

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESES 2014 TOU3 2108

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

POUVILLON MURIEL

**Accompagnement et suivi du patient sous
anticoagulants antivitamines K :
Organisation d'un entretien pharmaceutique**

Le 1 Décembre 2014

Directeur de thèse : Pr TABOULET Florence

JURY

Président : Pr TABOULET Florence
1er assesseur : Dr BRUEL Pierre
2ème assesseur : AUGÉ Martine
3ème assesseur : CAUMETTE Clothilde
4ème assesseur : LANUSSE Gilbert



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R.	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme BARRE A.	Biologie
M. FAVRE G.	Biochimie	Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G.	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
M. PARINIA	Physiologie	M. BENOIST H.	Immunologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Mycologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Mycologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOUS S.	Biochimie
M. SIÉP	Hématologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
		M. SALLES B.	Toxicologie
		Mme SAUTEREAU A-M.	Pharmacie galénique
		M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (O)	Clinique Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (O)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (O)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIENS	Biochimie	M. BOUJILIA J (O)	Clinique Analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOUS (O)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTEA (O)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVEC	Clinique Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme ELGARAH F	Clinique Pharmaceutique
		Mme ELHAGES	Clinique Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (O)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Clinique Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacogénétique
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTIG	Pharmacogénétique
		Mme MIREYG (O)	Toxicologie
		Mme MONTFERRANS	Biochimie
		M. OUCHON A	Biochimie
		M. PÉRE D	Pharmacogénétique
		Mme PHILIBERT C	Toxicologie
		Mme PORTHEG	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (O)	Clinique Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Clinique Pharmaceutique
		M. SUDO R J	Clinique Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELENDT M	Pharmacogénétique
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(O) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistant Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche	
Mme COOLIC (C)	Physiologie	Mme PALOUQUE L	Parasitologie
Mme FONTAN C	Biophysique	Mme GIRARDI C	Pharmacogénétique
Mme KELLER L	Biochimie	M. IBRAHIM H	Clinique Anal. - Galénique
M. PÉRES M. (C)	Immunologie		
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique		

(C) Nomination au 1^{er} novembre 2014

REMERCIEMENTS

A madame le Professeur Florence TABOULET, pour avoir accepté de diriger ma thèse et de présider le jury. Je vous remercie de m'avoir aiguillée dans ce travail et de m'avoir mise en contact avec des professionnels référents sur le sujet. Vous vous êtes montrée d'une grande disponibilité et de précieux conseils. Veuillez recevoir ici toute ma gratitude.

A monsieur le Docteur Pierre BRUEL, pour me faire l'honneur d'être membre du jury. Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes des Laboratoires Pierre Fabre, de m'avoir guidé et permis de réaliser des projets professionnels formateurs et enrichissants. C'est un réel plaisir de vous avoir comme juré dans cette nouvelle étape.

A madame Martine AUGÉ et Clothilde CAUMETTE, pour avoir gentiment accepté de faire partie du jury. Je vous remercie pour votre lecture attentive et scrupuleuse ainsi que pour le partage de votre expérience et vos remarques pertinentes sur cet écrit.

A monsieur Gilbert LANUSSE, pour avoir répondu présent à mon invitation pour être juré de cette thèse et comme chaque fois que cela a été le cas lors de mes études de pharmacien. Je ne te remercierai jamais assez pour m'avoir enseigné la rigueur pharmaceutique avec laquelle je travaille encore chaque jour. J'apprécie ton regard critique et ouvert sur cette thèse ainsi que sur la profession d'aujourd'hui qui permet de nuancer le mien. Au plaisir de poursuivre l'enseignement sur le green !

A mes parents et mon frère Nicolas, pour votre dévotion et votre soutien sans faille. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions ainsi que d'avoir approuvé chacun de mes choix professionnels. Vous serez toujours des modèles de réussite dans tous les domaines ! Et le plus grand merci à ma maman pour m'accueillir aujourd'hui dans sa pharmacie, en me faisant pleinement confiance, dans le but de développer et pérenniser ce travail d'une vie.

A mes amis, les nénénettes, le socle et les franchouyards, pour leur soutien dans tous les moments importants et notamment lors des nombreuses soirées sacrifiées pour les recherches et l'écriture de cette thèse. Je retiendrai que la perfection n'existe pas, on peut être exigeant mais l'important est d'avoir confiance en son travail. Pour conclure tout simplement merci à tous d'être dans ma vie.

TABLE DES MATIERES

<u>LISTE DES ILLUSTRATIONS</u>	10
<u>LISTE DES TABLEAUX</u>	12
<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u>	14
<u>INTRODUCTION</u>	15
Partie I : Les patients sous anticoagulants antivitamines K et leur traitement : 1ère cause de iatrogénie médicamenteuse grave en France	
<u>Chapitre 1 : Le traitement par anticoagulants antivitamines K : Clinique d’une classe médicamenteuse à faible marge thérapeutique</u>	
1 Rappels sur la physiopathologie de la coagulation	16
2 Les anticoagulants antivitamines K	18
2.1 L’historique des AVK.....	18
2.2 Les indications thérapeutiques des AVK	19
2.3 Les propriétés pharmacologiques des AVK	22
2.3.1 Les propriétés pharmacodynamiques.....	22
2.3.2 Les propriétés pharmacocinétiques.....	23
3 La posologie et la durée de traitement.....	26
4 La surveillance biologique par l’INR (International Normalized Ratio).....	30
5 Les effets indésirables	33
6 Les interactions médicamenteuses.....	37
6.1 Les interactions médicamenteuses d’ordre pharmacodynamique.....	38
6.1.1 Les interactions pharmacodynamiques contre-indiquées.....	38
6.1.2 Les interactions pharmacodynamiques déconseillées	38
6.1.3 Les interactions pharmacodynamiques nécessitant des précautions d’emploi	38
6.1.4 Les interactions pharmacodynamiques à prendre en compte	40
6.2 Les interactions médicamenteuses d’ordre pharmacocinétique.....	40
6.2.1 Les interactions pharmacocinétiques par induction enzymatique (risque thrombo-embolique).....	40

