Figure 2 présente les voies intrinsèques (endogènes) et extrinsèques (exogènes) de la coagulation. La voie endogène correspond à la mesure du TCA.

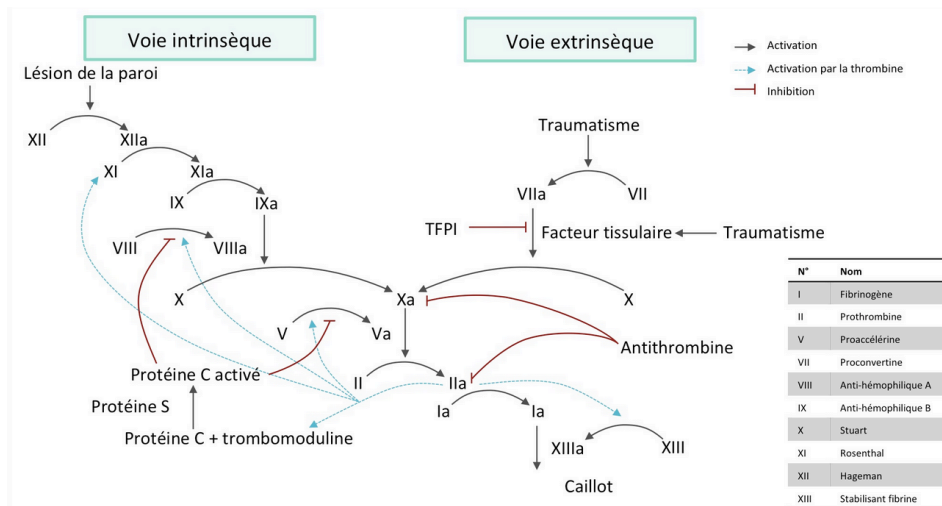


Figure 2 : Les étapes de la coagulation (6)

3) La fibrinolyse

Une fois l'endothélium réparé, le mécanisme de fibrinolyse se met en place. Cette étape est un processus physiologique qui détruit le réseau de fibrine sous l'action de la plasmine. C'est une enzyme peptidase qui est activée par l'urokinase, l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), la kallikréine, et le facteur XII. Elle permet de rétablir la perméabilité du vaisseau, d'éviter l'extension du caillot et de protéger contre les risques de thromboses (5,7).

La Figure 3 présente le mécanisme de fibrinolyse.

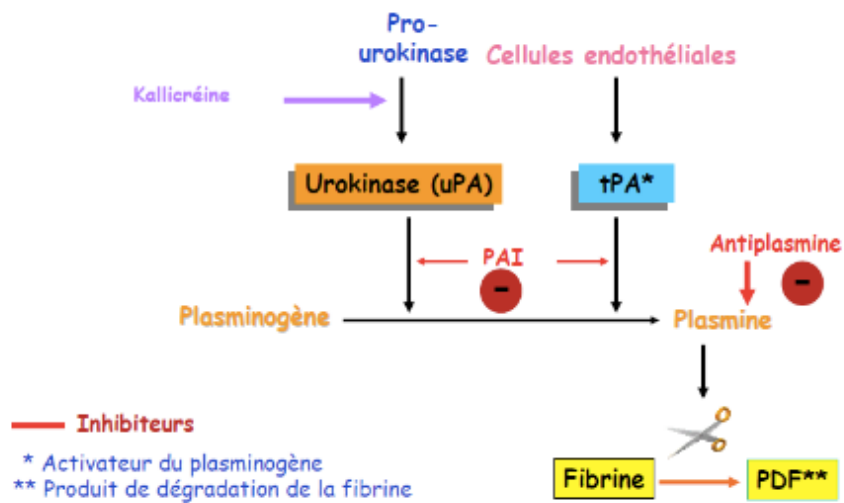


Figure 3 : La fibrinolyse (4)

II) Les Anti-Vitamines K : au premier rang des médicaments iatrogènes

Selon l'ANSM, les anti-vitamines K (AVK) se placent au premier rang des médicaments iatrogènes par accidents hémorragiques graves (7).

Leur fenêtre thérapeutique étroite, la grande variabilité de réponse individuelle, les interférences médicamenteuses et alimentaires, les méthodes de contrôles biologiques sont autant de facteurs rendant le traitement par AVK à hauts risques iatrogènes.

Il existe deux familles d'AVK : les dérivés de la coumarine et les dérivés de l'indanedione. Les trois AVK commercialisés en France sont la fluindione, la warfarine et l'acenocoumarol. Ces deux derniers appartiennent aux dérivés de la coumarine ; la fluindione appartenant aux dérivés de l'indanedione.

1) Le mécanisme d'action des AVK

Comme leur nom l'indique, la cible des AVK est la vitamine K. Il s'agit d'une vitamine liposoluble qui peut être soit apportée par l'alimentation, soit produite par l'organisme grâce à des bactéries intestinales.

Certains facteurs de la coagulation sont dits « vitamine-K-dépendants » car leur activation en est dépendante. Ce sont les facteurs II, VII, IX, X ainsi que les protéines C et S. Ils sont tous synthétisés par le foie. La vitamine K prend part à un cycle métabolique au niveau des microsomes hépatiques aboutissant à la γ -carboxylation des facteurs de coagulation permettant de les transformer en facteurs activés.

Les AVK sont des analogues structuraux de la vitamine K. Ils agissent en bloquant la réduction de la vitamine K en entrant en compétition avec la vitamine K. Ils inhibent ainsi la synthèse des facteurs vitamine-K-dépendants. La coagulation est alors interrompue lorsqu'il n'y a plus de facteurs vitamines-K-dépendants.

La Figure 4 représente le mécanisme d'action des AVK.

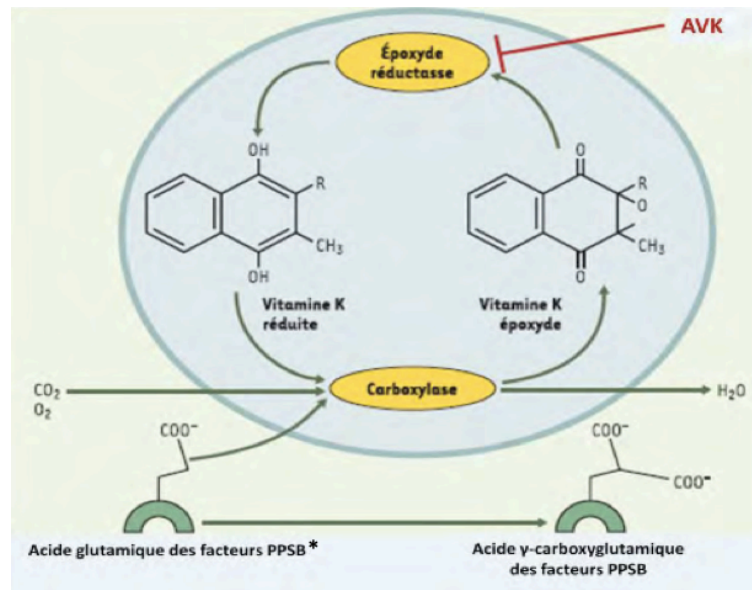


Figure 4 : Inhibition indirecte de la γ -carboxylation des facteurs de coagulation par les AVK (8)

2) Les AVK : des médicaments à marge thérapeutique étroite

Pour les deux catégories d'AVK, l'absorption est rapide. Elle se fait par voie duodénale de manière passive, rapide et complète. Leur biodisponibilité est supérieure à 80 %.

Ils se fixent à l'albumine de manière forte et réversible. La fraction libre est active tandis que la fraction liée est une forme de stockage et de transport. Celle-ci se dissocie pour libérer la forme libre active selon les besoins.

Selon l'AVK, le métabolisme varie et se différencie par la demi-vie : 8 heures pour l'acénocoumarol, 31 heures pour la fluindione et 35 à 45 heures pour la warfarine. Leur délai et durée d'action sont donc différents. Le Tableau 2 détaille les délais et durées d'action des différents AVK.

*Complexe prothrombinique : concentré des facteurs II - prothrombine -, VII - proconvertine -, IX - facteur antihémophilique B et X - facteur de Stuart

L'élimination est principalement urinaire pour la fluindione et la warfarine, sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé. Elle est à 29% fécale et 60% urinaire pour l'acénocoumarol.

Tableau 2 : Les deux classes d'AVK (9)

		Délai d'action	Durée d'action
Dérivés de la 4.OH-coumarine	Biscoumacétate d'éthyle Acénocoumarol Warfarine	1-2 jours 2 jours 2-3 jours	Brève (1-2 jours) Semi lente (2-4 jours) Longue (4-6 jours)
Dérivés de l'indane-1,3 dione	Phénindione Fluindione	1-2 jours 1-2 jours	Brève (1-2 jours) Semi lente (2-3 jours)

Le tableau 3 représente les trois pharmacocinétiques de la Fluindione, Warfarine et Acénocoumarol.

	Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol
Absorption Biodisponibilité Tmax	Rapide	Rapide	Rapide Importante (60 %) 2-3h
Variabilité Intra/interindividuelle	Importante	Importante	Importante
Distribution Volume distribution (Vd) Liaison protéines plasmatiques Passage placenta/lait maternel	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Vd = 0,16 à 0,22 L/kg Oui
Métabolisme	Forme libre uniquement	Forme libre uniquement	
Principales voies	Induction enzymatique	Induction enzymatique	CYP450 2C9 CYP1A2 CYP2C19
Métabolites	Inactifs	Inactifs	Inactifs
Interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Nombreuses	Nombreuses	Nombreuses
Élimination	Rénale Directe ou après métabolisation	Rénale Directe ou après métabolisation	60 % rénale – 29 % fécale Surtout après métabolisation
t _{1/2 vie}	3h	35-45h	8-11h
Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale

Tableau 3 : Pharmacocinétique des trois principaux AVK (2)

3) Les AVK : des indications ciblant une population à risque

Les AVK sont principalement indiqués en cas de :

- Cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire (FA), flutter, tachycardie atriale...);
- Thromboses veineuses profondes et/ou embolies pulmonaires ainsi qu'en prévention de leurs récives, en relais de l'héparine ;
- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués.

Les AVK sont majoritairement prescrits en préventif dans le cadre de troubles du rythme cardiaque exposant à un risque thrombotique.

L'exposition aux AVK augmente avec l'âge (10). Les patients sont le plus souvent des personnes âgées, polymédiquées atteintes de pathologies chroniques. La prudence est ainsi renforcée.

4) Les AVK : une variabilité thérapeutique inter et intra-individuelle qui imposent une adaptation des posologies

Les AVK sont des traitements à index thérapeutique étroit et leur action est variable selon l'individu. Il n'y a pas de posologie fixe.

La première dose est toujours probatoire puis le médecin adapte la posologie dans l'objectif d'atteindre la cible thérapeutique. La dose initiale de la Fluindione est de 20 mg puis elle est augmentée par paliers de 5 mg. Celle de la Warfarine est de 5 mg, modulée par paliers de 1 mg. Enfin pour l'Acénocoumarol, elle est de 4 mg, augmentée par paliers de 1 mg (11).

Chez le sujet de plus de 75 ans et chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique, la dose initiale est divisée de moitié soit 10 mg pour la Fluindione, 5 mg pour la Warfarine et 1 mg pour l'Acénocoumarol (12).

Son suivi biologique repose sur le dosage de l'International Normalized Ratio (INR) qui est le rapport entre le temps de coagulation du sang d'une personne et celui d'un témoin.

Les doses sont ainsi adaptées en fonction de l'INR. Ce contrôle se fait autant que possible dans le même laboratoire d'analyses médicales pour que les résultats soient comparables.

Le Tableau 4 indique la zone cible de l'INR selon l'indication de l'AVK, et la durée de traitement à adapter selon cette indication. Dans la majorité des indications, elle se situe entre 2 et 3, et ce n'est uniquement en cas de prothèses valvulaires mécaniques que la cible est plus élevée : entre 2.5 et 3.5 ou, entre 3 et 4.5.

Tableau 4 : INR cible et durée de traitement selon l'indication (13)

Indication	Zone cible de l'INR	Durée de traitement
Troubles du rythme supra-ventriculaires	2 - 3	A long terme
Valvulopathies mitrales	2 - 3	A long terme
Prothèses valvulaires mécaniques	2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5 (selon les facteurs de risque et le type de prothèse)	A long terme
Prothèses valvulaires biologiques	2 - 3	3 mois
Infarctus du myocarde compliqué	2 - 3	≥ 3 mois
Thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire	2 - 3	3 mois ou ≥ 6 mois (selon FdR et facteur déclenchant)

Le premier contrôle de l'INR s'effectue après la troisième prise d'AVK afin de dépister une hypersensibilité individuelle. Une INR supérieure à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie. Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR : entre 3 à 6 jours après le premier contrôle. Puis la surveillance se fera toutes les 48 heures jusqu'à obtenir deux INR stables successivement. Le dosage se fera ensuite une fois par mois.

La chronologie de ces contrôles se répètera en cas de modification de la posologie, de maladie intercurrente, d'importantes diarrhées, de vomissements, d'un nouveau traitement comme les antibiotiques.

Chez un sujet sans traitement anticoagulant, l'INR se situe aux alentours de 1 (12).

Il se calcule selon la formule suivante : dosage INR = $\left(\frac{TQ \text{ patient}}{TQ \text{ témoin}}\right)^{ISI}$

TQ : temps de Quick

ISI : indice de sensibilité international du réactif

La décision d'une mise sous AVK prend en compte plusieurs facteurs. La Figure 5 présente un arbre décisionnel indiquant la démarche à suivre avant l'initiation d'un traitement par AVK.

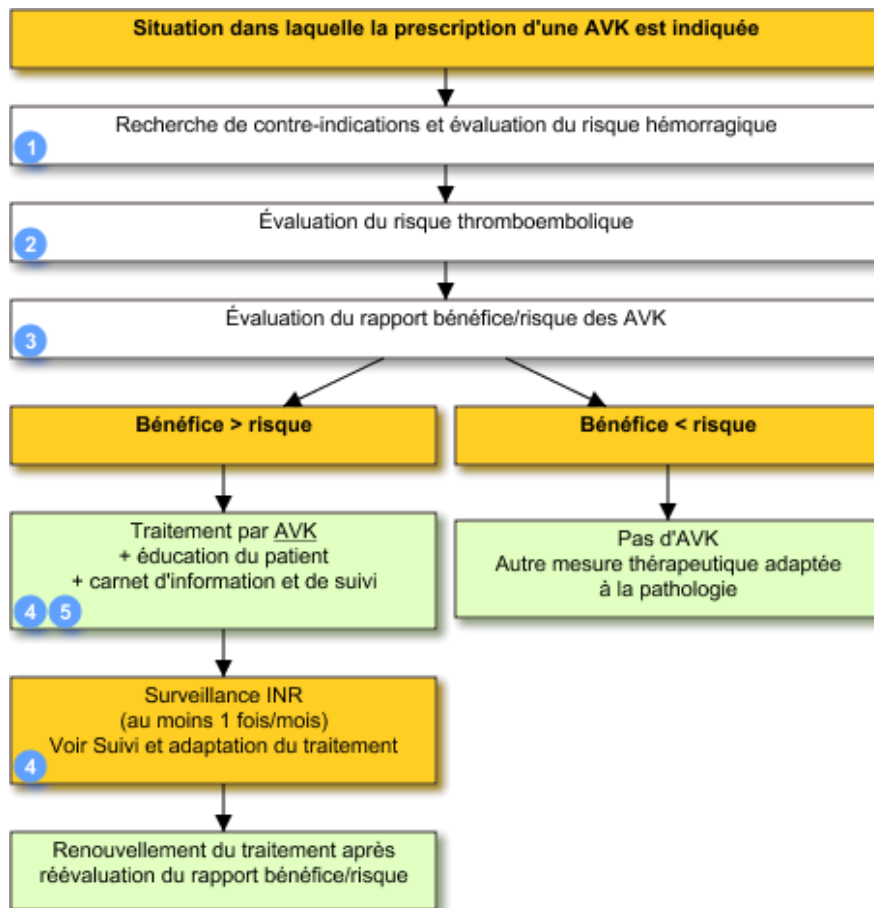


Figure 5 : Mise en place d'un traitement AVK (14)

En cas d'oubli, la prise de la dose oubliée dépend du délai entre la prise habituelle et le moment où le patient se rend compte de l'oubli :

- Si l'oubli est inférieur à 8 heures, le patient peut prendre la dose oubliée ;
- Si l'oubli est supérieur à 8 heures, le patient doit sauter la prise et prendre la dose prochaine à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée.

Il faudra, dans les deux cas, noter cet oubli dans un carnet de suivi dont l'usage sera détaillé ultérieurement.

5) Des interactions nombreuses et à risques

Les interactions médicamenteuses et alimentaires sont importantes et significatives avec les AVK : leur potentialisation expose à un risque hémorragique et à l'inverse, leur inhibition expose au risque thrombotique. Un rapport publié par l'ANSM en avril 2014 place les AVK au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes.

a) Les interactions médicamenteuses

Les AVK interagissent avec de nombreuses substances.

On note deux types d'interactions médicamenteuses :

- Les interactions pharmacocinétiques ;
- Les interactions pharmacodynamiques.

1. Les interactions pharmacocinétiques

Les interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique concernent les interactions perturbant le métabolisme de l'AVK et influençant la forme libre de l'AVK. La forme libre est alors soit augmentée soit diminuée par des mécanismes d'inhibition ou d'induction enzymatique.

i. L'induction enzymatique

Ce mécanisme potentialise le métabolisme de l'AVK et donc diminue sa fraction libre active, ce qui a pour conséquence une diminution de l'effet de l'AVK. Le millepertuis fait partie de cette catégorie et agit en induisant le cytochrome 450CYP3A4. Il est contre-indiqué avec un traitement AVK car il diminue sa concentration plasmatique et donc son effet. Il expose donc aux risques d'inefficacité et donc de thromboses.

Les barbituriques, la carbamazépine, la rifampicine, la griséofulvine font également partie de cette catégorie, et font l'objet de précautions d'emploi.

ii. L'inhibition enzymatique

A l'inverse, ce mécanisme ralentit le métabolisme de l'AVK et augmentent la fraction libre active de l'AVK, qui a pour conséquence une augmentation de l'effet de l'AVK. Le miconazole est l'une des substances de cette catégorie. Il est contre-indiqué avec un traitement AVK car il augmente la concentration plasmatique de l'AVK par inhibition du cytochrome 450CYP3A4. Il expose donc aux risques de surdosages et donc d'hémorragies.

Les nitro-imidazolés, l'amiodarone, la cimétidine (>800 mg/jour), et le disulfiram font également partie de cette catégorie et font l'objet de précautions d'emploi.

En cas d'intoxication aiguë, l'alcool potentialise les AVK. Il y a donc un risque hémorragique accru.

iii. L'augmentation de la forme libre

Les AVK liés à l'albumine sont inactifs. La forme libre est active. Cependant, d'autres médicaments peuvent rentrer en compétition et déplacer ainsi une partie de la forme liée et inactive des AVK vers la forme libre. Une augmentation de la fraction libre active des AVK potentialise leur effet. La phénylbutazone, les salicylés à posologie $\geq 3\text{g}$ par jour ou $\geq 1\text{g}$ par prise chez tous les patients, les salicylés à $< 3\text{g}$ par jour ou $\geq 500\text{mg}$ par prise chez les patients avec antécédents d'ulcères, le miconazole sont des substances augmentant la fraction libre de l'AVK et sont donc contre indiqués avec les AVK.

Les salicylés à $< 3\text{g}$ par jour chez les patients sans ulcère et les AINS sont, avec les AVK, des associations déconseillées.

Le cotrimoxazole fait l'objet de précaution d'emploi en cas d'association aux AVK.

Tableau 5 : Les principaux inducteurs et inhibiteurs des AVK (15)

	Inhibiteurs	Inducteurs
AVK	Miconazole	Tabac millepertuis anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)

2. Les interactions pharmacodynamiques

L'activité pharmacodynamique de certains médicaments amplifie par synergie additive ou potentialisatrice, ou au contraire, par opposition, l'activité pharmacodynamique des AVK. C'est le cas des antibiotiques par voie orale, de la colestyramine, de l'huile de paraffine, des laxatifs, des hormones thyroïdiennes qui potentialisent l'effet des AVK.

A noter que les états pathologiques comme les infections ou les cancers sont également susceptibles d'augmenter l'effet des AVK. Les contrôles INR doivent donc être plus fréquents dans ces situations (13,16).

b) Les interactions alimentaires

Dans les études menées sur des sujets sous traitement AVK et recevant secondairement une supplémentation faible de l'ordre de 100 à 200 µg/jour de phylloquinone, il a été observé que cet apport supplémentaire ne change pas l'INR.

Toutefois, on aperçoit que les patients ayant initialement une insuffisance en apport de vitamines K sont très sensibles aux AVK. Des fluctuations importantes de l'efficacité du traitement AVK peuvent alors être observées pour des apports alimentaires faibles de vitamines K (aux alentours de 25 µg/jour) (17).

Dans les faits, aucun aliment n'est véritablement interdit. Cependant, l'apport en vitamine K par l'alimentation doit être apporté en quantité raisonnable, de façon régulière, sans excès.

Certains aliments sont riches en vitamine K et leur consommation en excès peut perturber le traitement AVK. Une alimentation trop riche en vitamine K diminuerait leur effet.

Le Tableau 6 identifie les aliments particulièrement riches en vitamine K. Ce sont ceux dont la teneur en vitamine K est comprise entre 100 et 1000 µg (18).

Tableau 6 : Classification d'aliments selon leur teneur en vitamine K

Teneur en µg/100 g <small>Source : table de composition nutritionnelle du CIQUAL (2013) Pro.anses.fr/TableCIQUAL</small>	Aliments
100 à 1000 µg Teneur forte	Thym*, persil*, pissenlits crus, basilic frais*, épinards cuits, huile de soja, bettes cuites, chicorée frisée, épinards crus, cresson, brocolis cuits, choux de Bruxelles cuits, laitue crue * En pratique les herbes aromatiques ne sont consommées en très faible quantités.
Teneur en µg/100 g <small>Source : table de composition nutritionnelle du CIQUAL (2013) Pro.anses.fr/TableCIQUAL</small>	Aliments
10 à 100 µg Teneur moyenne	Chou rouge cuit, cru, huile de colza, céleri rave cru, asperges cuites, chou blanc cru, pruneau, foie de génisse, petits pois conserves, huile d'olive, poireau cru, asperges en boîte...
Teneur en µg/100 g <small>Source : table de composition nutritionnelle du CIQUAL (2013) Pro.anses.fr/TableCIQUAL</small>	Aliments
5 à 50 µg	Edam, jaune d'oeuf, beurre, salami, foie de génisse, steak haché, crème fraîche, emmenthal, chou de choucroute.

6) Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi

Un rapport publié par l'ANSM en avril 2014 rapporte que les AVK sont responsables de 31% des évènements indésirables graves en 2009. Ils correspondent également à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %), et sont à l'origine de près de 5 000 accidents mortels par hémorragie par an.

a) Les effets indésirables

Le principal effet indésirable est l'hémorragie. On relève environ 0,5% de décès par hémorragie et 3% d'hémorragie grave pour 100 patients par année (10). Elle peut être le signe d'un surdosage.

On peut également observer des complications cutanées (urticaire, rash cutanées, nécrose cutanée), des complications immuno-allergiques (insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépatique, insuffisance médullaire) (19).

La fluindione est l'AVK prescrit aujourd'hui en dernier recours car le risque d'atteintes immuno-allergiques se déclenchant dans les 6 premiers mois, est plus souvent remarqué qu'avec les autres AVK (20).

b) Les contre-indications

Les contre-indications sont les suivantes (21) :

- Hypersensibilité
- Ulcère gastro-duodéal évolutif
- Hypertension artérielle (HTA) maligne
- Intervention neuro-chirurgicale ou intervention oculaire récentes
- Accident vasculaire cérébral récent (sauf embolie)
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- Certaines associations (citées précédemment)
- Grossesse (contre-indication absolue pendant le premier et le troisième trimestre)
- Allaitement (pour la fluindione)

c) Les précautions d'emploi

Dans certaines situations, une surveillance renforcée ainsi qu'une adaptation posologique sont nécessaires (13,21) :

- Accident vasculaire cérébral (AVC) récent
- Antécédent d'ulcères digestifs
- Interventions chirurgicales
- Insuffisance hépatique ou rénale
- Foie cardiaque
- HTA

Chez le sujet âgé, le risque d'hémorragie est élevé. Ainsi, avant l'instauration du traitement, le médecin doit faire une évaluation des bénéfices et des risques d'un traitement par AVK.

Le risque d'AVC ischémique connaît une incidence de 14/1000 entre 75 et 85 ans, et de 29/1000 au-delà de 85 ans. La prévalence des facteurs de risque (HTA, décompensation cardiaque et FA dans la population gériatrique) explique ces chiffres. La prévalence de la FA est d'environ 10% chez les plus de 80 ans.

Le risque hémorragique est attelé de façon indépendante à l'âge mais il l'est aussi à des facteurs de risque souvent retrouvés chez les personnes âgées comme l'hypertension artérielle, le diabète, la maladie cérébrovasculaire, la cardiopathie sévère, l'insuffisance rénale, le cancer, l'anémie et les antécédents d'une hémorragie majeure (21).

7) Le cas particulier de la grossesse sous AVK

Les AVK passent la barrière foeto-placentaire et sont contre-indiqués de façon absolue pendant les premier et troisième trimestres de grossesse.

Un syndrome malformatif a été signalé dans 4 à 7% des grossesses exposées entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires) ; au-delà de cette période, une fœtopathie cérébrale est décrite dans 1 à 2% des cas quel que soit l'AVK (11).

Il est donc fortement recommandé, chez la femme en âge de procréer et sous AVK, d'avoir recours à une contraception efficace.

Le traitement de choix pour la femme enceinte est l'héparine. Le médecin aura recours aux AVK uniquement lorsque l'héparine ne peut être utilisée ou expose à un risque thromboembolique supérieur à celui des AVK. L'héparine deviendra néanmoins obligatoire à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée. Ils peuvent être réintroduits après l'accouchement (11).

8) Les accidents sous AVK

a) Surdosage et accident hémorragique

Un surdosage en AVK peut être détecté grâce au dosage de l'INR. Dans le cas où le surdosage est asymptomatique, la prise en charge ambulatoire est à prioriser. Cependant, si le patient présente des facteurs de risque hémorragique (antécédent hémorragique, âge, comorbidité(s)), l'hospitalisation est à privilégier.

En cas de surdosage, lorsqu'un résultat INR est disponible, selon son résultat et la cible INR recommandé du patient, des conseils de prise en charge ont été émis. Le Tableau 7 décrit les mesures à prendre en fonction du résultat de l'INR et de la cible INR du patient.

Tableau 7 : Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible (22)

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

Les accidents hémorragiques se divisent en deux catégories : les saignements mineurs et les accidents graves. Les accidents mineurs sont des symptômes tels que les épistaxis, les ecchymoses et gingivorragies. Ils sont une alerte. Il est conseillé d'en parler au médecin traitant.

Les accidents graves sont neurologiques, digestifs, profonds (hémorragie intracrânienne, hématuries, rectorragies...) Dans ces cas, un bilan de coagulation est demandé en urgence. Selon les résultats obtenus de l'INR, le traitement peut être arrêté et une injection de concentré de complexe prothrombinique (CCP) est parfois réalisée. La dose est ensuite réajustée (8,23).

La Figure 6 décrit la prise en charge à mettre en place en cas d'hémorragie grave.

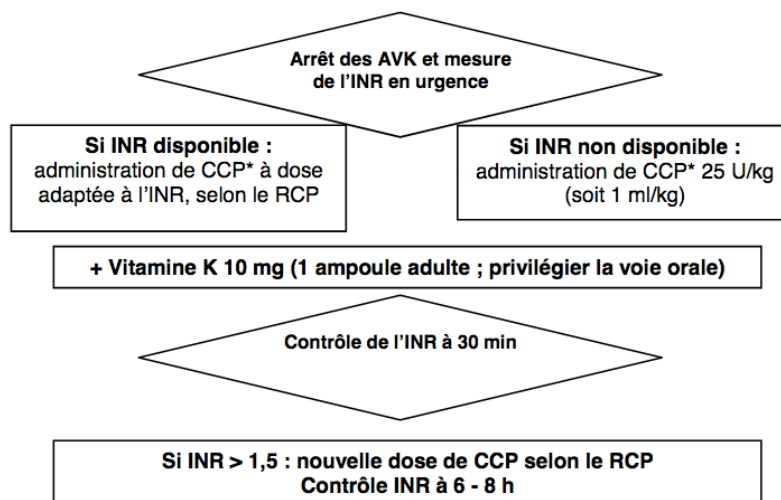


Figure 6 : Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (14)

b) Sous dosage et accident thromboembolique

Un sous dosage en AVK expose le patient à un risque thromboembolique.

Un caillot est alors susceptible de se former dans la circulation sanguine. Il y a alors un risque de phlébite, d'embolie pulmonaire ou d'AVC thrombotique.

Le patient doit être sensibilisé aux symptômes liés à ces trois types de pathologies dans le but d'optimiser sa prise en charge.

La phlébite ou thrombose veineuse profonde est un caillot de sang qui se forme dans une veine, le plus souvent les membres inférieurs. Les principaux symptômes sont la douleur, les rougeurs et l'œdème. Elle doit rapidement être prise en charge afin d'éviter des complications plus graves comme l'embolie pulmonaire. En effet, le caillot peut migrer accidentellement vers l'artère pulmonaire et provoquer des dommages au niveau du poumon atteint. La partie endommagée ne peut plus fournir d'oxygène à l'organisme. Les principaux symptômes sont une douleur thoracique d'un côté, qui augmente à l'inspiration, des difficultés à respirer (dyspnée) : respiration rapide et courte, et parfois une toux et des crachats avec du sang.

L'AVC thrombotique est la formation d'un caillot sanguin (thrombus) bouchant l'artère cérébrale. Parmi les symptômes, on retrouve : une faiblesse soudaine de la jambe, du bras ou de la main, une perte de sensation ou sensation d'engourdissement d'un côté du corps ou du visage, une perte de vision à un œil, des troubles du langage, une difficulté subite à comprendre ce que dit un interlocuteur, des vertiges, une perte d'équilibre, une perte de connaissance, un violent mal de tête (24–26).

9) Conduite à tenir en cas de chirurgie

La conduite à tenir en cas de chirurgie est différente selon le type de chirurgie et le risque thrombotique du patient.

a) La chirurgie programmée

Le protocole sera sensiblement différent selon la chirurgie prévue et le risque hémorragique du patient.

Par exemple, la neurochirurgie, la biopsie rénale et les chirurgies cardiaque, vasculaire, prostatique ont un risque hémorragique élevé.

Les chirurgies digestive, thoracique et orthopédique ont un risque hémorragique modéré.

Les chirurgies cutanées, dentaires et pour cataractes sont à risque faible.

Il dépendra également de l'indication de l'anticoagulant : présence d'une valve (et quel type de valve ? position de la valve ?), FA, embolies pulmonaires etc.

1. Sans arrêt des AVK

Le traitement par AVK peut être poursuivi pour des chirurgies à petits saignements et facilement contrôlable si l'INR du patient est dans la cible thérapeutique. La chirurgie de la cataracte, la chirurgie cutanée, l'acte de rhumatologie à faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie buccodentaire, certains actes d'endoscopie digestive en sont des exemples (13). Si l'INR est supérieure à 4, l'intervention doit être reportée.

2. La chirurgie programmée avec arrêt des AVK

L'arrêt des AVK sans relais est possible lorsque le risque thrombotique est modéré en l'absence de traitement anticoagulant, sauf les patients porteurs d'une valve mécanique chez qui un relais par héparine est recommandé.

La dernière prise d'AVK se fait cinq jours avant la chirurgie. L'INR est mesurée la veille de l'intervention. Si celle-ci est supérieure à 1,5, il est préconisé l'administration de 5 mg de vitamine K par voie orale et un contrôle de l'INR le matin de l'intervention. La chirurgie ne pourra se faire que si le second INR est convenable.

L'arrêt des AVK cinq jours avant la chirurgie est relayé par un traitement héparinique si le risque thrombotique est élevé ou si le patient est porteur d'une valve mécanique, quel que soit le niveau du risque thrombotique (27).

Lors d'une chirurgie orale, les opérations sont divisées en deux groupes : les chirurgies à faible risque hémorragique et les chirurgies à haut risque hémorragique. Selon l'INR, et le risque thrombotique évalué par le médecin prescripteur, le protocole diffère. La Figure 7 représente un algorithme de prise en charge d'un patient sous AVK lors d'une chirurgie orale.

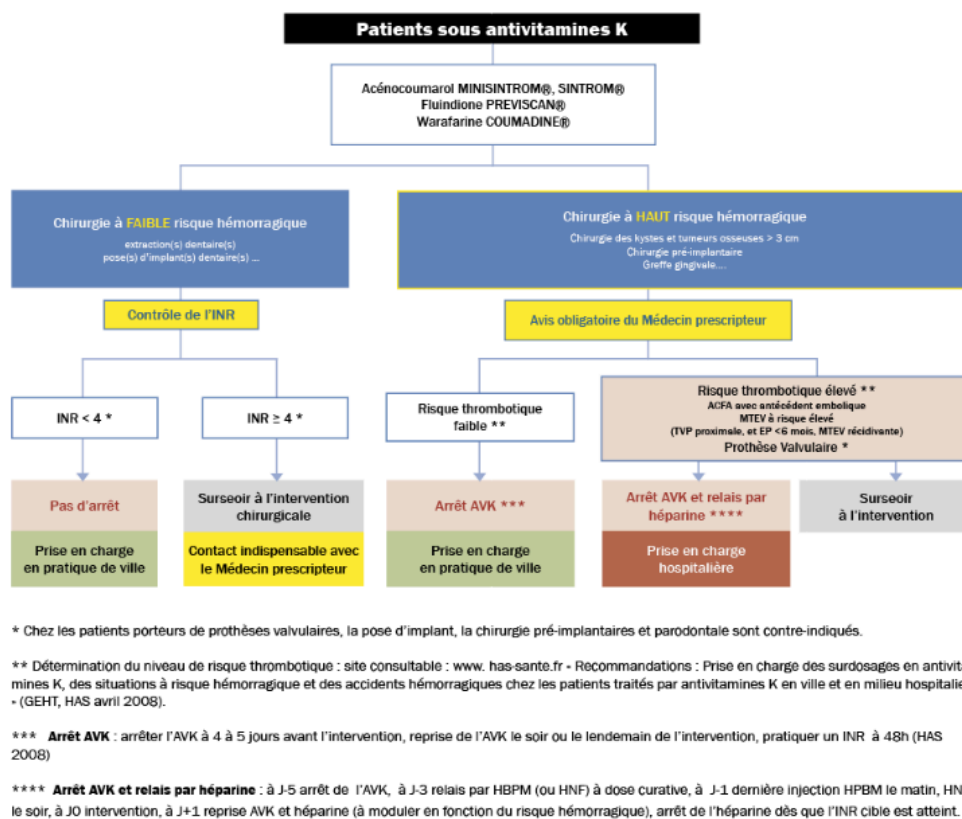


Figure 7 : Algorithme systématique de prise en charge des patients sous AVK en chirurgie orale. (28)

b) La chirurgie urgente non programmée

La première étape est de mesurer l'INR et d'administrer 5 mg de vitamine K au patient par voie orale ou intraveineuse. L'objectif est d'abaisser la valeur de l'INR à 1,5 ou 1,2 (pour la neurochirurgie) dans les temps. Si cette valeur n'est pas atteinte, il est recommandé d'administrer des CCP et de remesurer l'INR 30 minutes après.

Après l'intervention, l'INR sera mesurée dans les 6 à 8 heures. La prise en charge post-opératoire est la même que celle d'un acte chirurgical programmé (29).

III) Les anticoagulants oraux direct (AOD) : médicaments iatrogènes à usage plus récent

Les AOD sont une classe de médicament plus récente que les AVK. Leur première utilisation date de 2008 pour le dabigatran et le rivaroxaban, et de 2011 pour l'apixaban. Leur mise sur le marché a été justifiée pour un usage plus simple que les AVK. Les AOD présentent d'autres intérêts : leur dose fixe, des effets quasi-immédiats et l'absence de suivi biologique.

Cependant le risque hémorragique reste le même et est différent de la localisation du saignement et l'AOD. Le frein principal à leur utilisation est l'absence d'antidote. Seul le dabigatran a un agent de neutralisation spécifique nommé idarucizumab (Praxbind®). (19) Toutefois, de nombreux journaux scientifiques révèlent la sortie imminente de l'andexanet, appelé Ondexxya® : un antidote aux anticoagulants agissant sur le facteur Xa. En effet, le laboratoire devrait décrocher une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle si l'Agence européenne du médicament donne son accord (30).

1) Le mécanisme d'action des AOD

Les AOD sont des anticoagulants directs agissant spécifiquement sur deux facteurs de la coagulation : le facteur IIa ou le facteur Xa.

Trois AOD actuellement commercialisés en France sont : l'apixaban (Eliquis®), le rivaroxaban (Xarelto®) et le dabigatran (Pradaxa®). Un 3^{ème} anti-Xa est à venir, nommé edoxaban (Lixiana®).

L'apixaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs directs du facteur Xa. Le dabigatran est un inhibiteur direct du facteur IIa. La Figure 8 présente le mécanisme d'action des AOD.

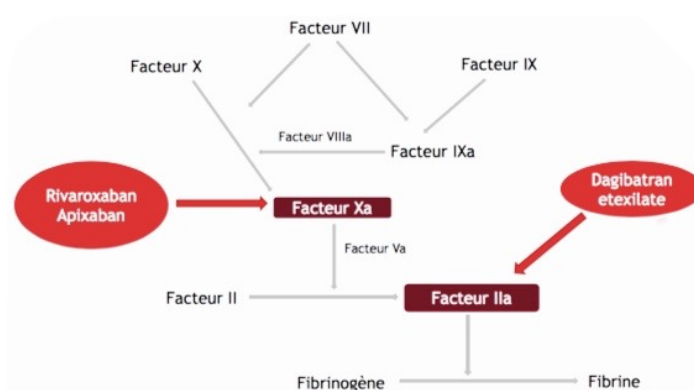


Figure 8 : Mécanisme d'action des AOD (31)

2) La pharmacocinétique des AOD

La pharmacocinétique des AOD est différente selon l'AOD.

Le dagibatran étexilate est un pro-médicament. Il nécessite une hydrolyse par une estérase dans le plasma et dans le foie pour être transformé en métabolite actif : le dagibatran. Son absorption est faible et dépend du pH gastrique. Un médicament inhibiteur de la pompe à protons peut la diminuer. Sa biodisponibilité faible et variable lui confère une efficacité irrégulière. Son volume de distribution est de 60-70 litres et sa liaison aux protéines plasmatiques est de 35%. Le métabolisme du dagibatran est faible. Il n'y a pas de métabolisation par le CYP 3A4. Son élimination est essentiellement rénale à 80% et fécale à 6%.

Le rivaroxaban a une absorption importante et alimentation-dose dépendante. Un dosage inférieur à 15 mg a une biodisponibilité entre 80 et 100%, un dosage supérieur à 15 mg a une biodisponibilité à 66%. La prise au cours des repas du rivaroxaban dosé à plus de 15 mg augmente la biodisponibilité à 100%. Pour le dosage inférieur à 15 mg, la prise de nourriture n'a pas d'influence. Le volume de distribution est de 50 litres et la liaison aux protéines plasmatiques se situe autour de 92-95%. Le métabolisme est important. Le rivaroxaban est métabolisé par l'enzyme CYP 3A4 et est transporté par la glycoprotéine P. L'élimination est rénale à 66%. Un tiers de l'élimination est direct, deux tiers est après la métabolisation. Trente-trois pour cent de l'élimination est fécal.

Le rivaroxaban présente une pharmacocinétique non linéaire contrairement aux autres AOD, ce qui explique de possibles difficultés d'équilibrage du dosage.

L'apixaban a une absorption modérée avec une biodisponibilité à 50%. La nourriture n'a pas d'influence. Le volume de distribution est de 21 litres et la liaison aux protéines plasmatiques est de 87%. Le métabolisme est important. L'apixaban est métabolisé par l'enzyme CYP 3A4 et est transporté par la glycoprotéine P. L'élimination est surtout fécale après métabolisation (50%). L'élimination rénale est de 25% (1).

La demi-vie des AOD est moindre que celle des AVK, ce qui explique un délai et une durée d'action courte.

Le Tableau 8 résume les caractéristiques pharmacocinétiques des trois AOD.

	dabigatran étexilate	rivaroxaban	apixaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6,5%	80-100%	50%
Fixation protéique	35%	95%	87%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15
Élimination rénale	80%	66% (33% inchangé)	25%
Pharmacocinétique linéaire	Oui	Non	Oui

Tableau 8 : La pharmacocinétique des AOD (32)

3) Indications et populations à risque

Les AOD présentent plusieurs indications :

- Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou ;
- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque ;
- Traitement de la thrombose veineuse profonde et des embolies pulmonaires, et de leurs récives ;
- Prévention des événements athérombotiques suite à un syndrome coronaire aigu.

La posologie est fixe puis adaptée selon le risque hémorragique. Ce risque s'évalue selon l'âge, le poids, la fonction rénale, la fonction hépatique, mais aussi si le patient souffre de gastrite, oesophagite ou reflux gastro-intestinal. Elle pourra également être modifiée selon les autres médicaments pris par le patient. En effet, la posologie du dagibatran sera modifiée si le patient a comme traitement du vérapamil, puissant inhibiteur de la glycoprotéine P (33).

Le Tableau 9 présente les posologies recommandées pour chaque AOD selon l'indication et le risque hémorragique.

Tableau 9 : Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) (34)

Indication	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)				ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 1 à 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC ¹ et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	-	Situations à risque hémorragique 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	Situations à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois par jour	1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour Situations à risque hémorragique 1 comprimé par jour au-delà de J22*	1 comprimé par jour à partir de J22	-	-
Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA ¹ en association avec de l'AAS ¹ seul ou avec de l'AAS ¹ plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	-	-	-	-

¹ AVC : Accident vasculaire cérébral ; SCA : syndrome coronaire aigu ; AAS : acide acétylsalicylique
* En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose

4) Surveillance du traitement

Avant le début du traitement, la clairance de la créatinine, la fonction hépatique et le dosage de l'hémoglobine sont évalués.

Puis une surveillance clinique, et une évaluation de la fonction rénale et hépatique, ainsi qu'un dosage de l'hémoglobine, sont nécessaires, *a minima* une fois par an.

Cette surveillance se fait tous les six mois pour les patients de plus de 75 ans, pesant moins de 60 kg, et/ou si la clairance de la créatinine de départ se situe entre 30 et 60 mL/min. Elle se fera tous les trois mois si la clairance de la créatinine de départ est inférieure à 30 mL/min.

La surveillance rénale se fait grâce au calcul de la clairance de la créatinine selon la méthode de Cockcroft-Gault avant le début du traitement (11,19).

5) De nombreuses interactions à risques

Les AOD ne présentent pas d'interactions avec les aliments contrairement aux AVK. En revanche, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses. Le rivaroxaban et l'apixaban étant métabolisés par l'enzyme CYP 3A4, une analyse des traitements associés doit être faite pour vérifier si ces derniers sont inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome CYP450 afin d'éviter un sur ou sous dosage du médicament. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine et les AVK sont les trois substances formellement contre-indiquées avec les AOD en raison de leur mécanisme d'action additionnel (Annexe 1).

a) Des interactions nombreuses et à risques

Les interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique ont lieu : si elles augmentent la forme libre, et si elles entraînent une inhibition du métabolisme, ou au contraire, une induction.

1. L'induction enzymatique

Dans le cas des AOD, l'induction enzymatique se produit majoritairement par l'induction du cytochrome 450CYP3A. Ainsi l'activité enzymatique est stimulée, le métabolisme s'accélère et la dégradation également. C'est pourquoi le millepertuis est contre-indiqué avec un traitement AOD car il diminue la concentration plasmatique et donc l'effet du médicament. La phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital sont également déconseillés. Ils diminuent également les concentrations plasmatiques des AOD.

2. L'inhibition enzymatique

L'itraconazole, le kétoconazole et le dronedarone sont contre indiqués avec le dabigatran car ils augmentent de plus du double la concentration plasmatique des AOD par inhibition du cytochrome 450CYP3A4. Les antifongiques azolés, sont eux, déconseillés pour les mêmes raisons avec le rivaroxaban et l'apixaban. Les inhibiteurs de protéase, plus particulièrement, le ritonavir et le nelfinavir, et les macrolides (clarithromycine, Inhibiteurs puissants du CYP3A4 :érythromycine, télichromycine) sont déconseillés avec les AOD.

b) Les interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques concernent essentiellement le transporteur P-glycoprotéine (P-gp) au niveau intestinal. Les trois AOD utilisent ce transporteur.

L'inhibition de cette voie peut entraîner une augmentation des concentrations des AOD.

Le vérapamil, dronédarone, amiodarone, quinidine sont des traitements prescrits dans le cadre d'une FA. Ils sont inhibiteurs de la voie P-gp. En cas d'association des deux traitements, les molécules sont modifiées ou le dosage de l'AOD l'est (35). Le tableau 10 résume les interactions médicamenteuses avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

Tableau 10 : Les interactions médicamenteuses (36)

	MÉCANISME IMPLIQUÉ	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Amiodarone	P-gp substrat mineur	↑ 12-60 %	Effet mineur	
Antiacides ¹	↓ absorption GI	↓ 12-30 %	Pas effet	Pas effet
Atorvastatine	P-gp & CYP3A4	↑ 18 %	Pas effet	
Digoxine	P-gp	Pas effet	Pas effet	
Diltiazem	P-gp CYP3A4 faible	Pas effet	Effet mineur	↑ 40 %
Dronédarone	P-gp & CYP3A4	↑ 70-100 %	Effet mineur	
Fluconazole	CYP3A4		↑ 42 %	
Vérapamil ²	P-gp CYP3A4 faible	↑ 12-180 %	Effet mineur	
Clarithromycine Erythromycine	P-gp & CYP3A4	↑ 15-20 %	↑ 30-54 %	
Cyclosporine Tacrolimus	P-gp		↑ 50 %	
Inhibiteur de la protéase (traitement du VIH) ³	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur		Jusqu'à ↑ 153 %	Forte ↑
Kétoconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur	↑ 140-150 %	Jusqu'à ↑ 150 %	↑ 100 %
Rifampicine Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Millepertuis	P-gp CYP3A4 inducteur majeur	↓ 66 %	Jusqu'à ↓ 50 %	↓ 54 %
Jus de pampleousse	CYP3A4 inhibiteur mineur	Pas effet	PRUDENCE! Éviter association.	PRUDENCE! Éviter association.

¹ Dexlansoprazole, esoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabeprazole, ranitidine, cimétidine, antiacides liquides (ex : Maalox[®]), etc.
² Espacer la prise du dabigatran de 2 hres avec le vérapamil afin d'éviter l'interaction.
³ Ritonavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, etc.

* Ce tableau n'est pas exhaustif. Il est important de tenir compte du nombre de substrats du CYP3A4 et de la fonction rénale du patient pour évaluer l'impact clinique réel de l'interaction.

Légende

■ : Utilisation contre-indiquée. Éviter l'administration concomitante.
 ■ : Pas de donnée.

6) Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi

a) Les effets indésirables

L'effet indésirable le plus surveillé, le plus fréquent et commun à tous les anticoagulants est l'hémorragie. Des saignements plus ou moins importants - jusqu'à menacer le pronostic vital - peuvent survenir.

Une prudence est donc de rigueur, d'autant plus chez certains patients où le risque est majoré (37) :

- Âge avancé ;
- Insuffisance rénale ;
- Poids corporel inférieur à 50 kg ;
- Certaines associations médicamenteuses (cf. partie interactions médicamenteuses) ;
- Pathologies ou interventions chirurgicales associées à un risque hémorragique particulier.

Parmi les autres effets indésirables, on note :

- Hématomes, nausées, confusion, diarrhées, constipations, céphalées, prurits ...

Et plus rarement :

- hypotension, réactions d'hypersensibilité, thrombopénie, perturbations des tests hépatiques, sécheresse buccale, insuffisance rénale (38).

b) Contre-indications

Les contre-indications sont les suivantes (6) :

- Saignements, troubles de l'hémostase, lésion susceptible de saigner (ulcère, etc.) ;
- Atteintes hépatiques et/ou risque hémorragique ;
- Grossesse, allaitement ;
- Interactions médicamenteuses ;
- Insuffisance rénale, clairance de la créatinine <30 ml/min ; sauf pour l'apixaban et le rivaroxaban (possible avec précaution et adaptation posologique parfois nécessaire mais à éviter quand la clairance est inférieure à 15 mL/min).

c) Précautions d'emploi

En cas d'oubli, la dose suivante ne doit pas être doublée pour corriger la dose oubliée.

Pour l'apixaban, la dose oubliée doit être prise dès que le patient constate son omission au minimum 6 heures avant la prochaine dose. Si ce délai n'est pas respecté, la prise suivante doit être réalisée à l'heure habituelle.

Pour le dabigatran, la dose oubliée peut être prise si le patient s'en rend compte au minimum 6 heures avant la prochaine dose.

Pour le rivaroxaban, le comprimé oublié doit être pris aussitôt, au minimum 6 heures avant la prochaine dose et le traitement reconduit habituellement dès le lendemain.

Les précautions d'emplois pour les AOD reposent essentiellement sur l'insuffisance rénale (6).

7) La grossesse sous AOD

Il n'existe pas de données sur l'utilisation des AOD chez la femme enceinte.

La sécurité et l'efficacité de ces traitements n'ont pas été établies chez la femme enceinte.

En raison d'un risque potentiel de toxicité sur la reproduction, du risque potentiel de saignement et du passage de la barrière placentaire, les AOD sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Si le traitement AOD ne peut être interrompu et qu'aucune alternative thérapeutique n'est possible, les femmes en âge de procréer sous traitement AOD doivent prendre une contraception efficace (39).

8) Accidents sous AOD

a) Surdosage et accident hémorragique

Un surdosage expose à un risque hémorragique.

En cas de suspicion de surdosage sans saignement, une surveillance de quelques heures est recommandée, la demi-vie des AOD étant courte.

Cependant, si un saignement est observé, un interrogatoire précis du patient est fait afin de connaître l'heure et le dosage de la dernière prise. Un dosage spécifique de l'AOD (si faisable) et une évaluation de la fonction rénale sont aussi réalisés (6).

La prise en charge des saignements est propre à la situation clinique et repose sur : hémostase chirurgicale, compresse mécanique, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, transfusion sanguine (40).

Pour le dabigatran, l'élimination peut être débutée par une dialyse car sa liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Du charbon actif peut être utilisé si la prise est inférieure à deux heures afin de limiter l'absorption digestive.

Une inhibition du traitement par CCP ou concentrés de complexe prothrombinique activé Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA®) est essayée immédiatement en cas d'hémorragie dans un organe critique, (intra-cérébrale, intra-oculaire) ou en cas de concentration d'AOD élevée dans les autres types d'hémorragies graves (selon la définition de la HAS), si le traitement classique ne suffit pas (41).

La figure 9 présente l'arbre décisionnel en cas d'hémorragie sous AOD.

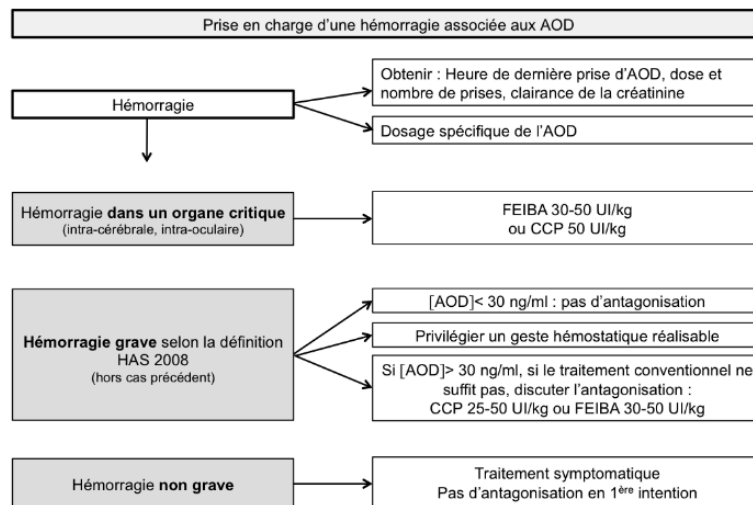


Figure 9 : prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD (41)

Le dabigatran est le seul AOD ayant un agent de neutralisation spécifique (idarucizumab, Praxbind®) mais il ne doit pas être utilisé systématiquement. Il est indiqué uniquement si les saignements sont incontrôlés ou menacent le pronostic vital ; ou en cas d'urgence chirurgicale ou procédures urgentes.

Cet agent de neutralisation est utilisé en complément des traitements symptomatiques.

Dans les mois à venir, cette spécificité du dabigatran pourrait disparaître. En effet, l'arrivée de l'andexanet alpha, appelé Ondexxya® sur le marché du médicament pourrait intervenir. L'antidote aux inhibiteurs du facteur Xa est sur le point de décrocher une AMM conditionnelle. Il pourrait être disponible avant la fin de l'année 2019 (42) et supprimerait cette exclusivité dont jouit encore le dabigatran.

b) Sous dosage et accident thromboembolique

Un sous-dosage de l'AOD augmente les risques de thromboses et amène à des complications comme les phlébites, les embolies pulmonaires, et l'AVC. Une étude observationnelle a constaté une multiplication par 4,9 du risque d'AVC en cas de sous dosage (43).

9) Conduite à tenir en cas de chirurgie

En cas de chirurgie, la prise en charge du patient sous AOD sera plus simple que celle des AVK du fait de leur demi-vie plus courte.

a) La chirurgie planifiée

De manière générale pour les trois AOD, le traitement est interrompu 24 heures avant l'opération pour des chirurgies à risque hémorragique faible (extraction dentaire, pose d'implants dentaires...).

Ce délai est allongé selon l'AOD et la fonction rénale du patient si le risque hémorragique est élevé.

La reprise du traitement peut se faire 6 heures après le geste chirurgical dans les circonstances les plus simples jusqu'à 72 heures en cas de chirurgie à risque hémorragique élevé et d'accident hémorragique peropératoire (44).

Le tableau 11 présente le tableau de la prise en charge des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) selon le risque hémorragique du patient.