6.2.2	Les interactions pharmacocinétiques par inhibition enzymatique (risque hémorragique).....	41
6.2.3	Interaction par déplacement de la liaison des AVK à l'albumine plasmatique (risque hémorragique)	42
6.2.4	Interaction par diminution de l'absorption intestinale (risque de thrombose)	43
6.2.5	Interactions médicamenteuses de mécanisme mal connu	44
6.2.6	Le cas particulier des antibiotiques.....	45
7	Les mises en garde et précautions d'emploi.....	46
7.1	Les mises en garde liées à la présence d'autres pathologies	46
7.2	Les mises en garde liées à l'alimentation et aux loisirs.....	47
7.3	Le cas particulier de la grossesse et de l'allaitement	49
8	Les contre-indications	50
9	La conduite à tenir en cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs	51
9.1	Cas de poursuite de traitement AVK avec suivi de l'INR rapproché	51
9.2	Cas de l'interruption du traitement par AVK pour un acte programmé.....	51
9.3	Cas de l'intervention urgente avec risque hémorragique.....	53
 CHAPITRE 2 : LE CONSTAT SUR LA IATROGENIE DES AVK ET LEUR CONSOMMATION		
1	Etat des lieux sur la consommation et la iatrogénie des AVK.....	54
1.1	Typologie des patients et consommation des AVK en France	54
1.2	La iatrogénie des AVK	57
2	Les causes de la iatrogénie des AVK.....	59
2.1	L'observance thérapeutique et l'adhésion du patient	59
2.2	Les failles dans le système de soin	63
3	Les moyens existants pour lutter contre la iatrogénie des AVK	64
3.1	Les recommandations destinées aux professionnels de santé	65
3.2	Le dossier pharmaceutique et le logiciel pharmaceutique des officines	66
3.3	Le carnet d'information et de suivi du traitement	68

3.4	L'autosurveillance de l'INR	69
3.5	Les cliniques d'anticoagulants	71
3.6	L'éducation thérapeutique du patient	75

PARTIE II : L'ACCOMPAGNEMENT ET LE SUIVI DES PATIENTS SOUS AVK PAR LE PHARMACIENS D'OFFICINE

CHAPITRE 1 : L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE : UNE NOUVELLE MISSION POUR LE PHARMACIEN ACTEUR DE SANTE

1	Les prémices de l'accompagnement du patient : Nouvelle mission du pharmacien issue de la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoires du 21 juillet 2009	79
1.1	Les nouvelles missions du pharmacien d'officine	80
1.1.1	Les missions en lien avec l'accès aux soins de premier recours (article 36).....	81
1.1.2	La place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique	87
1.1.3	L'accompagnement et le suivi du patient par le pharmacien.....	90
1.1.4	Le pharmacien référent pour les EHPAD.....	92
1.1.5	Le pharmacien correspondant	93
1.2	La coopération professionnelle	95
1.3	Le développement professionnel continu (article 59)	98
2	La voie des entretiens pharmaceutiques pour les patients chroniques et leur rémunération : La convention nationale pharmaceutique du 4 avril 2012	99
2.1	La qualité de la dispensation	101
2.1.1	L'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux	101
2.1.2	La stabilité des médicaments génériques délivrés aux patients de plus de 75 ans	102
2.2	L'efficacité de la prescription.....	103
2.2.1	Le développement des génériques	103
2.2.2	Le déploiement des conditionnements trimestriels	105
2.3	La modernisation de l'officine	106
2.4	La création d'un honoraire de dispensation.....	107

2.5	Garantir l'accès aux soins des patients	109
3	La mise en œuvre des entretiens pharmaceutiques pour les patients traités par anticoagulants AVK : Avenant n°1 à la convention nationale pharmaceutique du 4 avril 2012	110
3.1	Les principes de l'entretien pharmaceutique.....	110
3.2	Les patients bénéficiant de l'accompagnement pharmaceutique.....	112
3.3	Les engagements du pharmacien	113
3.4	Les supports de l'entretien pharmaceutique	115
3.4.1	Le guide d'accompagnement	115
3.4.2	La fiche de suivi patient de l'entretien.....	116
3.4.3	Le carnet d'information et de suivi du traitement par antivitamines K	117
4	Les missions et la rémunération du pharmacien à l'étranger	119
4.1	Le Québec	120
4.2	L'Allemagne	122
4.3	La Belgique	123
4.4	L'Angleterre	125

CHAPITRE 2 : DE LA LOGISTIQUE MATERIELLE ET HUMAINE A LA REALISATION AVEC LE PATIENT : ORGANISATION D'UN ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

1	Le recrutement et la phase administrative de l'adhésion du patient.....	127
1.1	Les patients intégrés dans le dispositif d'accompagnement	127
1.2	Le recrutement des patients	129
1.3	L'enregistrement des adhésions des patients.....	134
2	La formation du pharmacien pour la réalisation des entretiens pharmaceutiques des patients chroniques sous AVK.....	136
3	L'espace de confidentialité.....	142
4	Les outils à disposition du pharmacien pour optimiser les entretiens pharmaceutiques	144

5	La coopération interprofessionnelle autour des entretiens pharmaceutiques.....	147
6	L'organisation des entretiens : une méthodologie d'équipe.....	150
7	La rémunération des entretiens pharmaceutiques	153
	<u>CONCLUSION</u>	157
	<u>ANNEXES</u>	158
	<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	197