Tableau 11 : Gestion péri-opératoire des AOD en fonction du risque hémorragique (44)

GIHP	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
	Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn
dabigatran			Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4
			Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5
Pas de relai Pas de dosage				
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)		

b) La chirurgie non planifiée

L'AOD sera arrêté. Dans l'idéal, il faudrait attendre 12 à 24 heures avant la chirurgie.

Si le patient est sous dabigatran, l'équipe médicale peut avoir recours, dans des situations préalablement définies et non systématiquement, à l'agent de neutralisation (19).

IV) Comparaison AVK vs AOD

En 2013, l'ANSM a estimé à 3,12 millions le nombre de patients ayant reçu un traitement anticoagulant (6). La consommation d'anticoagulants oraux a doublé entre 2000 et 2012 (195 millions de doses définies journalières (DDJ) en 2000 et 394 millions en 2012). On observe par ailleurs un pic des ventes durant l'année 2011.

Les ventes des AVK ont quasiment doublé entre 2000 et 2012 puis ont commencé à diminuer avec l'arrivée des AOD sur le marché.

Les ventes des AOD se sont développées rapidement depuis leur introduction sur le marché français en 2009 comme le montre la Figure 10 (1).

Aujourd'hui, le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran etexilate représentent 30% des anticoagulants oraux prescrits (41).

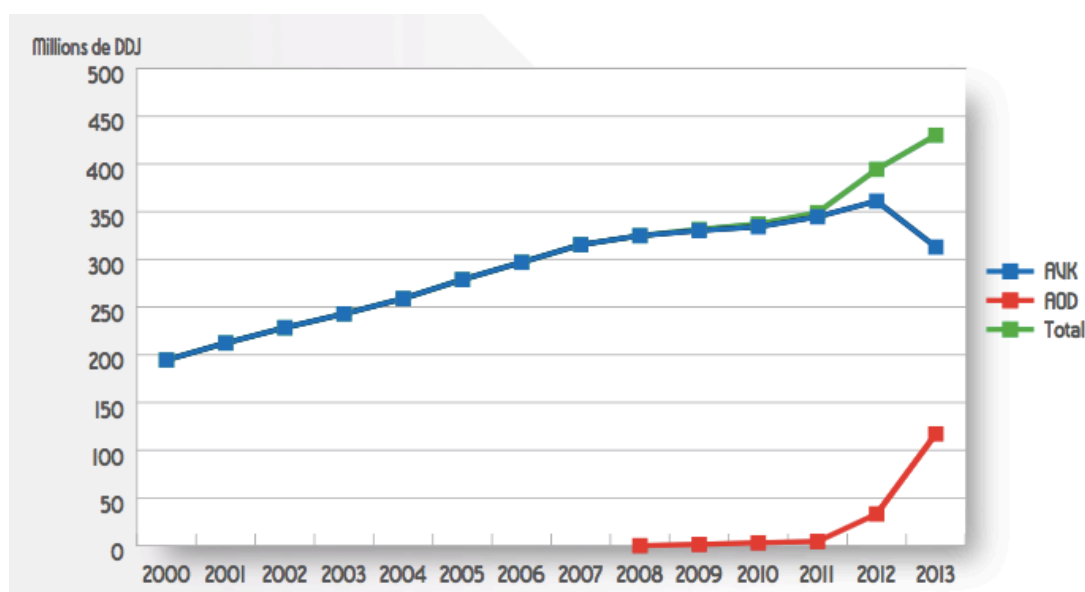


Figure 10 : Évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK (1)

Comme en témoigne la Figure 11, l'utilisation du dabigatran et du rivaroxaban a été comparable jusqu'en 2012. A partir de 2013, l'utilisation du rivaroxaban double celle du dabigatran. La fluindione est l'AVK le plus prescrit en France (80% en 2013), il est donc logique que son cours suive celui des AVK.

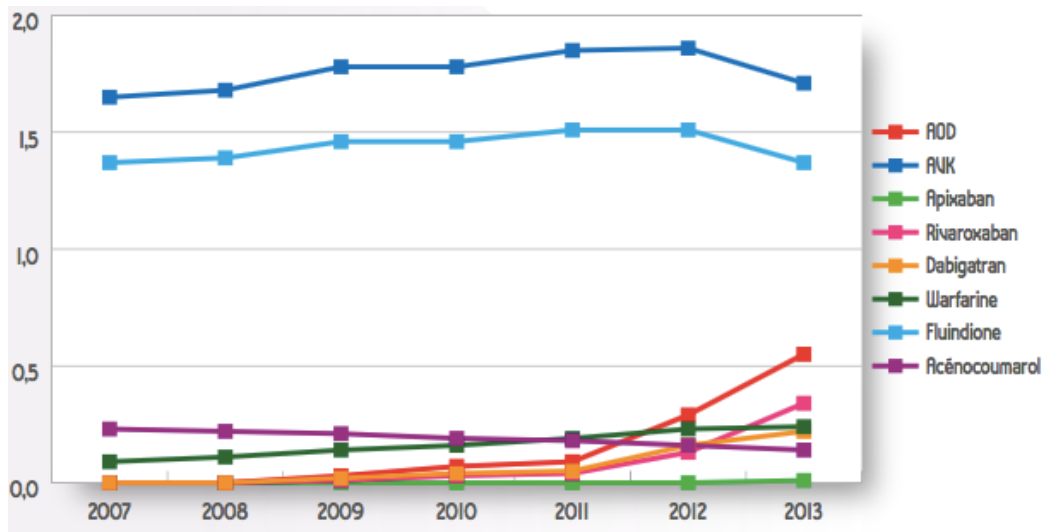


Figure 11 : Évolution annuelle d'utilisation des AOD et des AVK (1)

La sortie des AOD sur le marché a engendré l'attente d'une efficacité améliorée, supérieure aux AVK en réduisant les complications hémorragiques. Ceci a largement contribué au succès des AOD. Ceci a pu expliquer une inversion des tendances de consommation (45).

Cependant, les AOD restent des traitements à risque hémorragique important puisqu'il a été observé que même si le risque d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies fatales est plus bas pour les AOD, le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé. Dans l'ensemble, le risque hémorragique des deux classes d'anticoagulants reste le même (6).

Tableau 12 : Comparatif AVK AOD (19)

AVK	AOD
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Deux classes : <ul style="list-style-type: none"> • dérivés coumariniques : acénocoumarol, warfarine ; • dérivé de l'indanedione : fluindione. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Deux classes : <ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban (non commercialisé) ; • inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran.
⊗ Efficacité démontrée et usage ancien.	⊗ Efficacité démontrée et usage plus récent que les AVK.
⊗ Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.	⊗ Interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les AVK.
⊗ Mesure du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR (<i>International normalized ratio</i>)	⊗ Aucun moyen de mesurer le degré d'anticoagulation. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Suivi du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR : <ul style="list-style-type: none"> • avantage : possibilité d'un suivi ; • inconvénient : nécessité d'un suivi pratique courante. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Absence de suivi du degré d'anticoagulation : <ul style="list-style-type: none"> • avantage : suivi non nécessaire en pratique courante ; • inconvénient : impossibilité d'un suivi, malgré un questionnement sur la possible variabilité du degré d'anticoagulation en raison des variations de leurs concentrations plasmatiques.
⊗ Ajustement de la dose basée sur l'INR cible	⊗ Dose fixe
⊗ Modalités de prescription communes aux AVK (INR cible)	⊗ Modalités de prescription différentes selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents : ½ vie, élimination rénale, biodisponibilité, etc.).
⊗ Agents d'antagonisation de l'effet anticoagulant : vitamine K et concentrés de complexes prothrombiniques (CCP).	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Agent de neutralisation de l'effet anticoagulant : <ul style="list-style-type: none"> • idarucizumab spécifique au dabigatran ; • aucun pour les inhibiteurs directs du facteur Xa.
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Demi-vie : <ul style="list-style-type: none"> • acénocoumarol : 8 h ; • fluindione : 31 h ; • warfarine : 35 à 45 h. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Demi-vie : <ul style="list-style-type: none"> • apixaban : 8 à 15 h ; • dabigatran : 12 à 14 h ; • edoxaban : 8 à 10 h ; • rivaroxaban : 9 à 13 h.
⊗ On ne dispose pas du délai à partir duquel les patients sont anticoagulés.	
⊗ Les interactions médicamenteuses et alimentaires induisent une variabilité du niveau d'anticoagulation.	
⊗ Les AVK et les AOD exposent à un risque d'hémorragie potentiellement grave, corolaire de l'anticoagulation.	

Le Tableau 12 compare les deux classes d'anticoagulants.

Il met également en avant la surveillance biologique des AVK basée sur l'INR, alors que celle des AOD n'a pas été prévue. Cela peut être un argument en faveur de l'un ou de l'autre. Le médecin prescripteur peut vouloir l'initiation d'un AVK et non d'un AOD car il considère qu'une surveillance biologique est nécessaire ; ou à l'inverse, il peut souhaiter pour son patient un traitement par AOD, sans analyse régulière et donc une utilisation plus simple.

La demi-vie des AOD est largement plus courte que celle des AVK. Le patient peut être exposé plus rapidement à un risque de sous-dosage et donc de thrombose, mais la situation reste mieux contrôlée en cas de surdosage car l'effet anticoagulant ne persiste pas dans le temps.

Les aliments jouent sur la biodisponibilité de certains AOD selon les dosages. C'est le cas du rivaroxaban : la prise au cours des repas du rivaroxaban dosé à plus de 15 mg augmente la biodisponibilité à 100%. Pour le dosage inférieur à 15 mg la prise de nourriture n'a pas d'influence. La nourriture riche en vitamine K peut, à répétition, avoir une influence sur le niveau de coagulation chez les patients sous AVK.

Une rare étude dans la Revue Prescrire© datant de mars 2019 s'est penchée sur les risques privilégiant une classe d'anticoagulant plutôt qu'une autre. Elle affirme qu'il n'y a pas de différence significative de mortalité globale. En revanche, dans le détail, elle montre plusieurs choses :

- L'Apixaban est plus efficace que la Warfarine et entraîne moins d'AVC, d'embolies artérielles périphériques, et d'hémorragies graves ;
- Le Dabigatran au dosage de 300 mg/jour est plus efficace que la Warfarine ;
- Moins d'hémorragies mortelles sont observées avec Rivaroxaban qu'avec la Warfarine ;
- Chez les personnes âgées de moins de 75 ans, le risque hémorragique est plus faible avec les AOD (excepté le Dabigatran) que la Warfarine ;
- Chez l'insuffisant rénal, l'apixaban a moins de risque d'hémorragie grave que la Warfarine.

Cependant, ces résultats sont fragiles. Ils reposent seulement sur un unique essai de grands effectifs. Ils sont à manier avec précaution (46).

Le tableau 13 expose les grandes lignes des avantages et inconvénients des deux classes d'anticoagulants.

Tableau 13 : Avantages et inconvénients AVK/AOD

	AVK	AOD
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Fiable, efficacité démontrée et usage ancien - Moins de saignements gastro-intestinaux - L'INR permet un suivi régulier - Seul recommandé avec prothèses valvulaires et de l'insuffisance rénale chronique sévère 	<ul style="list-style-type: none"> - Posologie standardisée ne nécessitant pas de monitoring sanguin - Index thérapeutique large - Moins d'interaction médicamenteuse et alimentaire - Absorption rapide et action rapide - Demi-vie brève, plus facile prise en charge en cas d'intervention chirurgicale urgente - Moins de saignements intracrâniens
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Délai d'efficacité long - Surveillance biologique régulière - Interaction plus importante avec l'alimentation et les médicaments - Réponse interindividuelle hétérogène 	<ul style="list-style-type: none"> - Absence d'antidote spécifique - Non compatible avec une insuffisance rénale sévère et une prothèse valvulaire - Fonction rénale à suivre régulièrement - Manque de recul clinique - Absence de mesure biologique fiable de leur effet anticoagulant

La décision d'adopter une de ces deux familles d'anticoagulants est une question dont la réponse reste encore floue. Les sociétés savantes ne sont elles-mêmes pas d'accord. Certaines recommandant l'AOD en première intention avec comme principal argument la diminution des hémorragies intracrâniennes. D'autres estiment que le choix se fait au cas par cas par le médecin en tenant compte du risque hémorragique; de l'âge et du poids; de la fonction rénale; de la qualité prévisible de l'observance ; de la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK ; de la préférence du patient après une information adaptée (19). Plusieurs préconisent de ne pas changer la Warfarine pour un autre AOD si le traitement et l'INR sont déjà stabilisés. Aucune favorise un AOD pour un autre sauf la Commission de Transparence de la HAS et le Nationale Institute for Health and Care Excellence (NICE) qui préconisent l'Apixaban en cas d'insuffisance rénale modéré (46).

Enfin, dans une nouvelle fiche de Bon Usage du Médicament (BUM) publiée début juin 2018, la HAS repositionne à la même position les AOD et les AVK dans la stratégie de prise en charge de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV).

En pratique, l'AVK est largement plus prescrit en cas de facteurs de risques de saignements importants (âge, petit poids, insuffisance rénale chronique) car l'INR permet un suivi (47). Mais la décision thérapeutique ne se fait qu'au terme d'une discussion avec le patient. Il lui est présenté avantages et inconvénients au quotidien pour chacune des classes.

Partie II : Les entretiens pharmaceutiques

I) Principe et réglementation à l'officine

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

Un entretien pharmaceutique est un entretien entre le patient et le pharmacien, où son traitement, ses connaissances actuelles sur sa pathologie et ses médicaments sont analysés.

Cet entretien est personnalisé et adapté au patient afin de répondre au mieux à ses besoins. Le but étant d'assurer l'adhésion du patient à son traitement.

L'entretien pharmaceutique devient une activité essentielle et incontournable pour le pharmacien, et s'impose comme indispensable dans le parcours de santé du patient. Il s'inscrit dans une démarche durable, et constitue une étape à part entière du traitement.

En effet, un patient informé sur son traitement détient les bons réflexes face à une situation et des symptômes inhabituels. C'est l'objectif de l'entretien pharmaceutique : informer pour prévenir.

Outre la volonté des autorités de santé, l'envie du patient d'en savoir davantage est présente. Une étude, datant de décembre 2016 (48), le met en avant : près de 30% de patients sortants d'hospitalisation aimeraient avoir de plus amples informations sur leurs traitements médicamenteux. Aussi, de nombreuses études relevant la satisfaction des patients ayant reçu un entretien pharmaceutique, rapportent une satisfaction à plus de 90%. (49)

Plusieurs supports sont proposés au pharmacien afin de l'aider à réaliser des entretiens, notamment ceux de l'assurance maladie, des OMEDIT régionaux, de sociétés savantes de pharmacie, ou encore ceux d'autres hôpitaux. Les annexes 1 et 2 en montrent des exemples.

2) Un cadre légal et réglementé

Publiée au Journal officiel du 6 mai 2012 et entrée en vigueur le 7 mai 2012, la dernière convention nationale des pharmaciens s'inscrit dans une évolution du métier de pharmacien, avec pour but de revaloriser son rôle en santé publique et de faire progresser la santé. (50)

Parmi les points abordés dans cette convention, on retrouve « l'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux et des patients asthmatiques ». Concernant les anticoagulants, il était prévu initialement que le pharmacien propose deux entretiens aux patients et que ce suivi régulier fasse l'objet d'une rémunération annuelle de 40 euros. Après consentement du patient, trois critères devaient être respectés par le pharmacien :

- réaliser un entretien à l'instauration du traitement et au moins deux entretiens par an ;
- s'assurer de la réalisation de l'INR (dans le cadre des AVK) ;
- en cas de besoin, prendre contact avec le prescripteur avec le consentement du patient.

D'autres modalités propres aux asthmatiques ont aussi été mises en place.

Depuis l'adoption de cette convention en 2012, douze avenants complètent ou modifient le texte initial. La rémunération passant de 40 euros à 50 euros par patient et par an. Les patients éligibles sont ceux ayant une pathologie chronique dont la durée du traitement est supérieure à 6 mois. Le pharmacien doit réaliser dans l'année civile de référence un entretien d'évaluation (information sur le patient et son rapport au traitement) et deux entretiens thématiques (observance, suivi biologique, effets du traitement, vie quotidienne et alimentation). Puis les années suivantes, au moins deux entretiens thématiques. Le pharmacien peut faire d'autres entretiens s'il les juge nécessaires. Il est payé 50 euros la première année et 30 euros les années suivantes comme le décrit la Figure 12 ci-après.

Le pharmacien doit donc de surcroît, par ces douze avenants supplémentaires et dans le cadre des AVK et AOD :

- réaliser un entretien d'évaluation la première année avec pour objectif d'apprécier l'adhésion du patient au traitement qui lui a été prescrit. Le bilan de cet entretien doit permettre au pharmacien d'identifier le ou les axes d'accompagnement à mettre en œuvre pour un patient donné et, ainsi, de mieux cibler les notions devant être abordées en priorité ;
- réaliser des entretiens thématiques sélectionnés sur la base du besoin de suivi identifié pour un patient donné et mis en œuvre selon les modalités définies dans les supports d'accompagnement conventionnels ;
- donner son appréciation sur la durée de l'accompagnement, du degré de suivi à mettre en place en fonction des patients selon des modalités définies dans les supports d'accompagnement ;
- en cas de besoin, prendre contact avec le prescripteur avec l'accord du patient, par échange téléphonique ou par le biais de la messagerie sécurisée de santé ;
- inclure dans le dossier médical partagé, dès lors que celui-ci est ouvert et accessible, des conclusions de l'accompagnement du patient ;
- surveiller les signes évocateurs de surdosage ou sous-dosage et, notamment le suivi renforcé des patients dont le poids est inférieur à 60 kg (51)

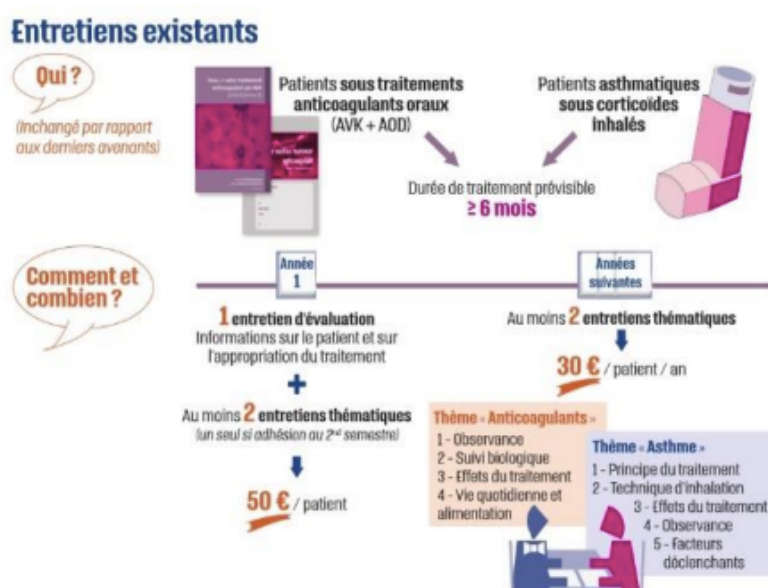


Figure 12 : Le nouveau protocole de rémunération des entretiens pharmaceutiques (52)

Afin de dispenser ces entretiens, le pharmacien doit respecter certaines modalités (53) :

- L'obtention du consentement libre et éclairé du patient ;
- L'interdiction de publicité ;
- Le déroulement de l'entretien dans un espace confidentiel ;
- Le développement professionnel continu.

A l'hôpital, les entretiens pharmaceutiques sont, de par l'environnement hospitalier, réalisés d'une façon différente de l'officine et sont, en particulier pour les anticoagulants, effectués depuis plusieurs années.

Cette activité s'est principalement développée suite aux résultats en 2004 de l'étude « Educ'AVK ». Elle est une des premières études à prouvé le bénéfice des entretiens pharmaceutiques en comparant notamment le nombre de récurrences d'évènements thrombotiques et hémorragiques entre les patients sous AVK éduqués et non éduqués. (54)

Les modalités de réalisation des entretiens sont propres à chaque hôpital. Dans la suite de ce travail, seront d'ailleurs celles de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran.

II) Déroulement classique de l'entretien pharmaceutique en officine

1) Étapes et processus

Après avoir identifié le patient pouvant participer à un entretien, et recueilli son consentement, le pharmacien enregistre le patient sur le site de l'Assurance Maladie, dans l'espace réservé aux pharmaciens. Cet espace permet d'enregistrer de nouveaux patients mais aussi de suivre les adhésions préexistantes. Il permet de justifier auprès de la sécurité sociale de la prise en charge du patient par le pharmacien. (Annexe 2, annexe 3)

Avant le premier entretien, plusieurs formalités sont décidées. Le choix de la personne réalisant l'entretien, le lieu, la durée, et la manière dont les sujets sont abordés sont établis. Selon la convention nationale, seuls les pharmaciens inscrits à l'Ordre ont la possibilité de réaliser les entretiens pharmaceutiques. Les préparateurs en pharmacie n'en sont pas autorisés mais ont leur place en amont du programme, lors du recrutement des patients au comptoir au moment de la délivrance des traitements.

Le patient peut être accompagné de l'aidant ou de l'entourage s'il le demande.

Lors du premier entretien, le pharmacien collecte les informations générales du patient :

- Nom et prénom ;
- Âge ;
- Poids ;
- Nom du/des produit(s) prescrit(s) concerné(s) par l'entretien pharmaceutique ;
- Autres traitements médicamenteux au long cours ;
- Autres médicaments/produits consommés par le patient ;
- Habitudes de vie : alimentation, alcool, tabac, activité physique, sport de contact, activité manuelle, bricolage, jardinage, déplacement, voyage... ;
- Historique du traitement : date de première prescription (ou ancienneté du traitement), produits prescrits, posologies des derniers mois, éventuel(s) incident(s) ou accident(s) rapporté(s) au traitement ;
- Vérification de l'absence de contre-indication(s) absolue(s) ou relative(s)
- Identification des situations nécessitant assistance (difficultés motrices, cognitives, sensorielles) ;

- Identification du laboratoire qui dose habituellement l'INR dans le cas des AVK ;
- Vérification de la détention d'un carnet de suivi et d'une carte AVK ou AOD ;
- Perception globale par le patient de son traitement (55,56).

Lors des entretiens thématiques, il informe ensuite sur :

- les modalités de prise ;
- la conduite à tenir en cas d'oubli ;
- les symptômes liés à un sous- et surdosage, et notamment l'importance de surveiller l'apparition éventuelle d'un saignement ;
- s'il s'agit d'un traitement par AVK : la particularité d'un suivi biologique régulier par INR ;
- les interactions médicamenteuses potentielles pouvant perturber l'équilibre du traitement (automédication, phytothérapie...) ;
- les précautions à prendre dans la vie quotidienne (alimentation pour les AVK, activités à risque de saignements, relations avec les professionnels de santé...) (57).

Dès le premier entretien, l'observance du patient est évaluée, notamment à l'aide du questionnaire de Morisky. Il se présente sous forme de 4 à 8 questions fermées. L'observance du patient est bonne lorsque le score est à 8, moyenne lorsque le score est de 6 ou 7, et faible lorsque le score est inférieur à 6.

Tableau 12 : Questionnaire de Morisky à 8 questions : évaluation de l'observance (58)

Questionnaire de Morisky à 8 questions ¹²		
1.	Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre vos comprimés contre (nom de la condition) ?	Non = 1
2.	Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre médicament contre (nom de la condition) ?	Non = 1
3.	Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre vos médicaments contre (nom de la condition) sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	Non = 1
4.	Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments contre (nom de la condition) ?	Non = 1
5.	Avez-vous pris vos médicaments contre (nom de la condition) hier ?	Oui = 1
6.	Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout, vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?	Non = 1
7.	Le fait de devoir prendre des médicaments contre (nom de la condition) tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement contre (nom de la condition) ?	Non = 1
8.	Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments contre (nom de la condition) ?	
***	Choix de réponses et scores pour la question 8.	
	Jamais/Rarement = 1	De temps en temps = 0,75
	Régulièrement = 0,25	Tout le temps = 0
		Parfois = 0,5

Note : Il est possible de remplacer (nom de la condition) par « votre médicament » ou par le nom précis du médicament.

Durant le premier entretien, le pharmacien priorise certaines informations selon les besoins du patient. Il les répartit ensuite sur plusieurs séances d'entretiens pharmaceutiques afin d'équilibrer et d'optimiser au mieux la compréhension du patient.

A la fin de l'entretien, le pharmacien demande au patient s'il a des questions. Le pharmacien lui remet un carnet de suivi AVK ou AOD s'il n'en possède pas, puis fixe avec le patient, dès la fin du premier rendez-vous, la prochaine rencontre.

Puis le pharmacien remplit un questionnaire d'appropriation des notions par le patient. Trois choix sont possibles :

- « Acquis », lorsque la notion est totalement connue ;
- « Partiellement Acquis », lorsqu'elle est en partie connue ;
- « Non Acquis », lorsqu'elle n'est pas connue.

Durant les années suivantes et lors des entretiens, le pharmacien doit :

- vérifier et discuter avec le patient d'éléments nouveaux depuis le dernier entretien et relatif au traitement ;
- revoir les points acquis ou moyennement acquis au dernier entretien ;
- revoir les points primordiaux du traitement (55,56).

2) Points forts des entretiens pharmaceutiques

a) Amélioration de l'adhésion au traitement

Une meilleure connaissance d'un traitement permet une meilleure adhésion et une meilleure observance.

Depuis l'avènement des entretiens pharmaceutiques, un certain nombre de patients ont profité de ce programme. De ce recul, l'assurance maladie a noté que : les trois quarts des pharmaciens (74%) pensent que le dispositif permet aux patients d'améliorer leurs notions sur leur traitement AVK, et que, pour 7 pharmaciens sur 10 (71%), les entretiens pharmaceutiques sont un moyen de développer une relation de proximité avec le patient.

Du point de vue des patients, 81% attribuent une note supérieure à 5/10 à cette assertion et affirment que ces entretiens les aident à prendre conscience de la nécessité du suivi et du contrôle des INR, et à mieux connaître leur traitement AVK dans 74% des cas. (59)

L'expérience de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran va également dans ce sens. Un bilan à 3 ans d'entretien pharmaceutique sur les ACO est présenté en Partie III de ce travail.

b) Nouvelle mission du pharmacien

Cette nouvelle forme de prise en charge du patient donne de nouvelles missions et responsabilités au pharmacien. Elle renforce la légitimité du métier de pharmacien dans le parcours de soins du patient.

Ces activités d'accompagnement du patient et de prévention prennent de plus en plus de place dans le milieu officinal. En effet, le rôle du pharmacien est renforcé en matière de pharmacie clinique. Cette activité, à l'origine, était pratiquée essentiellement par les pharmaciens hospitaliers mais les derniers textes législatifs ont permis au pharmacien d'officine d'y participer. Cette discipline a pour objectif de recentrer l'exercice de la pharmacie autour du patient et non autour du produit. A ce titre, les entretiens pharmaceutiques en font partie.

c) Vers un autre modèle de la pharmacie

Les entretiens ont d'abord été réservés aux patients sous AVK. Mais le retour globalement positif, et le risque équivalent d'accidents iatrogéniques ont justifié une extension de ce modèle pour les patients sous AOD en juin 2016, et aussi pour les patients asthmatiques chroniques. Cette extension de nouveaux entretiens montre que la transition vers un nouveau modèle de la pharmacie est en marche. Il rejoint les nouvelles missions de la pharmacie et se dirige toujours plus vers la pharmacie clinique.

d) Nouvelle source de rémunération

Outre cette compensation entre la Marge Dégressive Lissée¹ (MDL) et les taux d'honoraires de dispensation, les entretiens pharmaceutiques constituent une nouvelle source de revenu non négligeable quand ils sont pratiqués selon les modalités de l'assurance maladie.

Aujourd'hui limités à quelques pathologies, l'assurance maladie et les syndicats de pharmaciens réfléchissent à l'instauration des entretiens pharmaceutiques rémunérés dans l'aide au sevrage tabagique, le dépistage du cancer colorectal, le suivi des patients en chimiothérapie orale... (60)

¹ Mode de rémunération divisé en 6 tranches, sur lequel est basé la dispensation de médicaments et le prix du médicament.

Une évolution de cette nouvelle activité est donc à prévoir et s'imposerait plus encore comme une part non négligeable de la rémunération.

3) Limites des entretiens pharmaceutiques

a) Des limites administratives : facturation et paiement

Certains pharmaciens se sont malheureusement désintéressés des entretiens pharmaceutiques. En effet, après la mise en place de ces nouveaux entretiens qui apparaissaient comme novateur à l'époque, le pharmacien s'est tout de suite vu confronté à un problème de temps et d'argent. Pourtant le premier bilan à un an, concernant les entretiens pharmaceutiques dans le cadre des AVK, semblait encourageant. Ce rapport révèle une note de satisfaction globale de 6,8 sur 10 attribué par les pharmaciens et de 8,7 sur 10 par les patients. Mais l'engouement de départ fut rattrapé par les limites de ces entretiens. (59)

D'après eux, une paperasse trop importante mais malgré tout nécessaire pour prouver la bonne réalisation des entretiens, et justifier d'une rémunération auprès de la sécurité sociale. Une rémunération jugée trop basse pour le temps passé est également rapportée. Elle est ainsi passée à 50 euros, au lieu de 40 euros, même si pour certains, cela est encore insuffisant.

Les délais de paiement sont également une des limites soulevées par les pharmaciens : un an après, avec de nombreux dossiers non-validés par la sécurité sociale.

b) Des difficultés organisationnelles

Le pharmacien doit disposer d'un espace confidentiel pour recevoir les patients. (61) D'après l'article 8 de la convention pharmaceutique :

« Le pharmacien prévoit dans son officine un espace de confidentialité où il peut recevoir isolément les patients. Cet espace est réputé adapté dès lors qu'il permet un dialogue entre le pharmacien et le patient en toute confidentialité ».

Cette exigence peut alors être un frein à la réalisation des entretiens car les pharmaciens ne disposent pas tout le temps de l'espace approprié.

Les entretiens peuvent également se faire au domicile du patient mais cela soulève encore une fois le problème du temps. Le pharmacien aurait-il le temps de se déplacer au domicile du patient ? Certaines pharmacies trouvent ce temps et livrent les patients trop fragiles pour se déplacer. Cela peut être alors une solution. Le pharmacien peut ainsi livrer et réaliser un entretien à domicile, le patient est alors chez lui, plus à l'aise et plus en condition pour se livrer et se concentrer sur l'entretien pharmaceutique.

Une organisation du personnel est nécessaire. Il faut aménager le temps de travail et réorganiser l'équipe pour cette nouvelle activité.

c) Un manque de formation

Selon le président du comité pour la valorisation de l'acte officinal, les officinaux s'égarer dans les objectifs et la liste des questions des entretiens pharmaceutiques. Un pharmacien non expérimenté et non formé a tendance à s'éparpiller et à ne pas savoir prioriser les demandes aux patients (62). C'est pourquoi la formation des pharmaciens est un prérequis nécessaire pour mener à bien les entretiens pharmaceutiques. Ils peuvent suivre une formation adaptée, les guidant sur la bonne réalisation des entretiens et sur l'application des recommandations des autorités de santé.

d) Une approche méconnue des patients

Comme j'ai pu le constater sur le terrain en officine, la possibilité pour le patient de suivre de plus près son traitement chronique avec son pharmacien est encore mal connue. Cette ignorance est un frein à la participation à ces entretiens et représente une difficulté supplémentaire pour les pharmaciens d'officine. L'assurance maladie tente de répondre à cette problématique à l'aide de campagnes de sensibilisation (Annexe 4). Un éventuel soutien des prescripteurs ou encore de la pharmacie hospitalière, pourrait aider à augmenter le recrutement en officine, voire augmenter les demandes spontanées des patients.

III) Les entretiens pharmaceutiques à l'hôpital : un autre modèle, exemple de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran

A l'occasion de mon stage hospitalier en cinquième année de pharmacie, j'ai effectué six mois de stage à l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Laveran. Ma principale mission était la réalisation d'entretiens pharmaceutiques (EP) sur les anticoagulants oraux (ACO).

A l'HIA Laveran, pharmaciens, externes, internes et préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH), réalisent les EP sur les ACO. Tous sont préalablement formés à la réalisation de ces entretiens, et accompagnés par un pharmacien durant leurs premiers entretiens avec les patients.

A l'HIA Laveran, les entretiens pharmaceutiques se déroulent en quatre temps :

- Identification des patients sous AVK ou AOD à l'aide d'une extraction informatique ;
- Préparation de l'EP (recueil d'informations sur le patient et ses traitements dans son dossier médical informatisé) ;
- Réalisation de l'EP ;
- Rédaction et envoi d'un compte rendu de l'EP au pharmacien d'officine référent.

1) Identifier les patients

Une extraction informatique des patients sous ACO est réalisée quotidiennement sauf les week-ends et jours fériés, par le pharmacien référent ; le cas échéant un autre pharmacien, un externe en pharmacie ou un PPH.

Tous les patients sous ACO, sauf les patients ayant au moins un critère d'exclusion ci-dessous, sont éligibles à un entretien pharmaceutique sur son traitement anticoagulant :

- les patients dont la capacité cognitive est réduite (confus, déments, non réceptifs, non-communicants etc.) sauf si un aidant est présent, l'EP est alors réalisé à l'aidant ;
- les patients parlant une langue étrangère ;
- les patients hospitalisés en réanimation.

2) Recueil des données médicales

Avant de réaliser l'EP, certaines informations sont récoltées à partir du dossier médical informatisé du patient ou par interrogation des infirmiers ou des médecins.

L'identité (nom, prénom), la date de naissance, le sexe ainsi que le motif d'hospitalisation du patient sont relevés.

Puis l'indication est recherchée, et catégorisée parmi les indications suivantes :

- dans le cas des AVK :
 - Cardiopathies emboligènes : fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale, certaines valvulopathies mitrales, prothèses valvulaires
 - Prévention des complications thromboemboliques des IDM compliqués
 - Traitement des TVP ou des Embolie pulmonaire

- dans le cas des AOD :
 - Prévention primaire des ETEV chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
 - Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque
 - Traitement des TVP et des EP, et prévention de leurs récives

Pour les AVK, l'INR le plus récent est recueilli. L'INR cible, ainsi que la fréquence de réalisation de l'INR sont également relevés. (Annexe 5)

Pour les AOD et AVK, la clairance rénale la plus récente est relevée.

Pour les AOD, les facteurs de risque de surdosage (âge, poids et clairance rénale) sont relevés. Ces derniers varient selon l'AOD choisi. (Annexe 6)

En dernier point, la posologie et la date d'initiation de l'anticoagulant sont renseignées.

3) Réalisation de l'entretien pharmaceutique

A la suite du recueil des données médicales du patient, l'EP avec le patient est réalisé.

Deux questionnaires, également appelés guides, ont été mis en place :

Un pour les patients sous AVK et un autre pour les patients sous AOD.

(Annexe 5)

(Annexe 6)

Le questionnaire se divise en 6 parties :

- La première partie se compose de deux questions qui permettent de savoir si le patient connaît le nom et l'indication de son traitement anticoagulant :
 - « Connaissez-vous le nom de votre anticoagulant ? ». On peut alors utiliser des boîtes « test » si besoin pour aider le patient.
 - « Connaissez-vous la raison pour laquelle il vous a été prescrit ? »

- Le second point aborde les modalités de prises et l'observance du patient. L'objectif est de savoir comment le patient prend son traitement :
 - « A quel moment de la journée devez-vous prendre vos traitements ? » La posologie, les conseils de prise (de préférence le soir pour les AVK, de manière régulière, même heure, sans oubli) sont abordés. La raison pour laquelle la prise est conseillée le soir, est également abordée.
 - « Savez-vous que faire en cas d'oubli de prise ? » Pour les AVK, le délai de 8 heures en cas d'oubli est abordé. Ce délai passé, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante est prise à l'heure habituelle. La prise d'une double dose est proscrite. Dans le cas des AOD, selon le nombre de prises journalière (une ou deux fois par jour), le délai est différent : 12 heures lorsque la prise est d'une seule fois par jour, et 6 heures lorsqu'il est de deux fois par jour. En dehors de ces heures, la prise est sautée et la prise suivante est prise à l'heure habituelle.

- La troisième partie ne figure pas sur le questionnaire des AOD. Elle est propre aux AVK, elle est consacrée à la surveillance biologique du traitement. Dans cette partie, l'INR est abordée avec le patient :
 - « Savez-vous quel est le test biologique permettant d'évaluer la bonne efficacité de votre traitement ? » L'INR se fait le matin et sans être à jeun. Ce dosage est à réaliser de préférence dans le même laboratoire car il peut varier selon celui-ci.
 - « Savez-vous dans quelle fourchette doit se situer votre INR ? » Pour la majorité des indications, l'INR cible est de 2,5, soit entre 2 et 3. C'est dans le cas de valves mécaniques que la cible est différente et plus élevée (entre 3 et 4,5).

- La surveillance clinique est ensuite discutée. Il existe de nombreux symptômes liés à un sur ou sous dosage. La connaissance de la totalité de ces symptômes n'est pas requise. La connaissance d'au moins 2 symptômes de chaque situation est souhaitable :
 - Pour les AVK : « Connaissez-vous les risques en cas d'INR trop élevé ou trop bas ? ». S'il est inférieur à 2, il y a un risque de sous dosage. S'il est supérieur à 3, il y a un risque de surdosage
 - « Connaissez-vous les signes cliniques évocateurs d'un surdosage ? » (œil rouge, saignement de nez, de gencives, fatigue, pâleur inhabituelle...) en classant les saignements (banaux, inquiétants, trompeurs) et en insistant sur le caractère inhabituel et persistant dans le temps « D'un sous-dosage ? » (gonflement des mollets, douleur à la poitrine, paralysie...) en essayant de coïncider la zone atteinte et les symptômes qui en découlent. Pour l'AVC ... l'EP...la TVP...
 - « Que faire en cas de signes évocateurs d'un traitement mal équilibré ? » la conduite à tenir en cas de signes banaux (alerter) à la différence des signes inhabituelles, persistants, inquiétants (agir)

- La cinquième partie concerne la vie quotidienne, l'alimentation et l'automédication :
 - « Connaissez-vous les précautions à prendre afin de minimiser les risques hémorragiques ? » Les activités à risque de saignements sont abordées ainsi que les précautions à prendre pour prévenir les saignements. Afin de personnaliser l'entretien, les activités à risque de saignement du patient sont discutées, et les conseils de précaution ainsi adaptés.
 - Dans le cas des AVK : « Devez-vous suivre un régime alimentaire particulier ? ». De nombreux patients bannissent les aliments riches en vitamine K de leur alimentation alors qu'ils ne sont pas interdits. Un dialogue plus souple sur cette thématique est alors mené : aucun aliment est interdit tant que l'aliment est consommé avec modération. Le dicton « manger varié, équilibré et sans excès » est rappelé.
 - « Vous arrive-t-il de prendre des médicaments sans prescription médicale ? » est abordé dans cette question les risques de l'automédication et l'existence d'interactions médicamenteuses avec les AVK. Des exemples sont cités.
 - « Prenez-vous des compléments alimentaires/phytothérapie/homéopathie ? » sont abordées dans cette question, les interactions avec les plantes et notamment le millepertuis.
 - « Connaissez-vous le millepertuis ? » une explication plus poussée peut-être réalisée afin d'argumenter les propos.

- Une ultime partie concerne la relation avec les professionnels de santé :
 - « Que devez-vous faire en cas d'intervention programmée ? » la relation avec les professionnels de santé est abordée dans cette question, et la conduite à tenir en cas de chirurgie est à définir.
 - « Qui devez-vous informer de votre traitement ? » Insister sur TOUS les professionnels de santé : du nouveau médecin (généraliste, cardiologue, endocrinologue...) à l'infirmier à domicile, au dentiste jusqu'au podologue. Des exemples de situations à risque de saignements peuvent être abordés pour illustrer les propos (ex : extraction dentaire, soins de pédicures...).

A la fin de cet entretien, il est important de rester à l'écoute. C'est pourquoi une partie est dédiée aux questions éventuelles du patient. Celui-ci a eu beaucoup d'informations en un temps court, il peut donc rester encore incertain sur certaines notions et être susceptibles d'avoir des interrogations.

Il faut donc le mettre en confiance pour qu'il puisse poser autant de questions qu'il le souhaite. Il est également possible de le rassurer lors de la remise du carnet AVK ou de la carte AOD, où les grandes lignes de l'entretien sont reprises dans ces documents. Il y a aussi la possibilité d'orienter le patient vers son pharmacien d'officine référent. C'est à cette occasion qu'il peut être envisagé de proposer au patient un EP avec son pharmacien d'officine référent.

A la fin de l'entretien, un questionnaire de satisfaction évaluant l'utilité, la durée et le moment choisi de l'entretien, est également réalisé.

Dans le cas des AVK, une carte de surveillance « *Vous et votre traitement anticoagulant par AVK* » lui est remise (Figure 13, Annexe 7). Cette carte résume les informations abordées au cours de l'entretien. Elle contient également un espace réservé à l'inscription des valeurs de l'INR. Ainsi le patient a toutes ses données biologiques et peut les partager auprès des professionnels de santé qui l'accompagnent.

Pour les AOD, une carte de surveillance (Figure 14, 15 et 16) concernant son médicament lui est aussi remise. Elles doivent être complétées par le patient pour préciser le médecin traitant, la pharmacie habituelle, la posologie, la date d'instauration du traitement, l'indication et le groupe sanguin. L'utilité de cette carte et la nécessité de la détenir tout le temps sur lui, lui sont aussi expliquées.

Dans le même temps, il est demandé le nom de la pharmacie d'officine habituelle du patient afin de transmettre le compte rendu de l'EP au pharmacien référent et d'échanger avec lui si besoin.

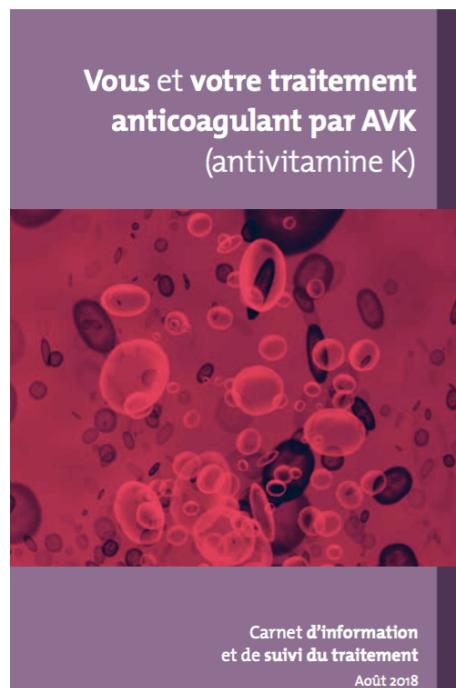


Figure 13 : Première page du carnet d'information du traitement sous AVK

Coordonnées de votre pharmacien	Coordonnées de votre médecin	P H A R M - A C O
		Nom : Prénom : Date de Naissance : .../.../...
Informations complémentaires		PRADAXA® Dabigatran
Groupe sanguin :		JE SUIS SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT
Indication :		
Date d'instauration : .../.../...		
Posologie :	Ne pas arrêter le traitement sans l'avis de votre médecin.	

P ourquoi?	R isques	M odalités de prise
Pradaxa® est un anticoagulant qui permet de fluidifier le sang et ainsi d'éviter la formation de caillots.	Il existe 2 risques avec Pradaxa®. • Les saignements en cas de surdosage • Les thromboses en cas de sous dosage Prévenez rapidement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants: - Bleus inhabituels, saignements du nez, saignements des gencives, œil rouge, saignement abondant qui ne s'arrête pas spontanément. - Urine rose ou marron, selles rouges ou noires, règles abondantes. - Crachat ou vomissement de sang ressemblant à du marc de café.	• Votre médicament doit être pris à heure fixe et pendant ou en dehors des repas. • Ne pas ouvrir, écraser, mâcher ni vider les granules contenus dans les gélules. • En cas d'oubli, prendre la dose oubliée dans les 6h. Reprenez ensuite votre traitement à la dose et à l'heure habituelles.
H ypericum perforatum (Millepertuis)		A C O Anti Coagulants Oraux
Ne prenez pas de Millepertuis ou de médicament à base de Millepertuis qui peut diminuer l'efficacité de votre traitement.	- Fatigue inhabituelle, pâleur, essoufflement, maux de tête, vertiges, gonflement inexpliqué. - Douleur, chaleur, rougeur ou gonflement du mollet. - Douleur dans la poitrine.	Présentez cette carte à tout professionnel de santé (médecin, pharmacien, dentiste, chirurgien, ...) que vous seriez amené à consulter. En cas de chute, si vous vous blessez, ou si vous vous cognez la tête, prévenez immédiatement votre médecin.
A utomédication		
Certains médicaments comme l'aspirine ou les anti-inflammatoires (Advil®, Voltarène®, Nurofen®...) augmentent la fluidité du sang, ils ne doivent pas être pris pendant votre traitement par Pradaxa®.		

Figure 14 : Carte de surveillance Pradaxa® :

Coordonnées de votre pharmacien	Coordonnées de votre médecin	P H A R M - A C O
		Nom : Prénom : Date de Naissance : .../.../...
Informations complémentaires		XARELTO® Rivaroxaban
Groupe sanguin :		JE SUIS SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT
Indication :		
Date d'instauration : .../.../...		
Posologie :	Ne pas arrêter le traitement sans l'avis de votre médecin.	

P ourquoi?	R isques	M odalités de prise
Xarelto® est un anticoagulant qui permet de fluidifier le sang et ainsi d'éviter la formation de caillots.	Il existe 2 risques avec Xarelto®. • Les saignements en cas de surdosage • Les thromboses en cas de sous dosage Prévenez rapidement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants: - Bleus inhabituels, saignements du nez, saignements des gencives, œil rouge, saignement abondant qui ne s'arrête pas spontanément. - Urine rose ou marron, selles rouges ou noires, règles abondantes. - Crachat ou vomissement de sang ressemblant à du marc de café.	• Votre médicament doit être pris à heure fixe et pendant les repas. • En cas d'oubli, votre médicament peut-être pris dans la même journée. Le lendemain, reprenez votre traitement à la dose et à l'heure habituelles.
H ypericum perforatum (Millepertuis)		A C O Anti Coagulants Oraux
Ne prenez pas de Millepertuis ou de médicament à base de Millepertuis qui peut diminuer l'efficacité de votre traitement.	- Fatigue inhabituelle, pâleur, essoufflement, maux de tête, vertiges, gonflement inexpliqué. - Douleur, chaleur, rougeur ou gonflement du mollet. - Douleur dans la poitrine.	Présentez cette carte à tout professionnel de santé (médecin, pharmacien, dentiste, chirurgien, ...) que vous seriez amené à consulter. En cas de chute, si vous vous blessez, ou si vous vous cognez la tête, prévenez immédiatement votre médecin.
A utomédication		
Certains médicaments comme l'aspirine ou les anti-inflammatoires (Advil®, Voltarène®, Nurofen®...) augmentent la fluidité du sang, ils ne doivent pas être pris pendant votre traitement par Xarelto®.		

Figure 15 : Carte de surveillance Xarelto® :

Coordonnées de votre pharmacien	Coordonnées de votre médecin	P H A R M - A C O
		Nom : Prénom : Date de Naissance : .../.../...
Informations complémentaires		ELIQUIS® Apixaban
Groupe sanguin :		JE SUIS SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT
Indication :		
Date d'instauration : .../.../...		
Posologie :	Ne pas arrêter le traitement sans l'avis de votre médecin.	

P ourquoi?	R isques	M odalités de prise
Eliquis® est un anticoagulant qui permet de fluidifier le sang et ainsi d'éviter la formation de caillots.	Il existe 2 risques avec Eliquis®. • Les saignements en cas de surdosage • Les thromboses en cas de sous dosage Prévenez rapidement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants: - Bleus inhabituels, saignements du nez, saignements des gencives, œil rouge, saignement abondant qui ne s'arrête pas spontanément. - Urine rose ou marron, selles rouges ou noires, règles abondantes. - Crachat ou vomissement de sang ressemblant à du marc de café. - Fatigue inhabituelle, pâleur, essoufflement, maux de tête, vertiges, gonflement inexpliqué. - Douleur, chaleur, rougeur ou gonflement du mollet. - Douleur dans la poitrine.	• Votre médicament doit être pris à heure fixe et pendant ou en dehors des repas . • En cas d'oubli, prendre la dose oubliée dans les 6h. Reprenez ensuite votre traitement à la dose et à l'heure habituelles.
H ypericum perforatum (Millepertuis) Ne prenez pas de Millepertuis ou de médicament à base de Millepertuis qui peut diminuer l'efficacité de votre traitement.		A C O Anti Coagulants Oraux
A utomédication Certains médicaments comme l'aspirine ou les anti-inflammatoires (Advil®, Voltarène®, Nurofen®...) augmentent la fluidité du sang; ils ne doivent pas être pris pendant votre traitement par Eliquis®.		Présentez cette carte à tout professionnel de santé (médecin, pharmacien, dentiste, chirurgien,...) que vous seriez amené à consulter. En cas de chute, si vous vous blessez, ou si vous vous cognez la tête, prévenez immédiatement votre médecin.

Figure 16 : Carte de surveillance Eliquis® :

4) Compte rendu de l'entretien pharmaceutique

A la fin de l'entretien, le pharmacien ou l'étudiant, ayant réalisé l'entretien, réalise une synthèse de l'entretien sur les notions acquises ou non-acquises.

Ce compte rendu est intégré dans le dossier médical informatisé du patient.

Si le patient a une pharmacie habituelle, celle-ci est contactée afin de leur transmettre le compte-rendu. Le relais ville-hôpital est ainsi initié. Le maximum d'informations sur le patient, son traitement anticoagulant et sa gestion, est transmis à l'officine. Il est recommandé aux pharmaciens d'officine de revoir leur patient à leur sortie d'hôpital afin d'initier un programme d'EP.

Depuis Avril 2019, une fiche d'évaluation de ce compte rendu est envoyée aux pharmacies d'officine en même temps que le compte-rendu. Les résultats de cette enquête sont présentés dans la Partie IV de ce travail.

5) Un projet lien ville-hôpital

L'objectif premier de ce compte-rendu est de transmettre l'information aux pharmaciens d'officine. Son second objectif est, pour les pharmacies d'officine pratiquant des EP sur les ACO ou qui souhaitent mettre en place cette activité, d'être exploité et utilisé pour poursuivre la démarche en ville. Il peut être utilisé comme un tremplin pour initier un programme d'EP en ville. Les notions non-abordées, non-acquises ou acquises mais souhaitant être réabordées par le patient peuvent ainsi être discutées et reprises dans le cadre de ces EP en ville. Ce compte-rendu se doit et se voit donc être un outil commun de travail. Une évaluation de sa forme, son contenu et son usage a été réalisée. Les résultats de cette évaluation sont présentés en IV de ce travail. Cet outil est perfectible et de cette évaluation, des améliorations peuvent être apportées. Il doit répondre au besoin d'un lien ville-hôpital, et être adapter aux nouvelles missions du pharmacien d'officine.

Partie III : Bilan après trois ans d'entretiens pharmaceutiques sur les anticoagulants oraux à l'HIA Laveran

I) Contexte et historique

Les entretiens pharmaceutiques (EP) sur les anticoagulants oraux (ACO) à l'HIA Laveran sont réalisés depuis septembre 2015. Plusieurs périodes se sont succédées, reflétant une amélioration continue des pratiques.

1) Période 1 (de septembre à décembre 2015) : les entretiens pharmaceutiques en ses débuts à l'HIA Laveran

Ils ont débuté en septembre 2015 avec les anticoagulants oraux directs (AOD). Pendant cette période, les entretiens sont réalisés à la demande des cardiologues, lors d'initiation de traitement. L'interne en pharmacie, dédié à cette activité et encadré par un pharmacien, utilise un guide d'entretien repris de l'Hôpital d'Instruction des Armées Bégin (Annexe 8), pour réaliser l'entretien. A la fin de l'entretien, l'appropriation des informations par le patient est évaluée. Les résultats des entretiens sont ensuite reportés dans un tableur Excel®. Durant cette période, aucun document d'information n'est remis au patient, et aucun compte-rendu n'est rédigé dans le dossier informatisé du patient. Moins d'un entretien par semaine est effectué pendant cette période. Le nombre de patients éligibles n'est pas relevé. L'initiation du traitement n'est pas spécifiée.

2) Période 2 (de janvier 2016 à juin 2017) : ajout des anti-vitamines K (AVK) et création de nouveaux guides d'entretien

Les AVK sont rapidement introduits après la mise en place des EP sur les AOD. Les modalités de recrutement des patients sous AOD sont identiques à la période 1. Les patients sous AVK sont identifiés par le pharmacien ou l'interne en pharmacie lors de l'analyse pharmaceutique des ordonnances ou de la visite médicale du service de cardiologie.

Un guide d'entretien, sous forme d'un jeu de cartes pour les AVK, est créé pour chacun des types d'ACO et d'AOD (Annexe 6 et 9). Les items relatifs au suivi biologique par INR et l'alimentation sont spécifiques du guide AVK. L'aptitude des patients à recevoir des informations est prise en compte dans les critères d'inclusion des patients. Les résultats des entretiens sont reportés dans un tableur Excel®. Un carnet AVK ou un dépliant AOD récapitulant les notions abordées, est remis au patient à la fin de l'entretien. Durant cette période, aucun compte-rendu n'est rédigé dans le dossier informatisé du patient. L'activité augmente progressivement, passant de deux patients réalisés par semaine en 2016 à trois en 2017. Le nombre de patients éligibles n'est pas comptabilisé. L'initiation du traitement n'est pas spécifiée. Pour chacune des notions, l'évaluation des connaissances du patient, avant et après l'entretien, est introduite pour les patients sous AVK. A la fin de cette période, la réalisation des entretiens est confiée à un externe en pharmacie.

3) Période 3 (de juillet 2017 à juillet 2018) et 4 (de août 2018 à décembre 2018) : évolution des outils et améliorations des pratiques

Cette période est marquée par un changement dans le recrutement des patients. Une requête informatique du logiciel métier Pharma® est utilisée pour identifier les patients sous AOD ou AVK. Puis, seuls les patients autonomes et/ou non institutionnalisés, hospitalisés en dehors des services des urgences et de réanimation sont sélectionnés pour un entretien pharmaceutique de leur traitement ACO. Les prescripteurs ont également la possibilité de prescrire un entretien pharmaceutique sur leur logiciel de prescription Am@deus. La période 3 est également marquée par l'ajout de nouveaux items : la conduite à tenir en cas de traitement mal équilibré et/ou en cas de chirurgie programmé, les activités à risques de saignements, les interactions médicamenteuses et phyto-thérapeutiques et la relation avec les professionnels de santé. L'indication de l'ACO est recherchée. Le nombre de patients éligibles est recueilli. Les motifs de non réalisation de l'entretien sont identifiés et tracés dans le tableur Excel®. L'initiation du traitement est spécifiée. Pour chacune des notions, l'évaluation des connaissances du patient, avant et après l'entretien, est élargie aux AOD, mais n'est ni tracée pour les AVK ni pour les AOD dans le tableur Excel®. Une évaluation finale du niveau d'acquisition du patient est réalisée et tracée. Un document d'information (carnet AVK ou dépliant AOD) récapitulant les notions abordées, est remis au patient. Depuis 2017, les préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH) sont intégrés à cette pratique.