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Cascade des réactions enzymatiques de coagulation.....	17
Figure 2 : Le dicoumarol et la warfarine.	19
Figure 3 : La vitamine K1 et la vitamine K2.	19
Figure 4 : La warfarine, l'acénocoumarol (ou 4'-nitro-warfarine) et la fluindione.....	21
Figure 5 : Inhibition indirecte de la γ -carboxylation des facteurs de la coagulation par les AVK. (D'après LE BONNEIC).....	22
Figure 6: Formule de calcul de l'INR.....	31
Figure 7 : Echelle des risques hémorragiques en fonction des valeurs de l'INR.....	33
Figure 8: Schéma de prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (objectif : INR<1,5)	36
Figure 9 : Compétition de deux médicaments lors de la fixation aux protéines plasmatiques.	43
Figure 10 : Actes de chirurgie programmés avec interruption des AVK : Cas du relais préopératoire par héparine ou non en fonction du risque thrombotique du patient.	52
Figure 11 : Proportion des patients sous AVK en fonction de la molécule prescrite.	54
Figure 12 : Evolution des ventes d'anticoagulants oraux en France (AVK, dabigatran et rivaroxaban).	55
Figure 14 : Pathologies concernées par les programmes d'ETP.	90
Figure 13 : Lieu d'exercice du pharmacien du programme d'ETP.....	90
Figure 15 : Evolution du taux de substitution par département depuis la convention nationale du 4 mai 2012.....	104
Figure 16 : Nouvelle page faisant référence aux entretiens pharmaceutiques de la version de février 2013.	118
Figure 17 : Pourcentage de pharmacies en fonction du nombre de patients sous AVK.	128
Figure 18 : Pourcentage de pharmacies en fonction du nombre d'entretiens réalisés.	128
Figure 19 : Pourcentage de pharmacies en fonction du type de recrutement des patients chroniques sous AVK pour l'accompagnement.	129
Figure 20 : Part du recrutement des patients en fonction du statut des membres de l'officine.	133
Figure 21 : Pourcentage des pharmacies en fonction du statut du pharmacien qui réalise l'entretien pharmaceutique.	133

Figure 22 : Inscription d'un patient pour le suivi de son traitement AVK via l'espace pro du pharmacien sur www.ameli.fr	134
Figure 23 : Inscription d'un patient pour le suivi de son traitement AVK via le logiciel informatique Win pharma version 8.2.33	135
Figure 24 : Pourcentage de pharmacies en fonction de la méthode d'enregistrement des adhésions de patients au dispositif d'accompagnement.....	135
Figure 25 : Pourcentage de pharmaciens en fonction de la réalisation ou non de formation en vue des entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK.	137
Figure 26 : Part des différents types de formations suivies par le pharmacien.	137
Figure 27 : Le cycle de l'apprentissage.....	138
Figure 28 : L'écoute active.....	139
Figure 30 : Pourcentage de pharmacies ayant un espace de confidentialité.	143
Figure 29 : Pourcentage de pharmacie ayant un espace de confidentialité avant la parution de l'arrêté approuvant l'avenant n°1 à la convention nationale.	143
Figure 31 : Pourcentage de pharmacies en fonction du nombre de documents utilisés pour les entretiens pharmaceutiques.	145
Figure 32 : Part des différentes sources documentaires utilisées par le pharmacien pour mener les entretiens de suivi du patient sous AVK.	145
Figure 33 : Pourcentage de pharmacies ayant ou non contactées les autres professionnels de santé.....	148
Figure 34 : Part des différents professionnels informés par le pharmacien des entretiens du suivi des patients AVK.	149
Figure 35 : Part des différentes voies d'information des professionnels de santé par le pharmacien.....	149
Figure 36 : Pourcentage de pharmacien ayant édité une procédure qualité pour la mise place et la réalisation des entretiens pharmaceutiques.	151
Figure 37 : Pourcentage de pharmacies en fonction de leur avis sur la rémunération relative aux entretiens pharmaceutiques.	154

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les spécialités d'anticoagulants AVK commercialisées en 2014.	21
Tableau 2 : Demi-vie d'élimination, durée et délai d'action des AVK.	25
Tableau 3 : Les demi-vies des facteurs vitamine K dépendant.	25
Tableau 4 : Posologie des Antivitamines K.	27
Tableau 5 : Durée du traitement AVK en fonction de l'indication.	29
Tableau 6 : Valeur cible de l'INR en fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient.	32
Tableau 7 : Mesures correctives recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.	35
Tableau 8 : Modalités de calcul de la rémunération sur objectif.	100
Tableau 9 : Tableau comparatif du système de rémunération complémentaire sur engagements individuels des pharmaciens et des médecins.	101
Tableau 10 : Exemple de la marge du pharmacien sur un conditionnement trimestriel.	105
Tableau 11 : Evolution de la marge dégressive lissée et honoraire de dispensation.	108
Tableau 12 : Typologie des patients selon le Process Com®.	141
Tableau 13 : Tableau récapitulatif de la mise en place des entretiens pharmaceutique : état des lieux patient par patient.	151

LISTE DES ABREVIATIONS

ABDA : Association fédérale des pharmaciens allemands
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (ancienne ANSM)
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQPP : l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires
AVK : Antivitamines K
AVC : Accident vasculaire cérébral
ARS : Agence régionale de santé
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CAC : Clinique d'anticoagulants
CES : Collège des Economistes de la Santé
CCP : Concentré de complexe prothrombinique
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNGPO : Collectif national des groupements de pharmacies d'officines
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPOM : Contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens
CSP : Code de la santé publique
CTJ : Coût du traitement journalier
DDGOS : Direction déléguée à la gestion et l'organisation des soins
DGS : Direction Générale de la Santé
DP : Dossier pharmaceutique
EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ETP : Education thérapeutique du patient
FIP : Fédération internationale pharmaceutique
FSE : Feuilles de Soins Electroniques
FSPF : Fédération des syndicats pharmaceutiques de France
GEHT : Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose
HAS : Haute Autorité de Santé
HAD : Hospitalisation à domicile
HBM : Health Belief Model
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HNF : Héparine non fractionnée
HTA : Hypertension artérielle
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
IM : Intramusculaire
INAMI : Institut national d'assurance maladie-invalidité
INR : International Normalized Ratio
INSEE : Institut National de Statistique et des Etudes Economiques
InVS : Institut de veille sanitaire
JO : Journal officiel
Loi HPST : Loi Hôpital Patient Santé Territoire
MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse
NACO : Nouveaux anticoagulants oraux
NHS : National Health Service