La période 4 est marquée par un élargissement des critères d'inclusion : les patients hospitalisés aux urgences et/ou institutionnalisés et/ou dépendant d'un infirmier à domicile ou d'un membre de la famille ne sont plus exclus. Tout patient apte à recevoir et à communiquer des informations est éligible. La satisfaction des patients et la durée de l'entretien sont relevées. Cette période est aussi marquée par l'initiation d'un lien ville-hôpital : le compte-rendu (CR) de l'entretien est systématiquement envoyé au pharmacien d'officine référent du patient. L'acte pharmaceutique délivré est coté dans le dossier informatisé du patient. En 2018, environ 6 patients par semaine ont bénéficié d'un EP. Un externe en pharmacie +/- un PPH est dédié à l'activité. Depuis cette année, une formation théorique et pratique est délivrée aux nouveaux externes et internes en pharmacie, et aux PPH souhaitant s'impliquer dans cette activité.

II) Objectif

L'objectif de cette étude est de dresser un bilan à 3 ans des EP sur les ACO à l'HIA Laveran. Ce bilan a pour but d'évaluer l'impact des EP sur les connaissances des patients, et de dégager des axes d'amélioration aux pratiques actuelles. Cette étude est complémentaire à celle présentée en Partie IV, qui a pour même finalité, le projet de mettre en place une collaboration ville-hôpital dans le but d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients sous ACO.

III) Matériels et méthodes

Cette étude observationnelle et rétrospective a inclus tous les EP tracés depuis septembre 2015 jusqu'à décembre 2018 (inclus). Les données ont été analysées à l'aide d'un tableur Excel®. Le tableau ci-dessous liste les critères d'évaluation et les informations recueillies, selon les périodes considérées.

Tableau 13 : Critères d'évaluation et informations recueillies selon les périodes considérées

Critères d'évaluation	Période 1 (sept. 2015 → déc. 2015)		Période 2 (jan. 2016 → jui. 2017)		Période 3 (juil. 2017 → juil. 2018)		Période 4 (août. 2018 → déc. 2018)	
	AOD	AVK	AOD	AVK	AOD	AVK	AOD	AVK
Nom	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Indication	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Posologie et modalités de prise	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conduite à tenir en cas d'oubli	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Symptômes liés à un surdosage	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Symptômes liés à un sous-dosage	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Prise de Millepertuis	✓		✓	✓	✗	✗	✗	✗
Connaissance du Millepertuis	✗		✗	✗	✓	✓	✓	✓
Automédication	✓		✓	✓	✗	✗	✗	✗
Risque de l'automédication	✗		✗	✗	✓	✓	✓	✓
Connaissance de l'INR	✗		✗	✗	✗	✓	✗	✓
INR cible	✗		✗	✓	✗	✓	✗	✓
Interprétation de l'INR	✗		✗	✓	✗	✓	✗	✓
Alimentation	✗		✗	✓	✗	✓	✗	✓
Conduite à tenir en cas de traitement mal équilibré	✗		✗	✗	✓	✓	✓	✓
Activité à risque de saignement – moyens de prévention	✗		✗	✗	✓	✓	✓	✓
Risque et conduite à tenir en cas de prise de phytothérapie	✗		✗	✗	✓	✓	✓	✓
Conduite à tenir en cas de chirurgie programmée	✗		✗	✗	✓	✓	✓	✓

Information du traitement aux professionnels de santé	X		X	X	✓	✓	✓	✓
Autres informations recueillies								
Aptitude du patient à recevoir des informations	X		X	✓	X	X	X	X
Autonomie dans la gestion du traitement	X		X	X	✓	✓	✓	✓
Patient ayant déjà bénéficié d'un entretien pharmaceutique	X		X	X	✓	✓	✓	✓
Évaluation des connaissances AVANT l'entretien	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Évaluation des connaissances AVANT/APRES l'entretien	X		X	X	✓	✓	✓	✓
Carnet AVK/carte AOD délivré	X		X	X	✓	✓	✓	✓
Indication de l'ACO	X		X	X	✓	✓	✓	✓
Satisfaction du patient	X		X	X	X	X	✓	✓
Durée de l'entretien	X		X	X	X	X	✓	✓
Envoi du compte-rendu au pharmacien d'officine référent	X		X	X	X	X	✓	✓

Comme décrit dans le tableau ci-dessus, l'évaluation des connaissances des patients AVANT l'EP est réalisée pour tous les patients de l'étude. Une partie des patients seulement a bénéficié d'une évaluation AVANT/APRES.

Pour chacune des notions abordées, le taux de patients ayant pour acquis la notion AVANT l'EP est étudié, et comparé à celui APRES l'EP pour les patients ayant eu une évaluation AVANT/APRES.

Le niveau de connaissance des patients ayant reçu plusieurs EP (au moins 2) est également étudié, et comparé à celui des patients n'en ayant reçu qu'un.

A l'issue des entretiens, une évaluation finale classant les patients selon leur niveau d'acquisition est réalisée. Trois niveaux d'acquisition sont définis : le niveau « Acquis », lorsque 100% des notions sont acquises, le niveau « Partiellement acquis », lorsque plus ou 50% des notions sont acquises, et le statut « Non acquis », lorsque moins de 50% des notions sont acquises.

IV) Résultats

1) Données générales

Au total, 488 EP sont analysés (Tableau 14).

Tableau 14 : Nombre d'entretiens pharmaceutiques selon la période considérée

	Période 1 (08/2015 → 12/2015)	Période 2 (01/2016 → 06/2017)	Période 3 (07/2017 → 07/2018)	Période 4 (08/2018 → 12/2018)	Total
Nombre d'entretiens pharmaceutiques	54	72	185	177	488

Plus de la moitié concernent les AOD (65% ; n=316). La répartition par famille thérapeutique et par molécule est représentée en Figure 17.

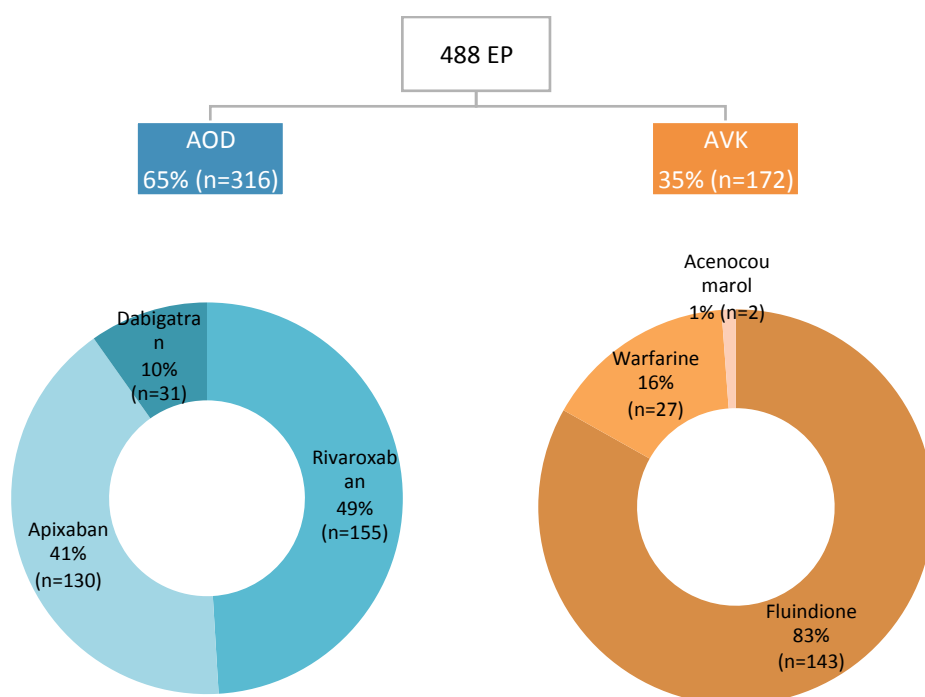


Figure 17 : Répartition des entretiens pharmaceutiques par famille thérapeutique et par molécule

L'âge moyen des patients est de 77 ans ($\sigma=13$). Depuis juillet 2017, 36% des patients évalués (n=129, N=362) sont autonomes quant à la gestion de leur traitement anticoagulant. Dans plus de la moitié des cas (52% ; n=188), le traitement anticoagulant est indiqué en préventif (ex : fibrillation atriale, antécédents d'infarctus du myocarde).

La durée médiane d'un EP est de 20 min [15 ; 45].

En 2018, les PPH ont réalisés 35% (n=97) des EP. La même année, l'activité atteint 5 à 6 EP par semaine (Figure 18).

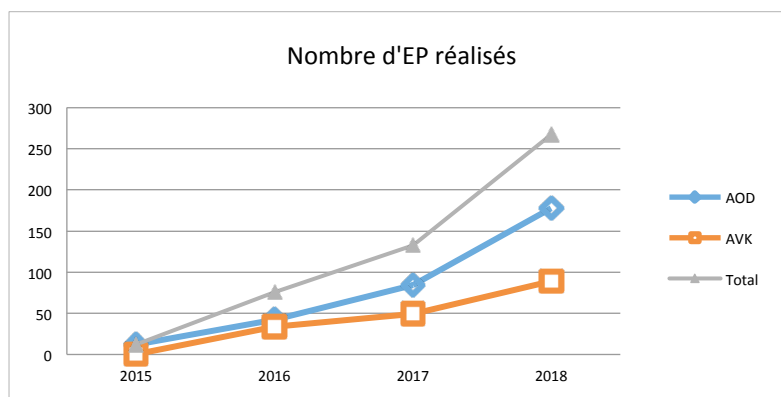


Figure 18 : Évolution de l'activité en fonction du temps

Depuis juillet 2017, seuls 10% des patients éligibles (n=41, N=403) n'ont pas pu bénéficier d'un EP par manque de temps et/ou de personnel.

La satisfaction des patients et de leur aidant, relevée depuis août 2018, approche les 100%.

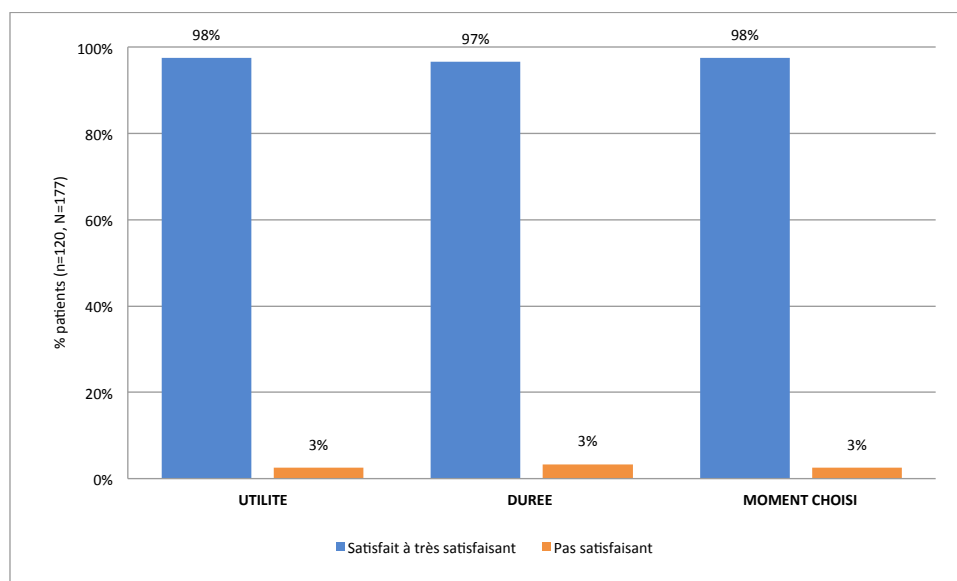


Figure 19 : Satisfaction des patients et de leur aidant sur l'utilité, la durée et le moment choisi de l'entretien

2) Évaluation des connaissances des patients AVANT et APRES l'entretien

a) Niveau de connaissance AVANT les EP

Sur les 488 EP analysés, moins de 50% des patients connaissent les notions abordées (Figure 20).

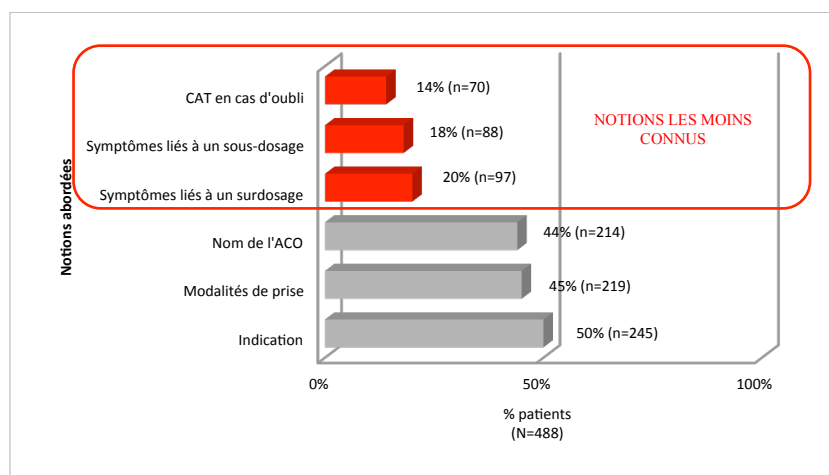


Figure 20 : Niveau de connaissances des patients avant l'EP

Le nom de l'ACO, l'indication et les modalités de prise sont les notions les mieux maîtrisées. Les notions les moins connues sont la conduite à tenir en cas d'oubli et les symptômes liés à un sur- et un sous-dosage.

En ce qui concerne les notions spécifiques aux AVK, moins de la moitié des patients ont des connaissances sur l'interaction potentielle avec les aliments, la cible INR et son interprétation (Figure 21).

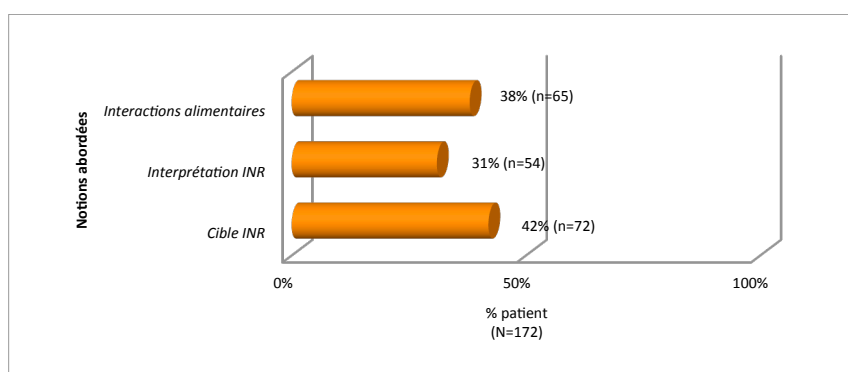


Figure 21 : Niveau de connaissances des patients avant l'EP sur les points spécifiques aux AVK

Les patients sous AVK ont une meilleure connaissance de leur traitement que les patients sous AOD (Figure 22).

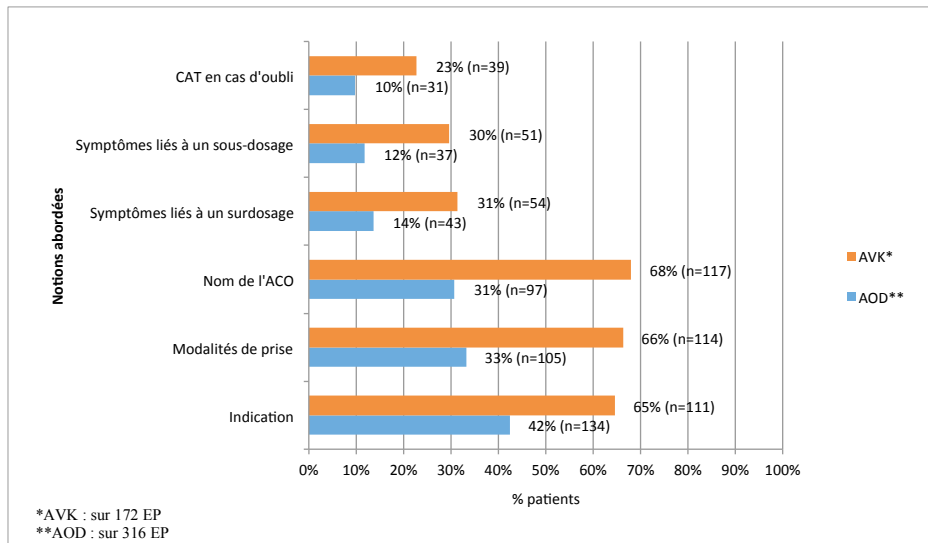


Figure 22 : Niveaux de connaissances des patients sous AVK vs AOD avant l'EP

b) Niveau de connaissance APRES l'entretien pharmaceutique

Les connaissances des patients après l'EP sont évaluées pour 57% des patients (n=207, N=362) (Figure 23).

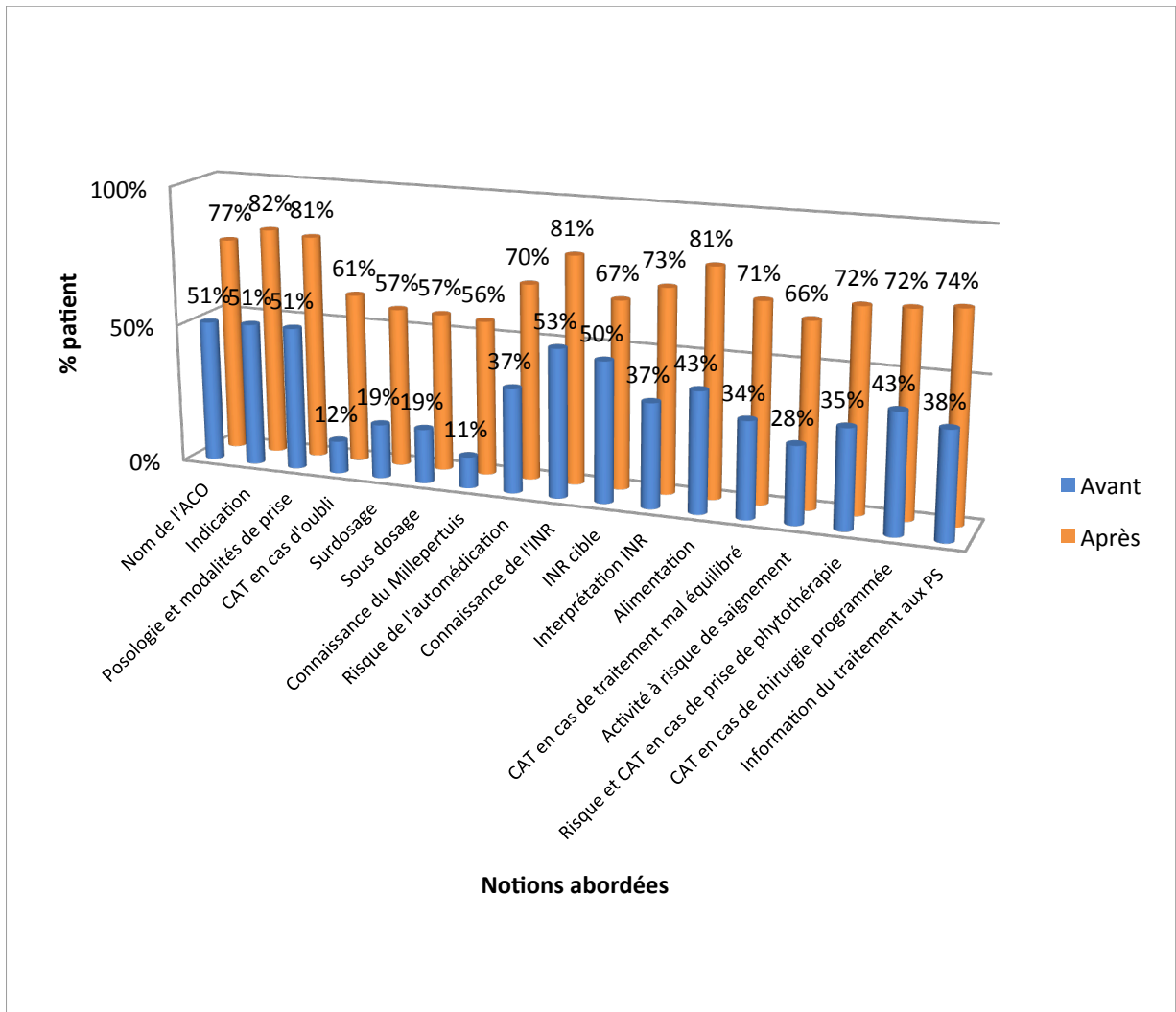


Figure 23 : Niveau de connaissances des patients avant et après l'EP pour tous les critères d'évaluations étudiées sur la période

Une forte progression est observée pour tous les critères d'évaluation. Le taux de patients ayant acquis la notion après l'EP double, voire triple, notamment pour les moins connus : conduite à tenir en cas d'oubli, symptômes liés à un sur- et sous-dosage. En moyenne, plus de 35% de patients connaissent mieux chaque notion après l'EP.

Près d'un tiers des patients (30% ; n=62) augmentent leur niveau de connaissances de 50% (ex : avant l'entretien, 5 notions sur 17 sont connus ; après l'entretien, 10 sur 17 le sont).

Trente-deux patients ont reçu au moins 2 EP sur leur traitement anticoagulant. Les patients ayant reçu plusieurs EP (au moins 2) ont un niveau de connaissances plus élevé que ceux n'en ayant jamais eu : 76% (n=13, N=17) des notions sont acquies pour ces patients, contre 59% (n=10, N=17) pour les patients n'ayant jamais eu d'EP.

A l'issu de l'EP, 29% (n=60) de patients ont totalement acquies les notions abordées, 57% (n=119) partiellement et 14% (n=28) ne les ont pas acquies.

V) Discussions

Les limites d'une étude rétrospective

Cette étude rétrospective analyse un nombre important de dossiers (488 EP), ce qui permet d'avoir des résultats sur un grand échantillon. Cependant, comme toutes les études rétrospectives, elle a l'inconvénient de traiter des données parfois incomplètes : soit parce qu'elles ont manqué (résultats non reportés), soit qu'ils ont été égarés (dossiers perdus) ou soit qu'ils n'ont tout simplement pas été établis (évaluation non réalisée). Aussi, la validité des données rétrospectives est souvent difficile à vérifier. Ce biais explique notamment les résultats issus de l'évaluation des connaissances des patients après l'EP, qui sont basés sur seulement 57% (n= 207) des EP analysés sur la période.

Un niveau de connaissance initial faible, plus marqué pour les AOD que les AVK

Quel que soit la famille d'ACO, l'évaluation des connaissances des patients avant l'entretien montre une mauvaise connaissance du traitement par les patients, notamment en ce qui concerne la conduite à tenir en cas d'oubli, et les symptômes liés à un sur- et un sous-dosage. Pourtant, ces notions sont directement liées à l'iatrogénie médicamenteuse des ACO (1).

Face à cette méconnaissance, il paraît primordial de poursuivre ces EP et d'axer une priorité aux notions directement liées à l'iatrogénie médicamenteuse.

Notre étude montre également que les patients sous AVK ont une meilleure connaissance de leur traitement que les patients sous AOD et ceci, pour toutes les notions abordées. Ces résultats s'expliquent probablement par le recul d'utilisation et d'expérience plus important pour les AVK que pour les AOD (1).

Aussi, il est possible de supposer, qu'en l'absence de suivi biologique pour les AOD, les patients classent les AOD parmi les médicaments les plus communs. Ce manque de spécificité, peut aussi être une raison à la moindre connaissance du traitement par AOD.

Les EP augmentent le niveau de connaissance des patients

Les résultats de l'évaluation des connaissances des patients après l'EP sont encourageants : pour toutes les notions, une progression est observée. En moyenne, pour chacune des notions, un surplus de 35% de patients ont acquis la notion abordée. Le niveau de connaissance des patients après l'EP, analysé par patient, évolue également de manière croissante, et double pour près d'un tiers (30%). Pour les patients ayant reçu plusieurs EP, leur niveau de connaissance est plus élevé (76%) que celui des patients n'en ayant eu qu'un (59%). \$

Ce dernier résultat suggère l'effet bénéfique de la récurrence des EP, qui permet d'augmenter les connaissances des patients. Une étude plus approfondie avec des analyses statistiques pourrait corroborer cette hypothèse.

L'évaluation finale, concluant sur le niveau d'acquisition des patients, présente des résultats satisfaisants : plus de la moitié des patients ont 50%, voire plus, de notions acquises à l'issue de ces EP. Ces résultats démontrent l'impact des EP sur les connaissances des patients et leur traitement anticoagulant. Ces résultats encouragent à la poursuite des EP, et s'accordent aux chiffres et données de l'assurance maladie : 88% des officinaux estiment que les entretiens pharmaceutiques (pour tous traitements confondus) améliorent le suivi et l'observance, et 96% estiment que ces entretiens améliorent la connaissance des patients sur leur traitement (63).

L'impact clinique de ces EP n'a pas été étudié. Cependant, des études montrent leur impact favorable sur la survenue d'effets indésirables et la qualité de vie des patients.

Une étude portant sur la survenue d'effets indésirables chez des patients sous anticoagulants oraux a révélé que la réduction des risques cumulés dans le groupe ayant suivi une éducation thérapeutique était statistiquement significative. En effet, l'incidence des effets indésirables était trois fois plus faible dans le groupe éduqué par rapport au groupe témoin. Au cours de l'étude, l'apparition d'évènements hémorragiques ou thromboemboliques, a été observée 20 fois (6,6% patients) : 5 (3,1%) dans le groupe expérimental et 15 (10,6%) dans le groupe témoin. (64)

Plus généralement, une étude a démontré l'impact que peut avoir un suivi du patient, élaboré sur des objectifs personnels, sur leur qualité de vie et leurs problèmes de santé. Cette expérience s'est déroulée en coopération avec plusieurs pharmacies, pour des patients de plus de 70 ans prenant plus de 7 molécules différentes. Ce suivi était constitué d'un entretien initial et de 2 entretiens de suivi. Une diminution des problèmes de santé a été constatée à la fin de l'étude comme les problèmes d'intestins, de vue, de fatigue, de bouche sèche, de douleurs (65).

Une méthode d'évaluation à perfectionner

Les résultats relatifs à l'évaluation des connaissances des patients ne distinguent pas les initiations de traitement des suites de traitement. Or lors d'une initiation, les patients sont plus susceptibles d'avoir peu, voire aucune connaissance sur le traitement anticoagulant. Ce facteur pourrait donc être pris en compte pour une meilleure analyse.