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAERPA : Parcours de soins pour les personnes âgées en risque de perte d'autonomie
PAM : Pression artérielle moyenne
PAS : Pression artérielle systolique
PCT : Primary Care Trust
PFHT : Prix fabricant hors taxes
PGR : Plan de gestion des risques
PRS : Projet régional de santé
PUI : Pharmacie d'Usage Intérieur
RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SFPC : Société française de pharmacie clinique
SROS : Schéma régional d'organisation des soins
T2A : Tarification à l'activité
TVP : thrombose veineuse profonde
UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie
UNOCAM : Union nationale des organismes complémentaires d'assurance maladie
UNPF : Union nationale des pharmacies de France
URPS : Union régionale des professionnels de santé
USPO : Union des syndicats de pharmaciens d'officine

INTRODUCTION

Avec 1,1 million de patients traités par Antivitamines K, les anticoagulants oraux concernent toujours de plus en plus de personnes et impliquent des risques iatrogéniques importants. Même si le bénéfice de ce traitement n'est plus à démontrer et malgré son apparente facilité d'utilisation, son maniement demeure difficile. En effet, cette classe médicamenteuse figure à la première place des causes d'hospitalisation pour accident iatrogène. C'est pourquoi, les AVK doivent encore et toujours faire l'objet d'action pour garantir leur bon usage et parmi les professionnels de santé, le pharmacien reste un acteur de proximité majeur et central. Grâce aux nouvelles missions qui lui incombent, issues de la loi Hôpital Patient Santé Territoire, le pharmacien est à même de dispenser un accompagnement approfondi et un suivi adéquat du patient traité par AVK.

En effet, la loi HPST a été, il y a cinq ans, l'élément fondateur de l'éducation thérapeutique du patient et de l'accompagnement des malades chroniques. Au travers de celle-ci, le pharmacien s'est vu concéder un vaste éventail de nouvelles missions dont les entretiens pharmaceutiques. Le but de cet accompagnement est d'assurer au patient l'appropriation et l'acquisition de compétences qui lui permettront de mieux maîtriser sa maladie et d'en éviter les incidents. Aujourd'hui mis en place pour la première fois, au profit des patients sous anticoagulants antivitamines K, nous détaillerons cette classe médicamenteuse du point de vue des connaissances indispensables au pharmacien d'officine. Nous étudierons ensuite pour quelles raisons se sont portés ces premiers entretiens pharmaceutiques sur cette population de patients.

Dans une deuxième partie, nous retracerons la place du pharmacien d'officine au cœur d'un dispositif orienté vers une santé plus efficiente qui concourt aujourd'hui à la naissance du suivi de patient chronique, nouvelle pratique fondée sur les échanges avec le patient. Nous terminerons par l'étude des moyens humains et matériels ainsi que des techniques de communication nécessaires à la mise en place de ces entretiens pharmaceutiques à l'officine. Enfin, nous établirons un bilan de cette première mission rémunérée au travers des résultats d'un sondage auprès de pharmaciens officinaux en Midi-Pyrénées.

PARTIE I : LES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ANTIVITAMINES K ET LEUR TRAITEMENT : 1ERE CAUSE DE IATROGENIE MEDICAMENTEUSE GRAVE EN FRANCE.

CHAPITRE 1 : LE TRAITEMENT PAR ANTICOAGULANTS ANTIVITAMINES K : CLINIQUE D'UNE CLASSE MEDICAMENTEUSE A FAIBLE MARGE THERAPEUTIQUE.

Les anticoagulants font partie des médicaments antithrombotiques dont le but est d'empêcher la formation d'une thrombose. Ils agissent en évitant la formation de la thrombine et donc du réseau de fibrine.

1 Rappels sur la physiopathologie de la coagulation

Le sang reste fluide dans les vaisseaux car il existe un équilibre entre les facteurs procoagulants (favorisant la formation de caillots) et les mécanismes qui s'y opposent ou les détruisent. La thrombose provient de la rupture de cet équilibre vers des phénomènes de coagulation.¹ La formation de ce thrombus peut avoir des conséquences graves (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde,...) mais rappelons qu'à la base, il est destiné à colmater les brèches provenant de lésions vasculaires.²

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques protéolytiques. Le substrat, chaîne peptidique, subit une coupure via l'enzyme, change de conformation et, dans le système de coagulation, devient lui-même une enzyme active pour un autre substrat. On appelle proenzymes, les protéines inactives qui deviennent enzymes après la coupure par une autre enzyme. Plusieurs facteurs de la coagulation sont des proenzymes.³ La nomenclature usuelle désigne par des chiffres romains les facteurs de la coagulation et l'on ajoute un post-fixe « a » pour « activé » aux enzymes correspondantes. Ex : La prothrombine (facteur II) est le précurseur de la thrombine (facteur IIa). Ces réactions enzymatiques sont catalysées par des co-facteurs, dont certains facteurs de la coagulation (facteurs VIIIa et Va). Ils circulent sous forme inactive dans le plasma et sont activés localement en cas de besoin. Ainsi l'enzyme (facteur de coagulation activé), le substrat (facteur de coagulation ou proenzyme inactif) et le cofacteur vont former un complexe d'activation.

Tous les facteurs de la coagulation sont synthétisés dans les hépatocytes sauf le facteur VIII synthétisé au niveau vasculaire. Pour qu'ils puissent s'associer aux

phospholipides, en présence de calcium ionisé, dans les complexes d'activation de la coagulation, il faut qu'ils subissent une carboxylation par une carboxylase spécifique qui nécessite la présence de vitamine K. Ces facteurs (facteurs II, VII, IX et X) de la coagulation sont dits vitamine K-dépendants.

Il existe à la surface de certaines cellules, un récepteur du facteur VII de la coagulation appelé facteur tissulaire. Ce dernier n'est en contact avec la circulation sanguine que lors d'une brèche vasculaire. À ce moment là, la liaison du facteur VII à son récepteur va fortement augmenter son activité enzymatique VIIa. Ce complexe d'activation va alors convertir la proportion plasmatique du facteur X en Xa, proportion encore faible à ce stade. Puis c'est par action rétroactive du facteur Xa sur le facteur VII que la vitesse de réaction enzymatique va rapidement augmenter. Ainsi, la cascade de coagulation en chaîne va s'amorcer, le complexe VIIA-facteur tissulaire va activer le facteur IX (facteur anti-hémophilique B) en IXa, qui à son tour va activer l'acteur X (Facteur Stuart) en Xa, lui-même activant la prothrombine (facteur II) en thrombine (IIa).

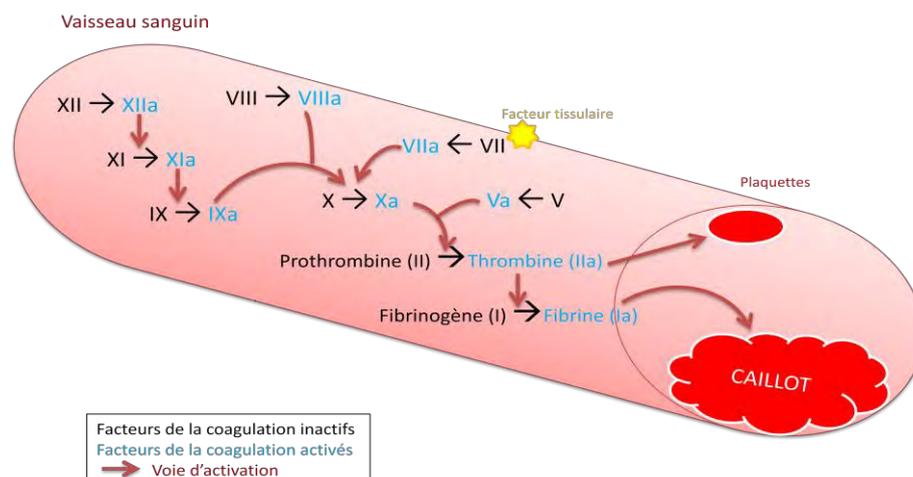


Figure 1 : Cascade des réactions enzymatiques de coagulation.

La thrombine ainsi générée, mais encore en faible quantité, va considérablement accélérer le phénomène de coagulation. En effet, la thrombine est une enzyme qui agit sur de nombreux substrats dont les pro-cofacteurs de la coagulation : les facteurs V et VIII. Parallèlement, elle va activer le facteur XI en XIa qui lui-même contribue à l'activation du facteur IX. La thrombine apparaît également être le plus puissant des agonistes plaquettaires. Cette activation des plaquettes provoque une déstabilisation membranaire qui aboutit à la production de microvésicules riches en phospholipides, mettant en évidence

leur structure pro-coagulante. La thrombine conduit donc aux deux éléments indispensables à sa formation, que sont les cofacteurs activés et une surface catalytique (les phospholipides). Formée enfin en grande quantité, la thrombine va transformer le fibrinogène soluble, dernier facteur de la coagulation en monomère de fibrine permettant la stabilisation de l'agrégat plaquettaire. Le caillot ainsi constitué, obstrue la brèche vasculaire.

Sans arrimage des complexes d'activation aux plaquettes (phospholipides), la réaction de coagulation est beaucoup trop lente pour colmater la brèche. La concentration des activités enzymatiques permet une amplification exponentielle du signal moléculaire de départ pour aboutir à l'hémostase.⁴

2 Les anticoagulants antivitamines K

2.1 L'historique des AVK

C'est fortuitement, dans les années 1920 aux Etats-Unis, qu'ont été découverts les anticoagulants oraux anti-vitamines K. En effet, de nombreuses hémorragies ont été observées parmi un troupeau de bétails qui avait consommé du trèfle doux avarié (*melilotus alba*).⁵ Il faudra attendre 1939 pour que Karl Paul LINK et son équipe de l'Université du Wisconsin identifie l'agent responsable : la 3,3'-diméthylène-(4-hydroxy)-coumarine ou dicoumarol. Il mettra également en évidence l'inhibition de l'action du dicoumarol par la vitamine K. Suite à la découverte de K.P. LINK, la warfarine sera pour la première fois synthétisée en 1948, mais d'abord utilisé comme raticide.⁶ Son nom provient de la Wisconsin Alumni Research Foundation qui a financé les recherches de K.P. LINK et qui détient le brevet, suivi de la terminaison -arine pour son lien avec la coumarine.⁴ En 1954, la warfarine est enregistrée auprès de la FDA pour une utilisation clinique chez l'Homme. Elle est administrée avec succès, pour son efficacité supérieure au dicoumarol, au président américain Dwight EISENHOWER en 1955 à la suite de sa crise cardiaque.⁶ La warfarine reste à ce jour la molécule la plus documentée des AVK.

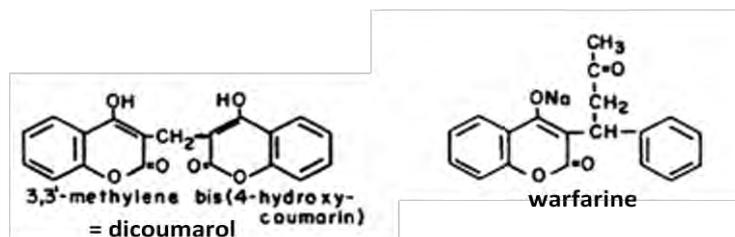


Figure 2 : Le dicoumarol et la warfarine.