Une population fragile et des EP denses en information

Selon les données de l'ANSM (1), la population concernée par la prescription d'ACO est âgée en moyenne 73,7 ans pour les AVK et 71,3 ans pour les AOD. Cette population âgée est plus susceptible de présenter des difficultés de mémorisation et de compréhension, qui peuvent rendre difficile la réalisation des EP. Par ailleurs, dans notre étude, une majorité des patients ne sont pas autonomes dans la gestion de leur traitement. Ils ont une aide à domicile (infirmier ou famille) et s'appuient entièrement sur cette aide pour gérer leur traitement. Ces patients peuvent donc présenter un manque d'intérêt pour leur traitement. Ce désintérêt est le second frein à la réalisation de ces EP. Une alternative est de réaliser l'EP à l'aidant, qui est très souvent intéressé et satisfait de l'EP. Un autre frein à la réalisation de ces EP est le nombre important de notions à aborder avec le patient. En effet, trop d'informations nuisent à l'intégration des connaissances et ne permettent pas d'optimiser la compréhension et le maintien des connaissances du patient. Une collaboration avec les pharmaciens d'officine par la poursuite des EP en ville peut être une perspective.

Notre étude rapporte une durée médiane de 20 min par EP. Dans d'autres études, elle est évaluée entre 30 et 45 minutes (64). En effet, dans notre étude, la durée d'un EP ne tient pas compte du temps consacré à l'identification des patients éligibles (requête informatique, appels aux services pour avis sur les capacités communicatives, recherche dans les antécédents du patient), du déplacement dans le service, de la rédaction du CR, ni de l'appel et de l'envoi du CR au pharmacien d'officine référent. Pourtant, ces tâches prennent un temps conséquent. Notre résultat est donc sous-estimé. Une des perspectives pour gagner en temps, est de développer une collaboration avec les pharmaciens de ville, et partager avec eux les notions à aborder avec le patient. Ainsi plusieurs entretiens, répartissant les notions à aborder, seraient organisés. Cette perspective d'amélioration pourrait aussi répondre aux nouvelles missions de pharmacie clinique qui leur sont proposées (66).

Une approche plus pédagogique et ludique

Face aux résultats de notre étude, à une population fragile, et une quantité importante d'informations à aborder, il paraît primordial d'adapter nos pratiques. Les images ou les vidéos sont parfois plus appropriées, et plus adaptées pour expliquer des notions complexes.

Comme par exemple, les « cartes symptômes » qui représentent les symptômes d'une maladie sous forme d'image, et qui peuvent être utilisés comme photo expression. Cette méthode s'appuie sur la photographie comme support à la parole. Son utilisation a été démontrée comme efficace dans les établissements publics (67). Dans cette démarche, un chevalet, aux dimensions d'un demi-A4, illustrant sous forme d'images nos explications est en cours de création. Il accompagnera l'opérateur à chaque entretien, et animera la séance d'une manière plus attractive et pédagogique. Aussi le jeu de cartes AVK (Annexe X), présenté sous forme de questions (au *recto*) et réponses (au *verso*), utilisé auparavant et abandonné, sera repris.

D'autres pratiques et outils similaires pour animer des EP ou des séances d'ETP sont disponibles, comme par exemple, les jeux de rôles ou mises en situation, qui permettent au patient de mémoriser plus facilement les informations données par le pharmacien que par une écoute passive, ou encore, la « Regl'AVK ». Ce dernier est un outil créé par un organisme de formation aux ETP. C'est un outil pédagogique qui aide le professionnel de santé à expliquer aux patients sous AVK ce qu'est l'INR. Cette réglette aide le patient à associer un risque, une attitude et des réflexes à adopter, selon la valeur de l'INR (68).

La manière d'aborder ces outils avec le patient est également un moyen d'optimiser la compréhension du patient. Par exemple, aborder l'outil sous forme d'un jeu de cartes ou formuler l'entretien sous forme d'un quizz permet de solliciter davantage l'attention du patient et son implication dans l'entretien.

Un projet ville-hôpital

Une collaboration ville-hôpital est une perspective pour répondre aux difficultés exposées précédemment. Le but est de poursuivre la démarche d'EP en ville. Une première perspective est la révision du CR.

Ce document se veut être un guide et un outil commun de travail et de partage d'informations entre pharmaciens hospitaliers et officinaux. Il doit donc être adapté aux pratiques hospitalières et officinales, et notamment répondre aux exigences de l'assurance maladie (détaillé dans la partie II) pour permettre la rémunération des EP en pharmacie d'officine.

L'enquête auprès des pharmaciens d'officine (développée dans la partie IV), relevant leur avis sur le CR, permet de prendre en compte leurs suggestions d'améliorations. Sa nouvelle version est en cours de création. Elle intégrerait notamment une évaluation de l'adhésion du patient à son traitement et identifierait les besoins d'accompagnement du patient. Ces éléments permettront aux pharmaciens d'officine de reprendre plus facilement le suivi tout en répondant aux exigences de l'assurance maladie.

Parmi les autres améliorations envisagées : détailler davantage les notions abordées afin d'affiner l'information, intégrer les degrés et remarques « Partiellement acquis » et « Notion non abordée », indiquer l'autonomie du patient dans la gestion de son traitement, préciser si l'EP est réalisé à l'aidant, etc.

Partie IV : Retour d'expérience officinale

I) Introduction

Les pharmacies hospitalière et officinale ne se parlent que trop peu. Le lien ville-hôpital se développe difficilement et les patients sont les premières victimes de ce manque de communication.

La volonté de l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Laveran est d'assurer et d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient en développant ce lien ville-hôpital. Ce projet nécessite une réorganisation et une méthodologie repensée et adaptée pour tous les acteurs : officinaux, hospitaliers et patients.

Cette collaboration permet de répondre aux besoins de chacun : pour les pharmaciens d'officine, répondre aux nouvelles missions de pharmacie clinique qui leurs sont proposées ; pour les pharmaciens hospitaliers, adapter et optimiser la prise en charge thérapeutique du patient ; et pour les patients, bénéficier d'une prise en charge thérapeutique sécurisée en tout point de leur parcours de soins (66).

Dans cette démarche, une initiative dans le domaine des entretiens pharmaceutiques (EP) sur les anticoagulants oraux (ACO) réalisés à l'HIA Laveran est entreprise. Depuis plus d'un an, un compte-rendu (CR) de cet entretien est envoyé au pharmacien d'officine référent du patient. Ce CR peut être un outil permettant aux pharmaciens d'officine de poursuivre l'apprentissage du patient à sa sortie d'hospitalisation par le biais d'autres EP (Annexes 10 et 11).

II) Objectifs

Les objectifs de l'étude sont :

- De réaliser un état des lieux des pratiques d'entretiens pharmaceutiques en pharmacie d'officine afin d'évaluer la possibilité de mettre en place une collaboration ville-hôpital sur les EP pour les patients sous ACO ;
- De proposer des perspectives d'amélioration des pratiques ;
- Et d'évaluer le CR d'EP de l'HIA Laveran sur les ACO.

III) Matériels et Méthodes

Cette étude, prospective, sur 6 mois (de février à juillet 2019), concerne toutes les pharmacies d'officine pour lesquelles un CR est envoyé.

Le questionnaire de l'étude (Annexe 12) est envoyé en même temps que le CR de l'EP. Au préalable, la pharmacie d'officine concernée est contactée par téléphone pour prévenir de cet envoi. Lors de cet appel, le questionnaire ainsi que ses objectifs sont définis.

Selon les préférences de l'interlocuteur, les documents sont envoyés soit par messagerie sécurisée, soit par messagerie non sécurisée ou par fax.

Le questionnaire est composé de 7 questions et 2 sous-questions. Ces questions sont à réponses binaires de type oui/non, ou à choix multiples.

Quatre thématiques sont abordées :

- La première concerne les pratiques d'EP en ville. Des données quantitatives et qualitatives sont relevées ;
- La deuxième concerne leur avis sur le CR. Le format, l'exhaustivité et la pertinence des informations contenues dans ce CR sont évalués ;
- La troisième aborde l'utilité du CR en pratique. Elle interroge sur la réalisation d'un 2nd EP à la suite de la réception du CR, et si un intérêt est porté au lien ville-hôpital et à ce type de partages d'information ;
- Enfin, la quatrième porte sur l'avis général sur les entretiens pharmaceutiques en officine.

Ce questionnaire est proposé aux pharmaciens titulaires adjoints, associés, étudiants en pharmacie ou préparateurs en pharmacie.

Plusieurs modalités de retour sont proposées : mail sécurisé, fax ou voie postale. À trois reprises (au 2^{ème}, 4^{ème} et 6^{ème} mois de l'étude), les pharmacies d'officine n'ayant pas répondu au questionnaire, sont rappelées, et le questionnaire renvoyé.

Les informations sont recueillies et étudiées sur un tableau Excel®

IV) Résultats

1) Données générales et pratiques d'entretiens pharmaceutiques en pharmacie d'officine

Au total, 56 pharmacies sont contactées. Plus de la moitié des pharmacies (57% ; n=32) ont répondu. Parmi elles, la plus grande partie (44% ; n=14) se trouvent dans l'arrondissement de l'hôpital. Les patients hospitalisés sont pour la plupart des habitants du quartier.

Plusieurs relances sont réalisées pour atteindre ce taux de participation (Figure 24). Pour certaines, jusqu'à trois relances sont faites. Ces relances se sont accompagnées quasi-systématiquement d'un renvoi du questionnaire.

La figure ci-dessous schématise le nombre de réponse par rappel.

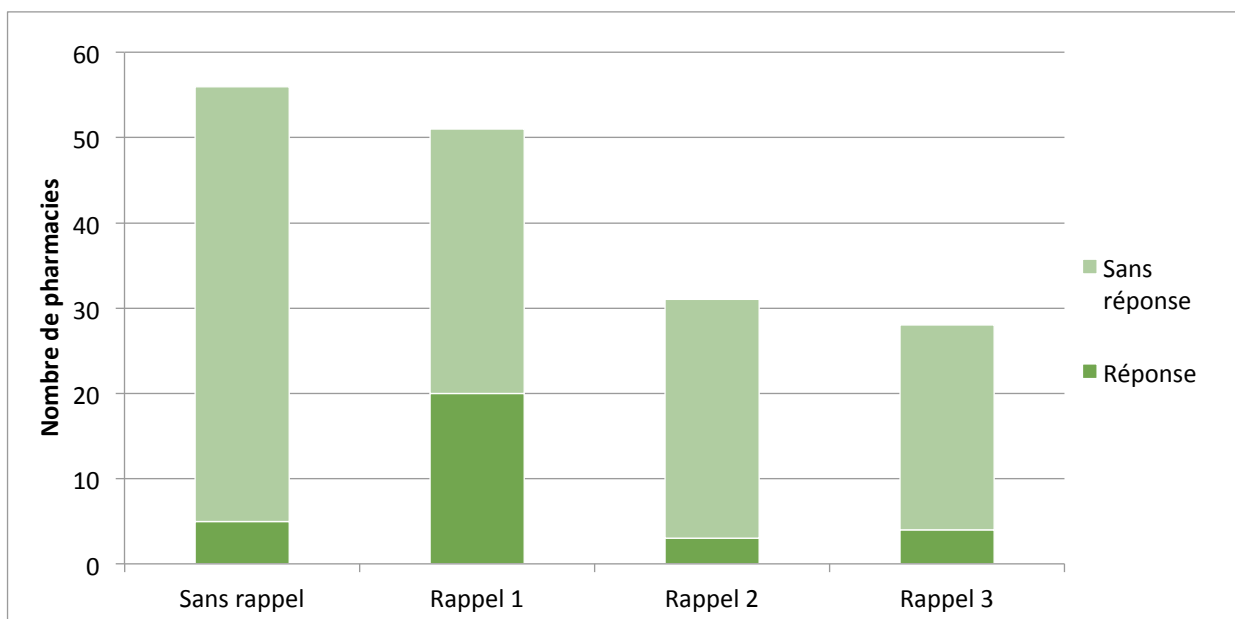


Figure 24 : Nombre de retours vs non-retours selon le nombre de relances

Seules cinq pharmacies ont renvoyé spontanément le questionnaire au 1^{er} envoi.

Le premier rappel, par rapport aux 2nd et 3^{ème} rappels, est le plus fructueux en terme de retour de questionnaire.

Dans 34% des cas (n=11), le questionnaire est rempli par le pharmacien titulaire, 25% (n=8) par le pharmacien adjoint, 6% (n=2) par le préparateur en pharmacie et 6% (n=2) par l'étudiant en pharmacie. Pour 28% (n=9) des questionnaires, l'auteur n'a pas identifié son statut.

Seules 38% (n=12) des pharmacies ayant répondu, réalisent des entretiens pharmaceutiques. Parmi elles, la fréquence de réalisation de ces EP varie (Figure 25). La moitié de ces pharmacies pratique un peu plus de 1 EP par an. La figure 25 montre la fréquence de réalisation des EP parmi les pharmacies ayant retourné le questionnaire.

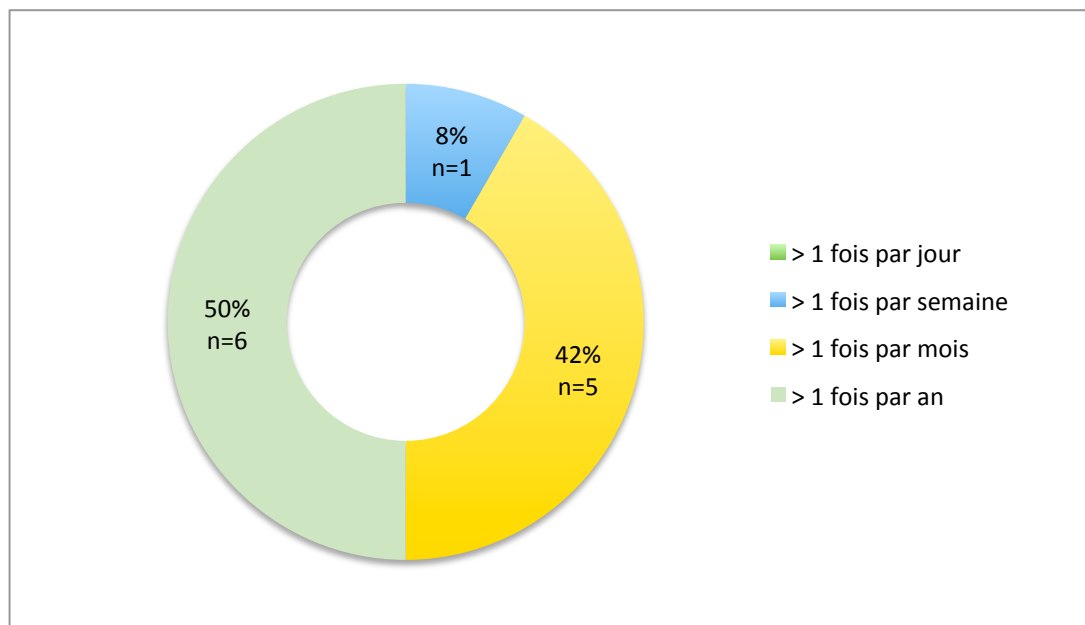


Figure 25 : Fréquence de réalisation d'EP

Parmi les pharmacies réalisant des EP, 92% (n=11) expriment des difficultés. Les principales difficultés relevées sont les modalités de recrutement des patients et d'organisation. Parmi les pharmacies ne réalisant pas d'EP (62% ; n=20), 50% (n=10) envisagent de les mettre en place. Pour celles n'envisageant pas leur mise en place (31% ; n=10), un manque de temps et des conditions de rémunération complexes sont les principales causes recueillies.

2) Avis du pharmacien d'officine sur le CR de l'EP envoyé par l'HIA Laveran

Quatre-vingts quatorze pour cent (n=30) des pharmacies sont satisfaites, à très satisfaites du format du CR.

Quatre-vingts onze pour cent (n=29) sont satisfaites, à très satisfaites de l'exhaustivité des données du CR.

Quatre-vingts huit pour cent (n=28) sont satisfaites, à très satisfaites de la pertinence des informations du CR.

Trois suggestions d'amélioration sont proposées : détailler davantage les moments de prises et notions abordées durant l'EP, et indiquer des éléments d'observance.

3) Utilisation en pratique des informations apportées par le CR

Seule 1 pharmacie (3%) a réalisé un second entretien suite à la réception du CR.

Cependant, parmi les pharmacies n'ayant pas réalisé un deuxième entretien (97% ; n=31), plus de la moitié (52% ; n=16) considèrent que la démarche les encourage à mettre en place des EP sur les ACO.

4) Avis des pharmaciens d'officine sur la démarche et les EP en officine

Une majorité de pharmacies (88% ; n=28) ayant retourné le questionnaire se dit favorable à un lien ville-hôpital.

Le ressenti des pharmaciens d'officine sur leurs nouvelles missions de pharmacie clinique est majoritairement « prudente » (50% ; n=16) : ils sont satisfaits de l'évolution de leur métier mais considèrent que ces nouvelles fonctions ne sont pas simples à appliquer en pratique.

Pour 34% (n=11), ils se disent « satisfaits » car ils estiment que les entretiens pharmaceutiques sont une mission essentielle et nécessaire.

Et une minorité, sont « neutres » (7% ; n=3) car ils estiment que c'est un devoir du pharmacien comme un autre.

La figure 26 montre la répartition des ressentis des officines, ayant retournées le questionnaire, face aux nouvelles missions du pharmacien.

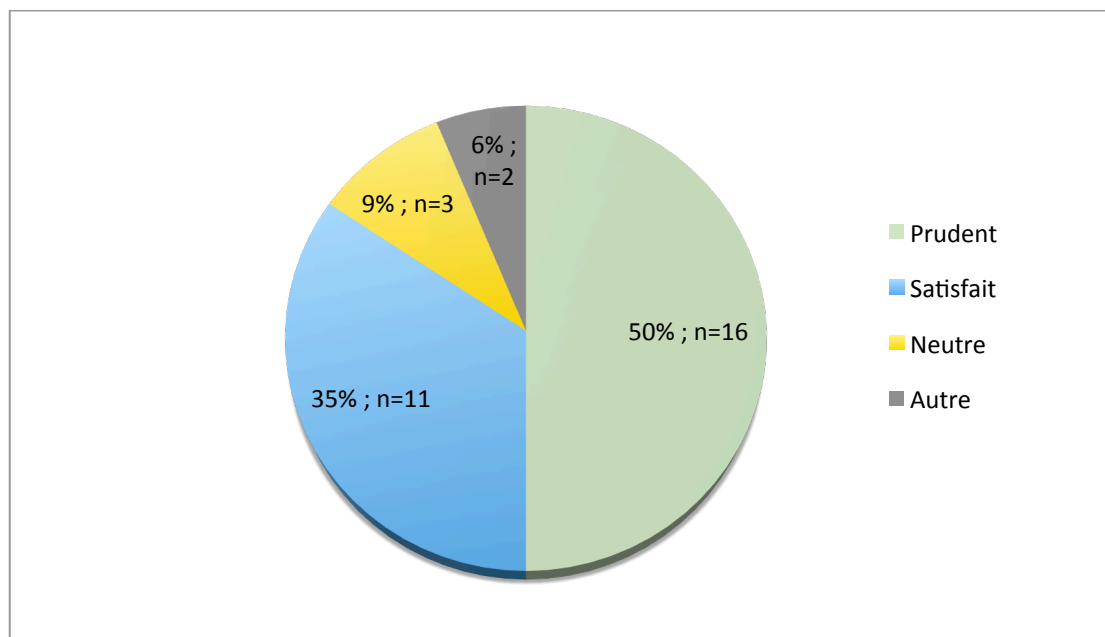


Figure 26 : Ressenti des officinaux face aux nouvelles missions du pharmacien

V) Discussion

Limites de l'étude

Comme de nombreuses enquêtes avec questionnaire, les données recueillies sont parfois incomplètes. Par ailleurs, le taux de réponse obtenu s'explique essentiellement grâce aux relances effectuées au cours de l'étude (en moyenne 1,18 relances). Une difficulté à mobiliser les pharmaciens d'officine est ressentie. Après trois relances par téléphone, le recueil du questionnaire était abandonné. Certains ont expliqué les raisons de leur absence de réponses : manque de temps, d'intérêt, titulaire absent ou en vacances malgré la possibilité pour le reste de l'équipe de pouvoir y répondre.

Les EP : une activité encore peu développée en ville

Une majorité des pharmacies participantes (62%) ne réalisent pas d'EP. L'organisation à mettre en place, le manque de temps et la rémunération sont les principaux freins rapportés.

Ces chiffres concordent avec d'autres études comme celle de Katia Belataf (Avril 2018) qui observe qu'« un peu plus de deux tiers ($\approx 68\%$) des pharmacies de la ville de Montpellier n'ont pas adhéré au dispositif d'accompagnement pharmaceutique, découragées principalement par des entretiens longs et mal rémunérés ($\approx 55\%$) » (69). C'est également le constat observé dans le Calvados, où 59% des pharmacies interrogées ne réalisent pas d'EP (70).

Face à ce constat, il s'agit de se préoccuper des possibilités d'amélioration du taux d'adhésion des pharmacies aux EP. Une première amélioration avait été apportée en augmentant la rémunération des pharmaciens, passant de 40 à 50 euros par patient pour la première année de suivi du patient. Mais des freins à leur mise en place persistent comme les conditions administratives difficiles à remplir et longues pour aboutir à la rémunération.

Des outils se développent aussi pour accompagner les professionnels de santé. C'est le cas de la plateforme Observia[®], développé en partenariat avec le laboratoire pharmaceutique Sandoz[®]. Elle permet d'accompagner les pharmaciens dans la préparation et la réalisation des EP. Les supports sont repris de l'assurance maladie. Elle propose également des modules d'informations sur la réalisation des EP. Grâce à Observia[®], une évaluation des connaissances du patient et de sa maladie peut être réalisée (71).



Figure 27 : La plateforme Observia[®]

Le compte-rendu, un outil à perfectionner

L'avis des pharmaciens d'officine sur le format du CR, l'exhaustivité des données, et la pertinence des informations renseignées, est globalement favorable. L'unique pharmacie ayant réalisé un deuxième EP à la suite de l'envoi du CR l'a également jugé utile. Certaines pharmacies ont émis des suggestions d'amélioration qui seront prises en compte dans la nouvelle version du CR.

Poursuivre les EP en ville : un projet encore précoce

Toutes les pharmacies interrogées, sauf une, n'ont pas réalisé de deuxième EP à réception du CR. Or, la réalisation d'un EP en officine après l'hospitalisation du patient aurait permis de savoir si le patient a intégré les notions abordées, de consolider ou de rappeler les points essentiels du traitement anticoagulant. Il est difficile de conclure sur l'impact du CR dans la pratique officinale, en raison du nombre faible de participants et de celui des pharmacies réalisant des EP. Une étude sur un échantillon plus grand pourrait émettre des conclusions plus fiables.

Un avis favorable aux EP malgré une pratique peu développée

La motivation est présente puisque 52% (n=16) considèrent que la démarche les encourage à mettre en place des EP sur les ACO. Cette dynamique est confirmée par la thèse de Camille Roux, « Optimisation des entretiens pharmaceutiques à l'officine : bilan et retour de cette mission mise en place en 2013 et perspectives de développement dans le département du Calvados », (66) qui a constaté que de nombreux pharmaciens interrogés sont « motivés » pour cette nouvelle mission. Cette thèse rapporte aussi que les pharmaciens de petites villes sont plus déterminés que ceux de grandes villes qui se disent majoritairement indécis.

Conclusion

Le bilan à 3 ans de pratique d'EP sur les ACO pour les patients hospitalisés à l'HIA Laveran met en avant un niveau de connaissance initial faible des patients sur leur traitement, qui augmente après un EP.

Ce bilan met également en lumière les difficultés liées à la réalisation de ces EP, et celles inhérentes aux patients concernés par ces traitements. Il propose ainsi des perspectives d'améliorations dont un projet de collaboration ville-hôpital entre pharmaciens hospitaliers et officinaux, qui reposerait sur le partage d'informations et la poursuite des EP en ville. L'enquête réalisée auprès des pharmaciens de ville, évaluant la pratique d'EP et le CR envoyé de l'HIA Laveran, donnent des réponses peu favorables quant à la faisabilité de ce projet. Celui-ci reste prometteur malgré-tout au vu des résultats encourageants qui en ont découlé. En attendant, les suggestions d'amélioration proposées par les pharmaciens de ville sur le CR sont prises un compte, et un nouveau CR est en cours d'élaboration.

Afin d'approfondir, de revoir et de maintenir les notions des patients, un compte rendu des EP réalisés à l'HIAL est envoyé à l'officine du patient. Ce projet de collaboration ville-hôpital devrait permettre de répondre à ces exigences. Pourtant dans notre étude, la quasi-totalité des pharmacies n'a pas réalisé de deuxième EP. En effet, malgré une dynamique de conversion du métier approuvée par les pharmaciens vers plus de prévention et d'accompagnement du patient, les officinaux estiment que ces nouvelles missions ne sont pas simples à appliquer. Les modalités de recrutement des patients, les problèmes d'organisation, le manque de temps et les conditions de rémunération complexes sont autant de freins limitant ces possibilités d'évolution.

Face à cette constatation, des idées d'améliorations du taux d'adhésion des pharmacies aux EP se mettent en place. Ces leviers peuvent être une vraie opportunité dans la mise en place de ce suivi. L'objectif final est une meilleure prise en charge du patient en faisant des EP un incontournable à l'exercice officinal et en renforçant le lien ville-hôpital.