La vitamine K, quant à elle fut découverte dans les années 1928 à 1930 par un biochimiste danois : Henrik DAM. Il étudiait le rôle du cholestérol dans l'alimentation par l'observation des effets d'un régime pauvre en lipides sur des poulets. S'apercevant que ce régime provoquait la mort des poulets par hémorragie (même après une supplémentation en cholestérol de l'alimentation des poulets)⁷, il en déduisit qu'une autre substance, retirée de leur alimentation était responsable d'une action coagulante. Il vient de découvrir la vitamine K, K pour « Koagulation » en allemand.

En 1936, H. DAM isole la vitamine K à partir de la luzerne et c'est Edward DOISY qui la synthétisera en 1939. Ces deux scientifiques obtiendront le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 1943 pour leurs découvertes sur la vitamine K.

La vitamine K comporte une chaîne hydrophobe qui varie suivant son origine végétale (K1) ou bactérienne (K2).

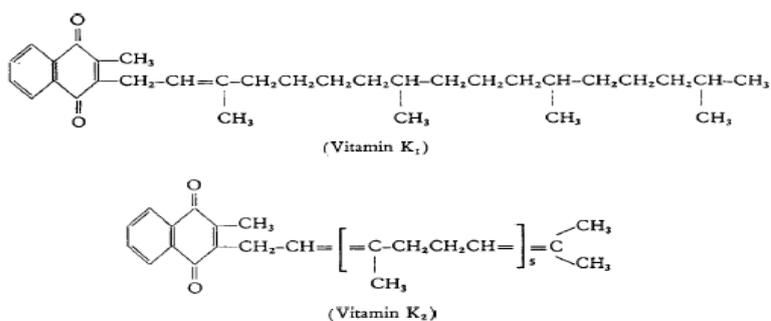


Figure 3 : La vitamine K1 et la vitamine K2.

2.2 Les indications thérapeutiques des AVK

L'objectif de la prise en charge par un traitement AVK est la prévention de la formation et/ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie.⁸ Cette thrombose peut se manifester au niveau d'une veine, c'est la thrombose veineuse profonde TVP, qui peut se compliquer en embolie pulmonaire lorsque ce thrombus migre jusqu'à l'artère pulmonaire.

Au niveau des artères, la thrombose affecte le cerveau lors d'accident vasculaire cérébral ischémique lié à une fibrillation auriculaire, ou le cœur lors d'angor et d'infarctus du myocarde.²

Les AVK sont donc utilisés dans:

- Les cardiopathies emboligènes, c'est-à-dire dans la prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires.
- Le traitement des thromboses veineuses profondes, de l'embolie pulmonaire et de la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.⁹
- La prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme ou d'anévrisme ventriculaire, et en cas d'embolies systémiques récurrentes.
- La prévention des thromboses sur cathéter.¹⁰

Le traitement par AVK est majoritairement chronique (environ 80% des prescriptions). Ainsi plus de 50% des pathologies visées sont des cardiopathies de type arythmies, l'insuffisance cardiaque, les endocardites sur valve.

En ce qui concerne les traitements de courte durée, de 3 à 6 mois, il s'agit essentiellement de la prévention et du traitement des thrombophlébites et des embolies pulmonaires.⁹

Le traitement par AVK est le plus souvent initié par un spécialiste, libéral ou hospitalier et c'est le médecin traitant qui réalise les adaptations posologiques. Lors de l'instauration d'un traitement AVK, il convient d'évaluer de façon individuelle le rapport bénéfice/risque non seulement vis-à-vis du risque thrombotique mais également du risque de complication hémorragique. De plus, il est important de prendre en compte les fonctions cognitives du patient en plus du contexte psychologique et social, car ces traitements impliquent certaines contraintes, notamment la surveillance mensuelle de l'INR.⁹ L'évaluation du rapport bénéfice/risque devra être répétée régulièrement au cours du traitement. Si le risque devient trop important, il faut savoir arrêter un traitement AVK et opter pour une autre thérapeutique comme de l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM), de l'héparine non fractionnée (HNF) ou un antiagrégant plaquettaire.¹¹

Actuellement, cinq spécialités d'AVK sont commercialisées en France :

SPECIALITES	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	PRESENTATION	PRIX DE LA BOITE TAUX DE REMBOURSEMENT
SINTROM® 4mg Commercialisé par NOVARTIS	Acénocoumarol	Boîte de 30 comprimés blancs quadrisécables	2,98 € Tx remb S.S : 65%
MINI-SINTROM® 1MG Commercialisé par NOVARTIS	Acénocoumarol	Boîte de 20 comprimés blancs quadrisécables	1,94 € Tx remb S.S : 65%
COUMADINE® 2mg Commercialisé par BRISTOL-MYERS-SQUIBB	Warfarine	Boîte de 20 comprimés blancs bisécables	2,25 € Tx remb S.S : 65%
COUMADINE® 5mg Commercialisé par BRISTOL-MYERS-SQUIBB	Warfarine	Boîte de 30 comprimés blancs bisécables	6,75 € Tx remb S.S : 65%
PREVISCAN® 20mg Commercialisé par MERCK SERONO	Fluindione	Boîte de 30 comprimés blancs quadrisécables	3,85 € Tx remb S.S : 65%

Tableau 1 : Les spécialités d'anticoagulants AVK commercialisées en 2014.¹²

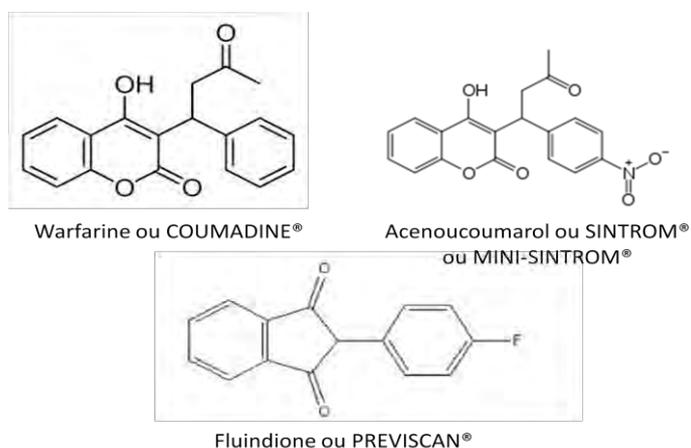


Figure 4 : La warfarine, l'acénocoumarol (ou 4'-nitro-warfarine) et la fluindione.