Annexes

Annexe 1 : Liste des interactions médicamenteuses avec les AOD



ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS – AOD

Interactions médicamenteuses

 après avis de l'ANSM

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

rivaroxaban (Xarelto®) – apixaban (Eliquis®)

Substances	Niveau d'interaction / recommandation	Risque
Acide acétylsalicylique	<ul style="list-style-type: none"> • Doses anti-inflammatoires : ≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour • Doses antalgiques ou antipyrétiques : ≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal 	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal
Acide acétylsalicylique	<ul style="list-style-type: none"> • Doses antalgiques ou antipyrétiques : ≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal • Doses antiagrégantes : de 50 mg à 375 mg par jour en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement 	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal
Acide acétylsalicylique	Doses antiagrégantes : de 50 mg à 375 mg par jour	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal
Antiagrégants plaquettaires		Augmentation du risque hémorragique
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques		Diminution des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ou de l'apixaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique
Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)		Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : Augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ou de l'apixaban, avec majoration du risque de saignement
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Avec la phénylbutazone	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Avec les AINS autres que la phénylbutazone Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS)
Antivitamines K		Augmentation du risque hémorragique
Défibrotide		Risque hémorragique accru
Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)	Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance	Voie générale et rectale : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours
Héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé)	Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique	Augmentation du risque hémorragique
Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis)	Surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose	Diminution des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ou de l'apixaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Surveillance clinique. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt	Augmentation du risque hémorragique
Inhibiteurs de protéase, plus particulièrement le ritonavir et le nelfinavir		Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : Augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ou de l'apixaban par l'inhibiteur, avec majoration du risque de saignement
Macrolides (clarithromycine, érythromycine, télicycline)		Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : Augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ou de l'apixaban par l'inhibiteur, avec majoration du risque de saignement
Rifampicine		Diminution des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ou de l'apixaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique



Annexe 1

dabigatran (Pradaxa®)

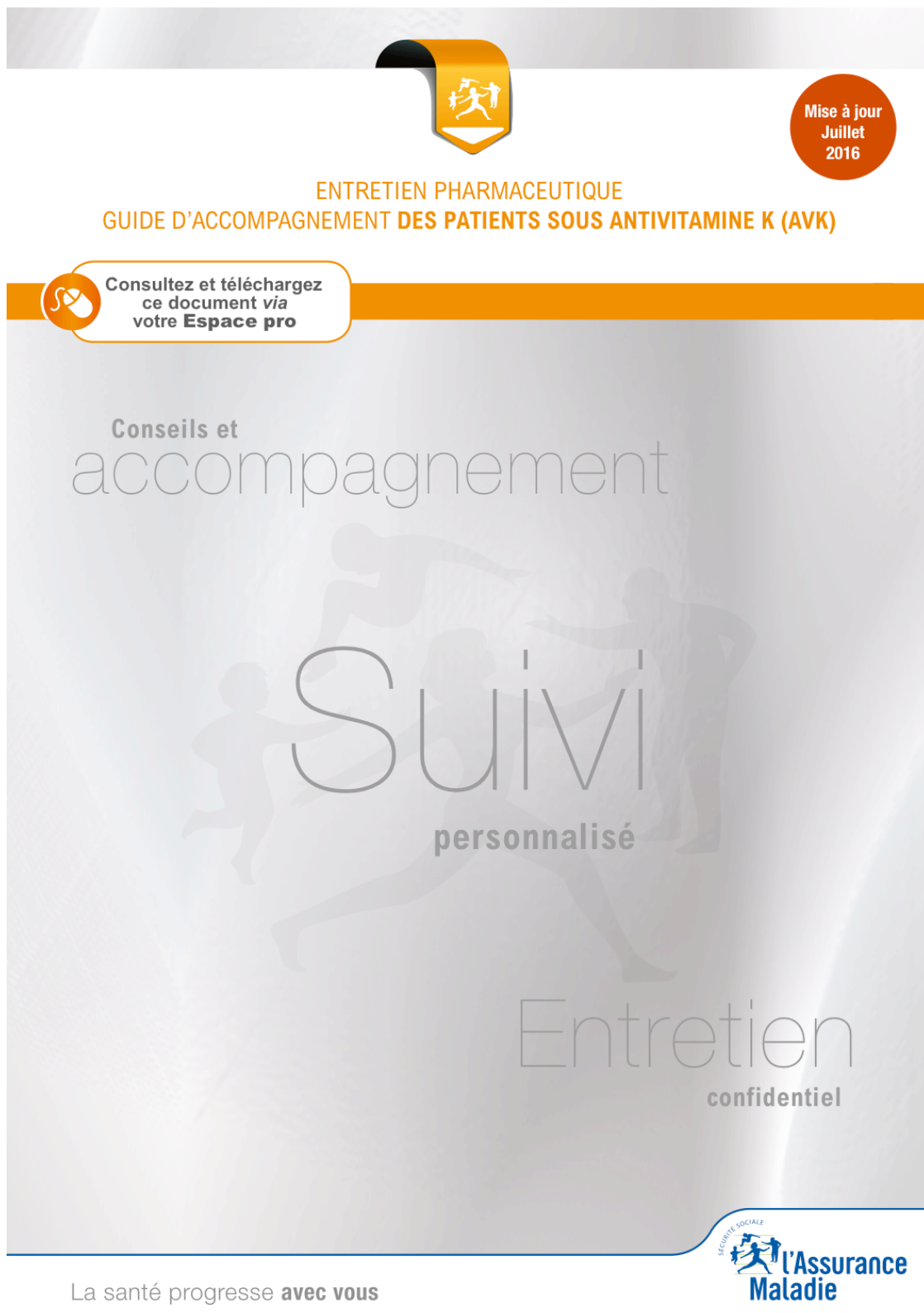
Substances	Niveau d'interaction / recommandation	Risque
Acide acétylsalicylique	• Doses anti-inflammatoires : ≥ 1g par prise et/ou ≥ 3g par jour Doses antalgiques ou antipyrétiques : ≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
Acide acétylsalicylique	• Doses antalgiques ou antipyrétiques : ≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal • Doses antiagrégantes : de 50 mg à 375 mg par jour en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
Acide acétylsalicylique	Doses antiagrégantes : de 50 mg à 375 mg par jour	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
Amiodarone	Dans l'indication post-chirurgicale : surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/jour	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement
Antiagrégants plaquettaires		Augmentation du risque hémorragique
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques		Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Avec la phénylbutazone	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Avec les AINS autres que la phénylbutazone Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS)
Antivitamines K		Augmentation du risque hémorragique
Ciclosporine		Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement
Clarythromycine	Une surveillance clinique étroite doit être effectuée, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique légère ou modérée	Augmentation de la concentration plasmatique de dabigatran, avec majoration du risque de saignement
Défibrotide		Risque hémorragique accru
Dronédarone		Doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement
Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)	Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance	Voie générale et rectale : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours
Héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé)	Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique	Augmentation du risque hémorragique
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), et de la noradrénaline (IRSNA)	Surveillance clinique Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt	Augmentation du risque hémorragique
Itraconazole Ketoconazole		Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement
Millepertuis (Hypericum perforatum)		Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique
Posaconazole		Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement
Quinidine	Dans l'indication post-chirurgicale : surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran à 150 mg/j en une prise	Augmentation de la concentration plasmatique de dabigatran, avec majoration du risque de saignement
Rifampicine		Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique
Tacrolimus		Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement
Ticagrelor		Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement
Vérapamil	Dans l'indication post-chirurgicale : surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran à 150 mg/j en une prise, voire 75 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée Dans l'indication fibrillation auriculaire : surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran à 220 mg/j en deux prises	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement

Chamts / DIS - Studio Graphique Mai 2016

Pour en savoir plus

- Thésaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses (24/06/2015), disponible sur www.ansm.sante.fr
- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Pradaxa®, Xarelto® et Eliquis®, disponibles sur www.ema.europa.eu

Annexe 2 : Couverture et premières pages du guide d'accompagnement des patients sous AVK



Pourquoi accompagner les patients sous AVK ?



Après plus de 40 ans d'utilisation, les AVK constituent le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes. Ce traitement est indispensable mais nécessite toutefois des précautions importantes.

Ces médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitent une **surveillance renforcée** en raison du risque hémorragique élevé en cas de surdosage, mais également du risque thromboembolique en cas de sous-dosage.

La délivrance et l'explication au patient sous AVK de l'ensemble des informations relatives à son traitement sont des éléments capitaux pour son appropriation et **pour l'atteinte des objectifs thérapeutiques**. En effet, un patient bien informé est un patient plus observant.



Ce guide, élaboré à partir des documents de références établis par l'ANSM, est conçu pour vous aider à appréhender au mieux la conduite de l'entretien pharmaceutique dans le cadre de l'accompagnement des patients nécessitant un traitement chronique par AVK.

Mener l'entretien pharmaceutique



Plusieurs notions doivent être abordées lors de l'entretien. Il est possible (voire probable) que le patient ne puisse pas assimiler toutes ces notions dès le premier entretien. **Il convient donc d'ajuster le niveau d'information** en fonction de la compréhension du patient.

Lors du premier entretien, le pharmacien peut être amené à prioriser les informations à délivrer. Des **précisions** seront apportées et des **rappels** seront effectués lors des entretiens ultérieurs.

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

Acquisition des informations données au patient

- L'appréciation de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon 3 niveaux :

Acquis (A) Partiellement Acquis (PA) Non Acquis (NA)

- Le pharmacien considère qu'une notion est :

- « acquise » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient,
- « partiellement acquise » dès lors que le patient a des connaissances, mais incomplètes ou imprécises,
- « non acquise » dès lors que le patient n'a pas connaissance du sujet.

Annexe 3: Couverture et premières pages du guide d'accompagnement des patients sous AOD



**PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)
GUIDE D'ACCOMPAGNEMENT**



Consultez et téléchargez
ce document *via*
votre **Espace pro**

Conseils et
accompagnement

Suivi
personnalisé

Entretien
confidentiel

La santé progresse **avec vous**



Ce guide, élaboré à partir des documents de références établis par la HAS et l'ANSM, est conçu pour vous aider à appréhender au mieux la conduite de l'entretien pharmaceutique dans le cadre de l'accompagnement des patients nécessitant un traitement chronique par anticoagulants oraux directs (AOD).

Pourquoi accompagner les patients sous AOD ?

Après plus de 40 ans d'utilisation, les AVK constituent le traitement anticoagulant de référence dans la fibrillation auriculaire, notamment. Depuis 2012, de nouveaux médicaments sont remboursables dans cette indication et ont désormais une place importante dans la prise en charge de cette pathologie. À ce jour, il s'agit de Xarelto® (rivaroxaban), Pradaxa® (dabigatran) et Eliquis® (apixaban). Ils sont préconisés en 2^{nde} intention par la HAS dans cette indication au long cours, en raison de l'absence de mesure de surveillance du degré d'anticoagulation induit en routine, de la brièveté de leur demi-vie plus courte que celle des AVK qui rend leur action très sensible à l'oubli d'une prise et de l'absence d'antidote.

Les traitements anticoagulants oraux (AVK ou AOD) sont indispensables à la prise en charge de la fibrillation auriculaire mais nécessitent des précautions d'utilisation importantes pour être efficaces, notamment une **prise régulière sans oubli** et une **surveillance renforcée** en raison du **risque hémorragique** élevé en cas de surdosage, mais également du **risque thromboembolique** en cas de sous-dosage.

La délivrance et l'explication au patient sous AOD de l'ensemble des informations relatives à son traitement sont des éléments capitaux pour son appropriation et pour l'atteinte des objectifs thérapeutiques. En effet, **un patient bien informé est un patient plus attentif** aux conseils de surveillance de son traitement et plus observant.

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



Mener l'entretien pharmaceutique

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

Acquisition des informations données au patient :

- ▶ L'appréciation de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon 3 niveaux :

Acquis (A) Partiellement Acquis (PA) Non Acquis (NA)

- ▶ Le pharmacien considère qu'une notion est :

- « Acquis » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient et qu'il est capable de la restituer avec ses propres termes et de la mettre en pratique ;
- « Partiellement Acquis » dès lors que le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises ;
- « Non Acquis » dès lors que le patient ne sait rien sur le sujet.

Lors de la prise de RDV, le pharmacien demande au patient d'apporter à chaque entretien tout support de suivi de son traitement AOD dont il dispose et s'assure de l'existence d'un dossier pharmaceutique ouvert et actif. A défaut, il propose au patient d'ouvrir un dossier pharmaceutique, selon les dispositions réglementaires en vigueur, notamment le libre choix du patient d'accepter ou non l'ouverture d'un dossier pharmaceutique.

Annexe 4 : Fascicule de sensibilisation aux entretiens pharmaceutiques pour les AOD par l'assurance Maladie


Vous souhaitez bénéficier du dispositif d'accompagnement de votre traitement par anticoagulant oral direct. **C'est simple.**

- **Parlez-en à votre pharmacien.**
- **Ensemble, inscrivez-vous directement en ligne.**

CONSEIL DU PHARMACIEN



Si vous avez un carnet de suivi, pensez à l'apporter à chaque entretien

CACHET DU PHARMACIEN



Suivi de votre traitement
anticoagulant oral direct – AOD

**Un accompagnement personnalisé
proposé par votre pharmacien**

L'accompagnement de votre traitement
par votre pharmacien

Anticoagulant oral direct (Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®)

Votre médecin vous a prescrit un traitement par anticoagulant oral direct.

Ce traitement nécessite une vigilance particulière pour prévenir certains risques d'interaction entre médicaments.

C'est pourquoi, en plus du suivi médical de votre médecin traitant, **vous pouvez bénéficier de l'accompagnement et des conseils personnalisés de votre pharmacien.**

Concrètement,
ce que votre pharmacien vous propose

Partenaire « santé » de proximité, votre pharmacien vous propose un accompagnement individuel dans le cadre du suivi de votre traitement par anticoagulant oral direct. Vous pouvez bénéficier de :

- **deux entretiens au moins par an** la première année, pour vous apporter **les informations et conseils** essentiels en lien avec votre traitement :
 - à quoi sert le traitement et comment bien le suivre
 - des conseils pour la vie quotidienne
 - les médicaments à éviter
- **en cas de besoin, et si vous en êtes d'accord, une coordination entre votre pharmacien et votre médecin.**


Un dispositif d'accompagnement...

...**personnalisé** : votre pharmacien vous suit individuellement pour un entretien enrichissant.

...**confidentiel** : votre pharmacien vous reçoit dans un espace de confidentialité aménagé.

...**libre** : vous êtes libre de choisir le pharmacien que vous désirez, d'en désigner un nouveau à tout moment, ou de ne plus participer au dispositif. De même, si vous déclinez cette proposition, il n'y aura aucune incidence sur le niveau de remboursement de vos médicaments.

...**et gratuit** : vous n'avez rien à payer, l'Assurance Maladie rémunérera directement votre pharmacien une fois par an.



Annexe 5 : Guide des entretiens pharmaceutiques AVK utilisé à l'Hôpital des Instructions des Armées Laveran



HIA LAVERAN Code PUI : PHAR/PC/Enr06-v2 / Date de création du document : 27.04.2016 / version n°2 / date de révision : 11.08.2017

GUIDE DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES/ ANTICOAGULANTS ANTIVITAMINE K

PREVISCAN® (Fluindione) SINTROM® / MINISINTROM® (Acénocoumarol) COUMADINE® (Warfarine)

Date de l'entretien :/...../..... Service :..... Chambre :.....

PATIENT	INDICATION POUR LAQUELLE L'AVK A ETE PRESCRIT
Nom :	<input type="checkbox"/> Cardiopathies emboligènes : fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale, certaines valvulopathies mitrales, prothèses valvulaires <input type="checkbox"/> Prévention des complications thromboemboliques des IDM compliqués <input type="checkbox"/> Traitement des thromboses veineuses profondes <input type="checkbox"/> Embolie pulmonaire
Prénom :	
Date de Naissance :/...../.....	
Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	

Motif d'hospitalisation :

TRAITEMENT

Posologie (au moment de l'entretien) :	Initiation : <input type="checkbox"/> OUI (...../...../.....) <input type="checkbox"/> NON	INR cible :.....
	INR le plus récent = le/...../..... Fréquence de réalisation =	

IAM Aspirine/AINS Anticoagulants/Antiagrégants	CONTRE-INDICATIONS Miconazole (↗ des effets des AVK) Millepertuis (↘ des effets des AVK)
---	--

- Accord du patient : OUI NON
- Le patient a-t-il déjà bénéficié d'un entretien pharmaceutique ? NON OUI → Officine ou Hôpital
- Concernait-il son traitement anticoagulant ? NON OUI → Lui a-t-on remis de la documentation/carte ? OUI NON

Le patient est-il autonome dans la gestion de son traitement ? OUI NON → Famille, IAD, autre :

Officine : Tel :

↳ Information transmise à l'officine ? NON, pourquoi ? OUI

* Acquis (A) et Non Acquis (NA)

QUESTIONS	AVANT EP*	INFORMATIONS ET EXPLICATIONS A APPORTER	APRES EP*
Connaissez-vous le nom de votre anticoagulant ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	▶ Citer le médicament (utilisation des boîtes « test » si besoin)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Connaissez-vous la raison pour laquelle un anticoagulant vous a été prescrit ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	▶ Discussion sur l' indication ▶ Cet anticoagulant est aussi appelé antivitamine K . Il fluidifie votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie).	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
OBSERVANCE			
A quel moment de la journée devez-vous prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	▶ Discussion sur la posologie ▶ Toujours à la même heure pour éviter tout dérèglement de traitement (dû aux fluctuations de concentration), et sans oublier ▶ De préférence le soir (examen biologique à réaliser le matin pour adaptation dans la journée)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Savez-vous que faire en cas d'oubli de prise ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	< 8h : prendre la dose oubliée et la dose suivante à l'heure habituelle > 8h : NE PAS prendre la prise oubliée, sauter la prise et prendre la suivante à l'heure habituelle NE PAS PRENDRE de dose double pour compenser la dose manquée	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA



SURVEILLANCE BIOLOGIQUE			
Savez-vous quel est le test biologique permettant d'évaluer la bonne efficacité de votre traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<p style="text-align: center;">INR (International Normalised Ratio) réalisé à partir d'une prise de sang</p> <p>► Valeur indiquant la durée que met le sang à coaguler (= former des caillots)</p> <p>► L'INR est en général réalisé le matin, sans forcément être à jeun. Il est conseillé de toujours faire mesurer son INR dans le même laboratoire.</p>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Savez-vous dans quelle fourchette doit se situer votre INR ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<p>INR cible = 2,5 (entre 2 et 3) dans la plupart des indications</p> <p>Pour un traitement efficace, l'INR doit être ni trop bas, ni trop élevé.</p> <p>Cas particuliers des valves mécaniques avec INR cible entre 3 et 4,5</p>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
SURVEILLANCE CLINIQUE			
Connaissez-vous les risques en cas d'INR trop élevé ou trop bas ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<p>Quand l'INR doit être compris entre 2 et 3 :</p> <p>INR < 2 → risque de sous dosage → traitement inefficace (risque de caillots)</p> <p>INR > 3 → risque de surdosage → risque de saignements (hémorragie)</p>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Connaissez-vous les signes cliniques évocateurs : d'un surdosage ? d'un sous-dosage ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<p>► Surdosage = risque de saignements (Hémorragie)</p> <p><i>Banal</i> : Saignement des gencives/nez, œil rouge, règles anormalement abondantes, bleus</p> <p><i>Inquiétant</i> : Sang dans les urines/selles/vomissements/crachats, saignements persistants</p> <p><i>Trompeur</i> : Fatigue/pâleur inhabituelle, essoufflement anormal, malaise, maux de tête</p> <p>► Sous dosage = risque de caillots (Thrombose)</p> <p>Maux de tête, paralysie, gonflement des mollets, douleur à la poitrine</p>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Que faire en cas de signes évocateurs d'un traitement mal équilibré ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Contacter son médecin traitant	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
VIE QUOTIDIENNE, ALIMENTATION et AUTOMEDICATION			
Connaissez-vous les précautions à prendre pour minimiser les risques hémorragiques ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Activités à pratiquer avec prudence : activités sportives pouvant entraîner des chutes ou des blessures, cuisine, jardinage, bricolage (port de gants, manches longues...)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Devez-vous suivre un régime alimentaire particulier ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<p style="text-align: center;">AUCUN aliment n'est interdit. Mais l'apport en vitamine K doit être régulier, équilibré et sans excès pour ne pas perturber l'INR.</p> <p>► ↘ effet médicament (↘ INR) → alcoolisme chronique, aliments riches en vitamine K : brocolis, choux/-fleurs/-de-Bruxelles, épinards, laitue, avocat, cresson, pissenlits, tomates</p> <p>► ↗ effet médicament (↗ INR) → intoxication alcoolique aigue, jeûne</p>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Vous arrive-t-il de prendre des médicaments sans prescription médicale ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<p>L'automédication peut être dangereuse :</p> <p style="text-align: center;">Eviter l'aspirine et les AINS → privilégier le paracétamol</p> <p style="text-align: center;">Espacer les prises de pansements gastriques d'au moins 2h</p> <p>Demander un avis médical avant de prendre un médicament (y compris pour des situations banales comme la fièvre, angine, la grippe,...)</p>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Prenez-vous des compléments alimentaires/phytoth./homéopathie ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Prendre conseil auprès de son médecin ou de son pharmacien	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Connaissez-vous le millepertuis (tisane, comprimés « pour se sentir mieux ») ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Ne pas prendre de millepertuis car diminution de l'effet du médicament CONTRE-INDICATION ABSOLUE	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
PROFESSIONNELS DE SANTE			
Que devez-vous faire en cas d'intervention médicale programmée ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Contacter son médecin traitant	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Qui devez-vous informer de votre traitement anticoagulant ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Tous les professionnels de santé que vous rencontrez : médecins, pharmaciens, dentistes, chirurgiens, anesthésistes, SAMU, kiné, IDE...	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Avez-vous des questions ?			
.....			

- **Le carnet de suivi du traitement** a-t-elle été délivrée au patient : OUI NON
- Appropriation des informations apportées lors de l'entretien pharmaceutique :
 - Totalement acquis
 - Partiellement acquis (le patient a acquis plus de la moitié des items énoncés au cours de l'entretien)
 - Non acquis (le patient a acquis moins de la moitié des items énoncés lors de l'entretien)
- Commentaires :

Entretien réalisé par un : Pharmacien Interne Externe PPH

Nom et signature :

Annexe 6 : Guide des entretiens pharmaceutiques AOD utilisé à l'Hôpital des Instructions des Armées Laveran



HIA LAVERAN Code PUI : PHAR/PC/Enr05-v1 / Date de création du document : 17/08/2017 / version n°1

GUIDE DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES/ ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

<input type="checkbox"/> PRADAXA® (Dabigatran)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> XARELTO® (Rivaroxaban)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ELIQUIS® (Apixaban)
--	--------------------------	---	--------------------------	--

Date de l'entretien :/...../..... Service : Chambre :

PATIENT		INDICATION POUR LAQUELLE L'AOD A ETE PRESCRIT	
Nom :		<input type="checkbox"/> Prévention primaire des ETEV chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou <input type="checkbox"/> Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que ATCD d'AVC/AIT, ≥ 75 ans, IC, diabète ou HTA <input type="checkbox"/> Traitement des TVP et des EP , et prévention des récidives de TVP et d'EP	
Prénom :			
Date de Naissance :/...../.....			
Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M			
Motif d'hospitalisation :			
FACTEURS DE RISQUE DE SURDOSAGE =/3			
<input type="checkbox"/> Age :ans <input type="checkbox"/> Poids : kg		PRADAXA® et XARELTO® : > 75 ans et < 50 kg ELIQUIS® : > 80 ans et < 60 kg	
<input type="checkbox"/> MDRD : mL/min Date :/...../.....		< 50 mL/min Contre-indication PRADAXA® < 30 mL/min XARELTO® et ELIQUIS® < 15 mL/min	
TRAITEMENT		Posologie :	Initiation : <input type="checkbox"/> OUI (.../.../...) <input type="checkbox"/> NON
IAM Aspirine/AINS Anticoagulants Antiagrégants	PRADAXA®	Contre-indication : ciclosporine, tacrolimus, dronédarone, itraconazole, kétoconazole Association déconseillée : anticonvulsivants, rifampicine, clarythromycine, défibrotide Adaptation de posologie : amiodarone, antidépresseurs, vérapamil	
	XARELTO® ELIQUIS®	Association déconseillée : anticonvulsivants, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, antifongiques azolés, rifampicine, inhibiteur de protéase, macrolides, défibrotide	

- Accord du patient : OUI NON
- Le patient a-t-il déjà bénéficié d'un entretien pharmaceutique ? NON OUI → Officine ou Hôpital
 Concernait-il son traitement anticoagulant ? NON OUI → Lui a-t-on remis de la documentation/carte ? OUI NON

Le patient est-il autonome dans la gestion de son traitement ? OUI NON → Famille, IAD, autre :

Officine : Tel :

↳ Information transmise à l'officine ? NON, pourquoi ? OUI

* Acquis (A) et Non Acquis (NA)

QUESTIONS	AVANT EP*	INFORMATIONS ET EXPLICATIONS A APPORTER	APRES EP*
Connaissez-vous le nom de votre anticoagulant ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Citer le médicament (utilisation des boites « test » si besoin)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Connaissez-vous la raison pour laquelle un anticoagulant vous a été prescrit ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	► Discussion sur l' indication ► Cet anticoagulant fluidifie votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie).	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA



OBSERVANCE			
A quel moment de la journée devez-vous prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ► Discussion sur la posologie ► Toujours à la même heure pour éviter tout dérèglement de traitement (dû aux fluctuations de concentration), et sans oublier ► Pendant ou en dehors des repas sauf pour le XARELTO® → au cours du repas 	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Savez-vous que faire en cas d'oubli de prise ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ► 1 prise /j → Prise dans les 12h, soit dans la journée/nuite ► 2 prises /j → Prise dans les 6h, soit dans la ½ journée <p>NE PAS PRENDRE de dose double pour compenser la dose manquée</p>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
SURVEILLANCE CLINIQUE			
Connaissez-vous les signes cliniques évocateurs : d'un surdosage ? d'un sous-dosage ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ► Surdosage = risque de saignements (Hémorragie) Saignement des gencives/ nez, œil rouge, sang dans les urines/selles/vomissements/crachats, règles anormalement abondantes, bleus, hématomes, fatigue inhabituelle, essoufflement anormal, pâleur inhabituelle, mal de tête ne cédant pas au traitement, malaise inexplicable, saignements qui ne s'arrêtent pas ► Sous dosage = risque de caillots (Thrombose) maux de tête, paralysie, gonflement des mollets, douleur à la poitrine 	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Que faire en cas de signes évocateurs d'un traitement mal équilibré ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Contacter son médecin traitant	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
VIE QUOTIDIENNE, ALIMENTATION et AUTOMEDICATION			
Connaissez-vous les précautions à prendre pour minimiser les risques hémorragiques ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Activités à pratiquer avec prudence : activités sportives pouvant entraîner des chutes ou des blessures, cuisine, jardinage, bricolage (port de gants, manches longues...)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Vous arrive-t-il de prendre des médicaments sans prescription médicale ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<p>L'automédication peut être dangereuse :</p> <p>Eviter l'aspirine et les AINS → privilégier le paracétamol Espacer les prises de pansements gastriques d'au moins 2h</p> <p>Demander un avis médical avant de prendre un médicament (y compris pour des situations banales comme la fièvre, angine, la grippe,...)</p>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Prenez-vous des compléments alimentaires/ phytothérapie/ homéopathie ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Prendre conseil auprès de son médecin ou de son pharmacien	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Connaissez-vous le millepertuis (tisane, comprimés « pour se sentir mieux ») ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Ne pas prendre de millepertuis car diminution de l'effet du médicament	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
PROFESSIONNELS DE SANTE			
Que devez-vous faire en cas d'intervention médicale programmée ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Contacter son médecin traitant	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Qui devez-vous informer de votre traitement anticoagulant ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Tous les professionnels de santé que vous rencontrez : médecins, pharmaciens, dentistes, chirurgiens, anesthésistes, SAMU, kiné, IDE...	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Avez-vous des questions ?			
.....			

• La carte de surveillance du traitement a-t-elle été délivrée au patient : OUI NON

• Appropriation des informations apportées lors de l'entretien pharmaceutique :

- Totalement acquis
- Partiellement acquis (le patient a acquis plus de la moitié des items énoncés au cours de l'entretien)
- Non acquis (le patient a acquis moins de la moitié des items énoncés lors de l'entretien)

• Commentaires :

Entretien réalisé par un : Pharmacien Interne Externe PPH

Nom et signature :

Annexe 7 : Couverture et premières pages du carnet d'information et de suivi du traitement des patients sous AVK



Nom :

Prénom :

Adresse :

Tél :

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :

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

➤ Nom de l'AVK prescrit :

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

➤ Indication thérapeutique :

➤ Durée prévisible du traitement :

Votre INR cible est de :

Il peut varier de : à

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

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

Ce carnet est destiné à :

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

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

Cette opération de prévention est réalisée par l'ANSM, la Fédération Française de Cardiologie et le Cespharm, en partenariat avec Bristol-Myers Squibb, Merck et Merus Labs qui sont titulaires des autorisations de mise sur le marché des médicaments AVK utilisés en France.

MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

Comment commencer votre traitement par AVK ?