2.3 Les propriétés pharmacologiques des AVK

2.3.1 Les propriétés pharmacodynamiques

Les AVK sont des anticoagulants d'action différée qui agissent par inhibition de l'enzyme vitamine K époxyde réductase qui participe au cycle de la vitamine K dont dépend la γ -carboxylation hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendant (facteurs II, VII IX et X respectivement prothrombine, proconvertine, antihémophile B, Stuart ou PPBS). En effet, l'inhibition de la régénération de la forme hydroquinone de la vitamine K à partir de sa forme époxyde, empêche la transformation (γ -carboxylation) des précurseurs peptidiques en facteurs pro-coagulants au niveau des hépatocytes.¹³ Les AVK, de structure chimique voisine de celle de la vitamine K, vont entrer en compétition avec elle au niveau des sites de fixation de l'époxyde réductase.¹⁴ En l'absence de cette γ -carboxylation, les précurseurs des facteurs PPBS vont être sécrétés, par les hépatocytes, sans aucun rôle pro-coagulant dans la circulation sanguine.⁴

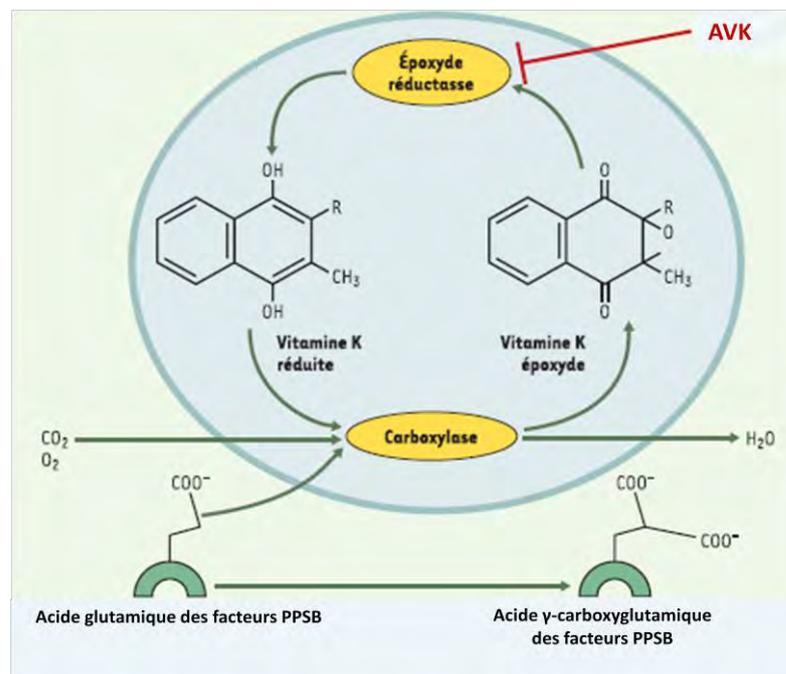


Figure 5 : Inhibition indirecte de la γ -carboxylation des facteurs de la coagulation par les AVK.
(D'après LE BONNEIC⁴)

Ce mode d'action indirect explique que le traitement anticoagulant soit la conséquence d'un équilibre entre des effets opposés :

- Au niveau de l'apport de vitamine K et de son absorption, qui dépend de l'alimentation, de la production endogène de vitamine K par les bactéries de la flore intestinale, de la sécrétion d'acides biliaires et de la vitesse du transit intestinal du patient.
- Au niveau de l'absorption de l'AVK qui dépend de l'état digestif du patient. Seule la fraction libre du médicament est active et elle dépend de la fraction liée aux protéines plasmatiques qui assurent son transport (albumine), elle-même variable.
- Au niveau de l'hépatocyte dont l'effet des AVK varie en fonction de la concentration intracellulaire en carboxylase, en enzymes du cycle de la vitamine K et de la synthèse des précurseurs des facteurs de la coagulation.¹⁵

Les AVK inhibent également la synthèse des protéines C et S, inhibiteurs physiologiques de la coagulation dépendant de la vitamine K.¹⁴ La diminution précoce et rapide de la protéine C en début de traitement par AVK, peut induire une hypercoagulabilité transitoire responsable de nécroses cutanées. Cela, en plus du délai d'action des AVK, justifie l'administration conjointe d'une héparinothérapie au traitement anticoagulant oral.¹⁶

2.3.2 Les propriétés pharmacocinétiques

La warfarine et l'acénocoumarol existent sous forme racémique. Ainsi la COUMADINE®, le SINTROM® et le MINI-SINTROM® contiennent un mélange équivalent d'énantiomères R et S. Cette stéréo-isomérisie influence les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AVK.

Ainsi l'action anticoagulante de l'énantiomère S de la warfarine est de 2 à 5 fois plus importante que celle de l'énantiomère R chez l'Homme.⁴ Quant à l'acénocoumarol, c'est l'énantiomère R qui possède une activité anticoagulante significativement plus élevée.¹⁷

La majorité des études ayant été faites sur la warfarine, peu de données sont disponibles concernant les propriétés de la fluindione.