Généralement, ce traitement débute par des injections d'héparine; il est suivi par la prise d'un ou plusieurs comprimés (ou fractions de comprimés) d'antivitamine K. Au bout de quelques jours de prise simultanée de ces deux traitements anticoagulants, les injections d'héparine sont arrêtées et les comprimés d'antivitamine K sont poursuivis.

Comment surveiller votre traitement par AVK ?

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...). L'effet anticoagulant des AVK est retardé de 2 à 4 jours après la première dose et ils agissent encore quelques jours après l'arrêt du traitement.

Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang en laboratoire de biologie médicale ou à l'hôpital. Lors de ces prises de sang, l'INR (International Normalised Ratio) est mesuré. L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang. **Cet examen est indispensable.**

Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).

Il peut être envisageable de mesurer vous-même votre INR à l'aide d'un dispositif médical dit de "point of care (POC)" validé, après vous être piqué au bout du doigt.

Annexe 8 : Premières pages des anciens guides d'entretiens repris de l'Hôpital d'Instruction des Armées Bégin

Programme **HARM-ACO**

N° entretien du patient:

Hôpital/Officine: EP 1: EP 2: EP 3:	Entretien pharmaceutique XARELTO® (Rivaroxaban)	Dosage: <input type="checkbox"/> 10mg <input type="checkbox"/> 15mg <input type="checkbox"/> 20mg Date de début de traitement :/...../..... Antécédent de traitement par AVK ou AOD ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, préciser :
--	---	---

- Acceptez-vous de recevoir une information sur votre traitement anticoagulant ? Oui Non
 - Acceptez-vous de recevoir dans votre officine des informations complémentaires sur votre traitement (si entretien réalisé à l'hôpital) ? Oui Non
- Si oui, numéro de téléphone du patient : /portable :

Patient			
Nom :	Prénom :	Facteur de risque	
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Date de naissance :/...../.....		
EP 1 : Poids 1 : kg	Cl créat 1 : ml/min le.....	(>75 ans) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
EP 2 : Poids 2 : kg	Cl créat 2 : ml/min le.....	(<50kg) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
EP 3 : Poids 3 : kg	Cl créat 3 : ml/min le.....	(<50ml/min) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Contexte social			
Médecin traitant :			
Médecin spécialiste :			
Officine (si entretien réalisé à l'hôpital):			
Mode de vie : <input type="checkbox"/> seul <input type="checkbox"/> en famille <input type="checkbox"/> autre (préciser) :			
Le patient fait-il appel à une autre personne pour gérer son traitement ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui (préciser) :			
Profession :			
Activités à risque (sport violent, bricolage, jardinage...) :			
Autres médicaments prescrits :			

Programme **HARM-ACO**

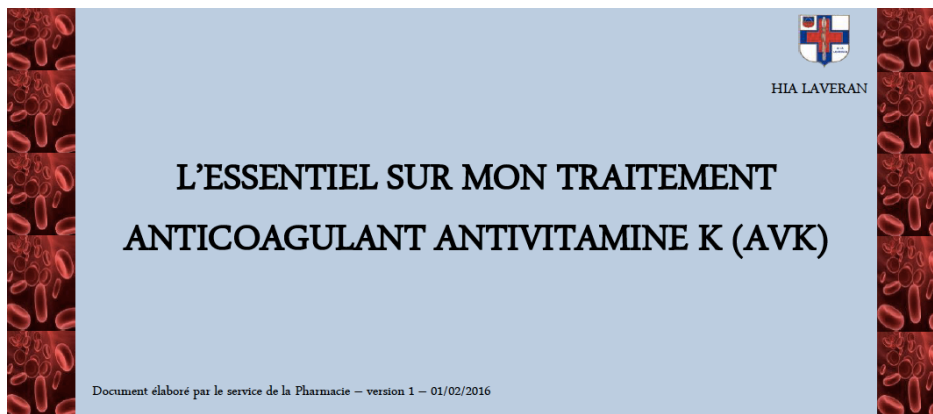
N° entretien du patient:

INDICATION	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
Fibrillation auriculaire <input type="checkbox"/> Thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire <input type="checkbox"/> Prothèse totale de hanche ou de genou Date de l'opération :/...../..... Sortie : <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> SSR :	Date : <input type="checkbox"/> avec le patient ? <input type="checkbox"/> une autre personne?	Date : <input type="checkbox"/> avec le patient ? <input type="checkbox"/> une autre personne?	Date : <input type="checkbox"/> avec le patient ? <input type="checkbox"/> une autre personne?
P incipes	Parmi vos médicaments, connaissez-vous le nom de votre médicament anti-coagulant ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	Savez-vous le reconnaître ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	Connaissez-vous le rôle de ce médicament ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	Savez-vous pourquoi vous êtes traité par ce médicament ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
H ypericum perforatum	Connaissez-vous la plante Millepertuis ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	En consommez-vous ? (Médicament, tisane)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Connaissez-vous l'impact de cette plante sur votre traitement anticoagulant ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
A utomédication	Prenez-vous des médicaments en automédication ? (ex : Que faites-vous quand vous avez mal à la tête, mal au ventre... ?) - Si oui : quel(s) médicament(s) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Savez-vous quels médicaments ne doivent pas être pris avec votre traitement anticoagulant?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	Savez-vous pourquoi l'aspirine et les AINS ne doivent pas être pris avec votre traitement anticoagulant?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	En cas de douleurs, quel médicament pouvez-vous prendre ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
R isques	Connaissez-vous les risques si votre traitement est trop efficace ? (surdosage)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	Savez-vous les signes associés à un surdosage ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

	Connaissez-vous les risques si votre traitement n'est pas assez efficace ? (sous dosage)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	Savez-vous les signes associés à un sous dosage ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	Savez-vous quelle est la conduite à tenir en cas d'apparition de ces signes?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	Quelles sont les précautions à prendre dans la vie quotidienne pour éviter les risques hémorragiques ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
M odalités de prise	Savez-vous à quel moment de la journée prendre votre médicament ? (fréquence, heure fixe)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	Par rapport au repas, savez-vous quand prendre votre médicament?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	En cas d'oubli, savez-vous comment faire ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	Savez-vous quelle attitude adopter en cas de déplacement à l'étranger ? (facultatif)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
A nti- C oagulants O raux	- Appropriation par le patient des informations délivrées :	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
	- Le patient possède-t-il la carte PHARM-ACO ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (si Non, lui remettre)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (si Non, lui remettre)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (si Non, lui remettre)
	- Bilan général et suivi du patient :			

Nom et signature du pharmacien			
--------------------------------	--	--	--

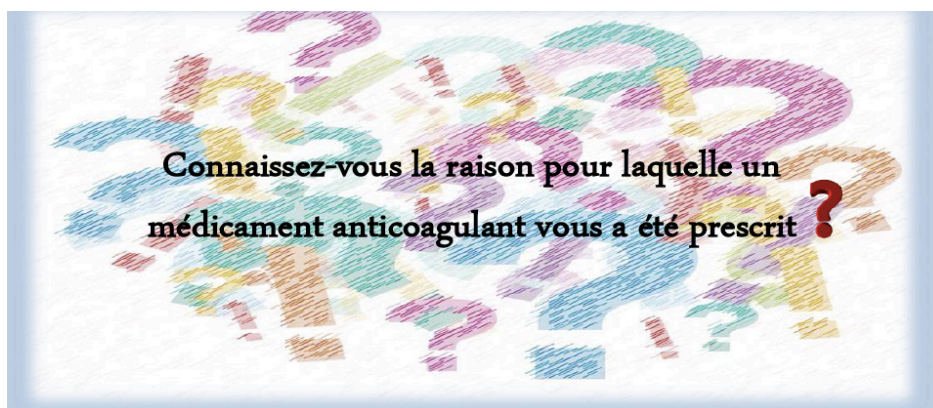
Annexe 9 : Début du guide d'entretien AVK sous forme de jeu de cartes



HIA LAVERAN

**L'ESSENTIEL SUR MON TRAITEMENT
ANTICOAGULANT ANTIVITAMINE K (AVK)**

Document élaboré par le service de la Pharmacie - version 1 - 01/02/2016



**Connaissez-vous la raison pour laquelle un
médicament anticoagulant vous a été prescrit ?**



Ce médicament anticoagulant est aussi appelé antivitamine K (AVK).

Il **fluidifie** votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (pouvant provoquer une embolie).



**Connaissez-vous le nom de votre traitement
anticoagulant ?**

Annexe 10 : Compte rendu de l'EP réalisé à l'Hôpital d'instruction des Armées Laveran chez les patients sous AVK



HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES LAVERAN

34 Boulevard Laveran
CS 50004 - 13384 MARSEILLE - Cedex 13
N° FINESS 13 0 786 742

POLE MEDICO-TECHNIQUE

Service de Pharmacie Hospitalière
Secrétariat : 04.91.61.76.97/70.84 - Fax : 04.91.61.71.31

Chef de Service : Pharmacien en Chef P. LE GARLANTEZEC

Adjoints Spécialistes :

Pharmacien en Chef O. GALVEZ - Pharmacien Principal S. SPADONI
Pharmacien des Armées S. LE TOHIC - Pharmacien des Armées S. NGUYEN

ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE ANTICOAGULANTS

Monsieur **XXXXXX** âgé de 87 ans a bénéficié d'un entretien pharmaceutique portant sur son traitement anticoagulant par PREVISCAN (Fluindione), 20mg.

Posologie : 1/2 cp le soir

Indication : Cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire, flutter, valvulopathies, etc.)

Initiation : Non

INR cible : 2 - 3 - INR le plus récent : 2.3 le 30/01/2019

Clairance de la créatinine (MDRD) : 62 mL/min, le 30/01/2019

Poids : 70.00 Kg

Carte / Carnet remis au patient : Oui

Le/la patient(e) a Partiellement acquis les informations relatives à son traitement anticoagulant. Voici un récapitulatif des notions abordées et de leur niveau d'acquisition par le (la) patient(e) au terme de cet entretien :

Notions abordées	A	NA	Commentaires
Nom de la spécialité (DCI)		x	
Indication et mécanisme d'action	x		
Posologie et observance	x		
Sous dosage et surdosage : signes cliniques et conduite à tenir		x	
Alimentation, automédication et vie quotidienne	x		
Relation avec les professionnels de santé	x		

Réalisé par Ph NGUYEN Sandrine
Date 30/01/2019

Document signé électroniquement le **DOC_DATE_SIGN** à **DOC_HEURE_SIGN**
Docteur **DOC_SIGNATAIRE** - N° RPPS **RPPS_DOC_SIGNATAIRE**

Nom de naissance: SETBON - Prénom: DAVID
DDN: 13/06/1931 - Sexe: M
Nom usuel: SETBON - IPP: 71143449

Annexe 11 : Compte rendu de l'EP réalisé à l'Hôpital d'instruction des Armées Laveran chez les patients sous AOD



HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES LAVERAN

34 Boulevard Laveran
CS 50004 – 13384 MARSEILLE – Cedex 13
N° FINESS 13 0 786 742

POLE MEDICO-TECHNIQUE Service de Pharmacie Hospitalière

Secrétariat : 04.91.61.76.97/70.84 – Fax : 04.91.61.71.31

Chef de Service : Pharmacien en Chef P. LE GARLANTEZEC

Adjoints Spécialistes :

Pharmacien en Chef O. GALVEZ - Pharmacien Principal S. SPADONI
Pharmacien des Armées S. LE TOHIC - Pharmacien des Armées S. NGUYEN

ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE ANTICOAGULANTS

Monsieur XXXXX âgé de 87 ans a bénéficié d'un entretien pharmaceutique portant sur son traitement anticoagulant par ELIQUIS (Apixaban), 5 mg.

Posologie : 1 cp matin et soir

Indication : Cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire, flutter, valvulopathies, etc.)

Initiation : Oui, le 30/01/2019

Clairance de la créatinine (MDRD) : 90 mL/min, le 30/01/2019

Poids : 70.00 Kg

Carte / Carnet remis au patient : Oui

Le/la patient(e) a Partiellement acquis les informations relatives à son traitement anticoagulant. Voici un récapitulatif des notions abordées et de leur niveau d'acquisition par le (la) patient(e) au terme de cet entretien :

Notions abordées	A	NA	Commentaires
Nom de la spécialité (DCI)	x		
Indication et mécanisme d'action	x		
Posologie et observance		x	
Sous dosage et surdosage : signes cliniques et conduite à tenir		x	
Alimentation, automédication et vie quotidienne	x		
Relation avec les professionnels de santé	x		

Réalisé par Ph NGUYEN Sandrine
Date 30/01/2019

Document signé électroniquement le DOC_DATE_SIGN à DOC_HEURE_SIGN
Docteur DOC_SIGNATAIRE - N° RPPS RPPS_DOC_SIGNATAIRE

Nom de naissance: SETBON - Prénom: DAVID
DDN: 13/06/1931 - Sexe: M
Nom usuel: SETBON - IPP: 71143449

Annexe 12 : Questionnaire « Etat des lieux des pratiques et satisfaction du compte rendu envoyé par l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran »



**ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES
sur les ANTICOAGULANTS ORAUX (AVK/AOD)
en PHARMACIE D'OFFICINE**



**Etat des lieux des pratiques et satisfaction du compte-rendu
envoyé par l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran**

Ce questionnaire a pour but de développer et d'optimiser le **lien ville-hôpital** sur la prise en charge thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux (ACO). Merci de nous retourner vos réponses par messagerie sécurisée (sandrine.nguyen@pharmacien.mssante.fr), fax (04.91.61.71.31) ou courrier postal (34 boulevard Laveran – CS 500004 – 13384 Marseille – Cedex 13).

Nom de la pharmacie :

Adresse :

Téléphone :

Vous êtes : pharmacien titulaire adjoint associé étudiant en pharmacie préparateur en pharmacie

A. Etat des lieux

Réalisez-vous des entretiens pharmaceutiques sur les ACO ? Oui Non

Si oui :

a- A quelle fréquence?

> 1 fois par jour > 1 fois par semaine > 1 fois par mois > 1 fois par an

b- Pour quels patients ?

Tous les patients sous ACO

Patients > 65 ans

Pas de critères de sélection

Autre :

c- Avez-vous des difficultés à réaliser ces entretiens ?

Oui Non

Si oui, pouvez-vous préciser ? (*plusieurs réponses possibles*) :

difficulté de recrutement de patients

peu de personnel formé

difficultés organisationnelles

difficulté dans les conditions de réalisation

autre(s) :

Si non, envisagez-vous de mettre en place cette activité ? Oui Non

Si non, pourquoi ?

manque de temps

manque de formation

pas de locaux adaptés

conditions de rémunération difficile à remplir

rémunération insuffisante

manque de personnels

pas de demande des patients

patients non intéressés

autre(s) :

B. Satisfaction du compte-rendu envoyé par l'HIA Laveran

Vous avez reçu ou venez de recevoir un compte-rendu de l'entretien pharmaceutique réalisé à l'HIA Laveran pour l'un de vos patients sur son traitement anticoagulant. Ce compte-rendu informe des notions abordées durant cet entretien, et indique pour chaque notion, celles acquises, non acquises, à revoir ou non abordées avec votre patient(e). L'objectif étant de vous transmettre l'information et que, si vous le souhaitez, reprendre à votre niveau, les notions non abordées, à revoir et non acquise avec votre patient(e) lors d'un second entretien.

1. Etes-vous satisfait(e) du format du compte-rendu ?

On entend par format de l'outil : la mise en page des données, le nombre de pages, etc.

Très satisfait(e) satisfait(e) peu satisfait(e) pas satisfait(e)

2. Etes-vous satisfait(e) de l'exhaustivité des données ?

Très satisfait(e) satisfait(e) peu satisfait(e) pas satisfait(e)

3. Etes-vous satisfait(e) de la pertinence des informations ?

Très satisfait(e) satisfait(e) peu satisfait(e) pas satisfait(e)

Partagez vos remarques et suggestions d'amélioration sur le compte-rendu :

.....
.....
.....

C. Utilisation en pratique du compte-rendu envoyé par l'HIA Laveran

1. A réception de ce compte-rendu, un deuxième entretien avec le patient a-t-il été réalisé ?

Oui Non

Si oui, vous a-t-il aidé à préparer ou à proposer un entretien pharmaceutique à votre patient ?

Oui Non

Si non, cette démarche vous encourage-t-il à mettre en place des entretiens pharmaceutiques sur les ACO ?

Oui Non

2. Etes-vous favorable à ce lien ville-hôpital et à ce partage d'information ? Oui Non

Partagez vos remarques et suggestions d'amélioration sur la démarche :

.....
.....
.....

D. Avis général sur les entretiens pharmaceutiques en officine

Quel est votre ressenti face aux nouvelles missions du pharmacien et plus particulièrement des entretiens pharmaceutiques ?

- Incertain : vous ne voyez pas l'utilité de ces entretiens pharmaceutiques
 Neutre : c'est un devoir du pharmacien comme un autre
 Prudent : vous êtes globalement content de leur mise en place mais cette mission doit évoluer
 Satisfait : les entretiens pharmaceutiques sont une mission essentielle et nécessaire
 Autre :

.....
.....

Bibliographie :

1. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. 2014;78.
2. Lafon T, Vallejo C, Hadj M, Laroche M-L, Geniaux H. Mésusage et iatrogénie des anticoagulants oraux directs (AOD) : étude observationnelle dans le service des urgences du CHU de Limoges. *Thérapies*. 1 mai 2018;73(3):209–15.
3. Dr FAGOUR. Les médicaments de l'hémostase - cours IFSI. 2015.
4. Camoin-Jau L. Hématologie: conforme au programme de l'internat de pharmacie 2010. Paris, France: Éd. Vernazobres-Gregio; 2012. 223 p.
5. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants (AVK) [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/inhibiteurs-de-la-synthese-des-facteurs-vitamine-k-dependants-avk>
6. Ifrah N, Maynadié M, Société française d'hématologie, éditeurs. Hématologie. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2018. xx+380.
7. Le Bonniec B. La cible de la warfarine identifiée. *médecine/sciences*. mai 2004;20(5):512–4.
8. Lefrère F. Hématologie et transfusion. Paris, France: De Boeck-Estem; 2011. vi+222.
9. Bachy E, Houot R, Dony A. Hématologie: hématologie adulte et pédiatrique, onco-hématologie. Paris, France: Ellipses; 2018. viii+351.
10. Recommandations et protocole pluriprofessionnelpdf [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/10658/recommandations-et-protocole-pluriprofessionnel-avk-normandie-5-01-2018.pdf>
11. Le bon usage des médicaments antivitamin K. 2012;11.
12. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Louvain la Neuve, Belgique: De Boeck supérieur; 2018. 207 p.
13. VIDAL - AVK (traitement par) - Prise en charge [Internet]. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1511/avk_traitement_par/prise_en_charge/
14. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
15. Les AVK en pratique - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/bon-usage/anticoagulants.html?pb=en-pratique>
16. Bal dit Sollier C, Drouet L. Vitamine K, antivitamin K et alimentation. *Cah Nutr Diététique*. 1 déc 2009;44(6):273–7.
17. Société française de cardiologie, Alimentation et traitement anticoagulant AVK, septembre 2014 [Internet]. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: https://sfcadio.fr/sites/default/files/Groupes/GERS/GERS2014/laignel_alim_avk_gers_sep14.pdf
18. Sismeiro D, Le Reun B. Hématologie. Paris, France: Éditions Vernazobres-Gregio; 2015. 245 p.
19. HAS. Haute Autorité de Santé - Les anticoagulants oraux [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
20. Lambert C, Hermans C. Utilisation des traitements anticoagulants chez le sujet âgé. :5.
21. Netgen. Peut-on évaluer le risque hémorragique lors d'anticoagulation orale ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur:

<https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-131/32657>

22. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. [cité 5 oct 2018]; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
23. ANSM. SCHEMA COMMUN ANTIVITAMINES K (AVK). [cité 5 oct 2018]; Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbeb448.pdf
24. Embolie pulmonaire [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/embolie-pulmonaire>
25. Thrombose veineuse (Phlébite) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/thrombose-veineuse-phlebite>
26. Recommandation de l'ANSM pour l'AVC [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_2006_10_27__20_02_3_927.pdf
27. Steib A. Gestion périopératoire des AVK. *J Chir (Paris)*. 1 mars 2009;146:S6-9.
28. Société française de chirurgie orale. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. juill 2015 [cité 6 oct 2018]; Disponible sur: https://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_court.pdf
29. Surdosage en AVK : situations à risque et accidents hémorragiques : synthèse des recommandations_v2 HAS.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
30. AOD : bientôt un antidote à Eliquis et Xarelto [Internet]. *Le Quotidien du Pharmacien*. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2019/03/07/aod-bientot-un-antidote-eliquis-et-xarelto_277062
31. Carmona A, Godard J, Rhodes P. PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES SOUS AOD. :40.
32. MacCallum PK, Mathur R, Hull SA, Saja K, Green L, Morris JK, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open*. sept 2013;3(9):e003343.
33. HAS, avis commission de la transparence PRADAXA [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf
34. ANSM. Anticoagulants oraux directs. :1.
35. Elalamy I, Hanon O, Deray G, Launay-Vacher V. Anticoagulants chez les patients fragiles Sept situations à risque. 2017;36:9.
36. Guide d'utilisation des NACO.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ssvq.org/wp-content/uploads/2015/03/Guide_utilisation_NACO.pdf
37. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. *Actual Pharm*. 1 déc 2014;53(541):1-10.
38. Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Vital Durand D, Le Jeune C, éditeurs. Paris, France: Maloine; 2018. lxxviii+1957.
39. VIDAL. VIDAL - XARELTO 10 mg cp pellic - Fertilité / grossesse / allaitement

- [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/xarelto-89247-fertilite_grossesse_allaitement.htm
40. Duployez N. Hématologie. Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck Supérieur; 2017. xvi+251.
 41. Samama M. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs. Arch Mal Coeur Vaiss - Prat. févr 2019;2019(275):2-6.
 42. AOD : bientôt un antidote à Eliquis et Xarelto [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2019/03/07/aod-bientot-un-antidote-eliquis-et-xarelto_277062
 43. Société française de cardiologie. Anticoagulant oraux directs: des risques significatifs associés aux sur- ou sous-dosages (étude observationnelle) [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Anticoagulant-oraux-directs-des-risques-significatifs-associes-aux-sur-ou-sous-dosages-etude-observationnelle>
 44. Gestion périopératoire des patients sous AOD pour un acte programmé [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://sfar.org/espace-professionnel-anesthesiste-reanimateur/outils-professionnels/boite-a-outils/reactualisation-des-propositions-du-gihp-pour-la-gestion-perioperatoire-des-patients-sous-aod-pour-un-acte-programme/>
 45. Laroche JP, Becker F, Schved JF. Anticoagulants oraux directs (AOD) : une mise au point nécessaire. JMV-J Médecine Vasc. mai 2018;43(3):198-205.
 46. La Revue Prescrire. Anticoagulant oral dans la fibrillation auriculaire - Prescrire. mars 2019;39(425).
 47. FANV : les AOD en 1re intention, comme les AVK, selon la nouvelle fiche de bon usage de la HAS [Internet]. VIDAL. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22732/fanv_les_aod_en_1re_intention_comme_les_avk_selon_la_nouvelle_fiche_de_bon_usage_de_la_has/
 48. Leplay C, Fellous L, Boutal F, Mascitti H, Villart M, Davido B, et al. Étude préliminaire à la mise en place d'un entretien pharmaceutique de sortie : enquête auprès des patients en sortie d'hospitalisation. Pharm Hosp Clin. 1 déc 2016;51(4):356.
 49. Maëva GUILBAUD. Entretiens pharmaceutiques - Méthodologie et mise en place au pays de la loire. 2016.
 50. Convention nationale [Internet]. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale>
 51. Avenants [Internet]. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants>
 52. pharmacies.fr LM des. Entretiens pharmaceutiques asthme et AVK : vers un dispositif plus souple - 18/01/2017 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/170118-entretiens-pharmaceutiques-asthme-et-avk-vers-un-dispositif-plus-souple.html>
 53. Les_actes_du_colloque.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_actes_du_colloque.pdf
 54. Blaise S, Satger B, Fontaine M, Yver J, Rastel 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. J Mal Vasc. nov 2009;34(5):346-53.
 55. AOD guide accompagnement assurance maladie.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5435/document/aod-guide-accompagnement_assurance-maladie.pdf
 56. Entretiens Pharmaceutiques AVK Guide Accompagnement [Internet]. [cité 18 janv

- 2019]. Disponible sur:
https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2016203_EntretiensPharmaceutiques_AVK_GuideAccompagnement.pdf
57. L'éducation thérapeutique - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>
58. Moisan J, Guillaumie L, de P. Concepts et moyens pour la maintenir ou l'améliorer. :4.
59. Bilan à 1 an des entretiens pharmaceutiques AVK [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur:
https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CP_Bilan_1_an_AVK_141217_01.pdf
60. Quel avenir pour les entretiens pharmaceutiques ? [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 24 janv 2019]. Disponible sur:
https://www.lequotidiendupharmacien.fr/marketing-et-gestion-dune-officine/article/2018/01/22/quel-avenir-pour-les-entretiens-pharmaceutiques-_270190
61. Convention pharmaciens titulaires officine journal officiel [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur:
https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5319/document/convention-pharmaciens-titulaires-officine_journal-officiel.pdf
62. Mrozovski J-M. La loi HPST, des avancées et des échecs dont il faut tirer les leçons. Actual Pharm. 1 mars 2017;56(564):20-1.
63. Accompagnement pharmaceutique [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur:
http://news.utip.fr/newsletter/2018/30_04/Accompagnement_pharmaceutique.pdf
64. Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: Reduction of Oral Anticoagulant-related Adverse Events After Patient Education: A Prospective Multicenter Open Randomized Study. J Gen Intern Med. sept 2008;23(9):1441-6.
65. Verdoorn S, Kwint H-F, Blom JW, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of a clinical medication review focused on personal goals, quality of life, and health problems in older persons with polypharmacy: A randomised controlled trial (DREAMeR-study). PLoS Med. mai 2019;16(5):e1002798.
66. LA PHARMACIE CLINIQUE État des lieux et perspectives d'une discipline en développement [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur:
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429903/2024829/version/11/file/Cahier+th%C3%A9matique+13+-+Pharmacie+clinique.pdf>
67. Devienne C, Delpech G, Untas A. La photo-expression : un outil pour accompagner le patient en éducation thérapeutique et pour évaluer son évolution. Prat Psychol [Internet]. 10 févr 2019 [cité 2 oct 2019]; Disponible sur:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1269176319300045>
68. Outils IPCEM - Outils et ressources d'apprentissage pour l'éducation thérapeutique du patient [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur:
<http://ipcem.org/img/fichiers/outilsipcem.pdf>
69. Thèse ANTICOAGULANTS ORAUX : Evaluation du degré d'acquisition des connaissances dans une cohorte de patients hospitalisés au service de cardiologie du CHU de Montpellier et de la mise en place des entretiens pharmaceutiques au sein des pharmacies d'officine de la ville. Katia BELATAF [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur:
http://www.biu-montpellier.fr/florabium/servlet/DocumentFileManager?source=ged&document=ged:IDOCS:503459&resolution=&recordId=memoires%3ABIU_MEMOIRES%3A1926&

70. Roux C. Optimisation des entretiens pharmaceutiques à l'officine: bilan et retour de cette mission mise en place en 2013 et perspectives de développement dans le département du Calvados. :171.

71. Accueil - Observia [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <https://observia-group.com/fr/>

SERMENT DE GAFFEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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