2.3.2.1 L'absorption

L'administration des AVK se fait par voie orale avec un coefficient de biodisponibilité supérieur à 75%. Comme la vitamine K, ce sont des molécules liposolubles. L'absorption digestive des AVK s'effectue au niveau de l'estomac et du jéjunum.¹⁵

2.3.2.2 La distribution

Le volume de distribution est faible, de l'ordre de 0,14L/kg pour la warfarine¹⁴ et de 0,16-0,18 L/kg pour l'énantiomère R et 0,22-0,34 L/kg pour l'énantiomère S de l'acénocoumarol.¹⁷ En effet, ce volume est limité par la forte fixation protéique (environ 97%), réversible, de ces molécules à l'albumine.¹⁰

Il est à noter que les AVK ont un passage transplacentaire et un passage dans le lait maternel (sauf pour la warfarine, COUMADINE®). Il y a donc un risque d'avortement spontané et d'hémorragies fœtales. Les AVK ne seront utilisés au 1^{er} et au 3^{ème} trimestre que si les héparines ne peuvent être administrées.¹¹

2.3.2.3 Le métabolisme

Les AVK sont essentiellement métabolisés par l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450, pour laquelle des polymorphismes génétiques ont été décrits, puis minoritairement par les isoenzymes 1A2, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450.¹³

Il existe une grande variabilité du traitement AVK entre les patients. Environ 40% de cette variabilité pourrait s'expliquer par la présence de polymorphismes sur le gène codant pour l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (les variants CYP2C9*2 et CYP2C9*3) et sur le gène codant pour la sous unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase (VKORC1).¹⁸

Chez les patients ayant un polymorphisme allélique du CYP2C9, qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes, il a été constaté que la dose d'entretien de warfarine était plus faible et que le risque d'anticoagulation excessive était accru.^{14 19} De même, pour l'acénocoumarol, une étude portant sur 7983 patients durant 7 ans a montré que ceux qui possédaient les variants alléliques CYP2C9*2 et/ou CYP2C9*3 avaient une activité réduite de cette enzyme et un risque de survenue d'hémorragies majeures significativement augmenté.²⁰

Quant aux polymorphismes génétiques de la VKORC1, ils sont à l'origine d'une hypersensibilité et plus rarement d'une résistance aux traitements AVK. Les patients possédant ces variants alléliques nécessitent des doses réduites de warfarine.²¹

2.3.2.4 La demi-vie d'élimination

La demi-vie des AVK varient selon la molécule utilisée de 8 à 45h :

Dénomination commune internationale	Spécialités pharmaceutiques	Temps de demi-vie : $T_{1/2}$ (en heures)	Durée d'action (en jours)	Délai d'action (en heures)
Dérivés coumariniques				
Acénocoumarol	SINTROM®	8-9	2-3	24-48
	MINISINTROM®		2-3	24-48
Warfarine	COUMADINE®	35-45	3-5	36-72
Dérivés de l'indiane-dione				
Fluindione	PREVISCAN®	30	3-4	36-72

Tableau 2 : Demi-vie d'élimination, durée et délai d'action des AVK.¹⁰

Du fait de sa courte demi-vie, l'acécoumarol devra être prescrit en 2 prises quotidiennes, matin et soir. En effet, il a été observé des variations significatives de l'INR au cours des 24 heures lors de prise unique. Remarquons que le simple ajout du radical $-NO_2$ réduit de manière importante la $\frac{1}{2}$ vie de l'AVK. Les AVK a $\frac{1}{2}$ vie longue (fluindione et warfarine) doivent être privilégiés à l'acécoumarol car ils permettent d'obtenir une action anticoagulante plus stable.⁸

L'équilibre du traitement par AVK demande entre 2 à 6 jours (environ 4 fois la demi-vie). En effet, il est fonction du délai d'action de l'anticoagulant choisi mais également de la demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant qui varie de 6 h (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II)²². L'action anticoagulante des AVK dépend fortement de la diminution de la concentration de prothrombine dont la $\frac{1}{2}$ vie est de 60 à 72h.²³ La chute précoce de la protéine C anticoagulante de demi-vie courte induite par des doses importantes d'AVK peut conduire à des thromboses ischémiques et des nécroses cutanées. C'est pourquoi le traitement par AVK ne doit pas être débuté avec des doses de charge.

Facteurs vitamine K dépendant	Temps de demi-vie
Facteurs procoagulants	
Proconvertine (VII)	4h à 6h
Anti-hémophilique B (IX)	24h
Stuart (X)	48h à 72h
Prothrombine (II)	60h à 72h
Facteurs anticoagulants	
Protéine C	8h
Protéine S	30h

Tableau 3 : Les demi-vies des facteurs vitamine K dépendant.¹⁴

En raison du temps de latence de plusieurs jours, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence.¹² Quant à la réversibilité de l'action, elle dépend à la fois de la demi-vie d'élimination du médicament utilisé et de la vitesse de renouvellement des facteurs vitamine K dépendant. L'action anticoagulante peut persister 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement. L'arrêt d'un AVK à demi-vie courte entraîne une réversibilité d'action plus courte qu'avec un AVK à demi vie longue. Mais ce point n'est pas un critère de choix en faveur des AVK à demi-vie courte car l'apport de vitamine K1 neutralise l'action des AVK.

Ces médicaments sont principalement éliminés dans les urines sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

3 La posologie et la durée de traitement

Lorsqu'un traitement anticoagulant est indiqué, il est d'abord débuté par héparine de manière à avoir une action rapide. Le traitement AVK est introduit dès le 1^{er} ou au plus tard le 2^{ème} jour. L'héparine ne pourra être arrêtée que si 2 INR consécutifs à 24h d'intervalle sont dans la zone thérapeutique voulue.¹¹ L'héparinothérapie est généralement maintenue au moins 5 jours.²⁴

La dose initiale d'AVK est expérimentale, en effet la posologie ne peut être qu'individuelle car elle doit prendre en compte la sensibilité individuelle du patient (régime alimentaire, production endogène de vitamine K, état digestif et intestinal...)¹⁵ Cependant, une adaptation de la dose initiale selon des données pharmacogénétiques n'est pas recommandée car à ce jour le bénéfice pour le patient n'a pas été démontré (Grade B, cf. Graduation des recommandations en annexe).⁸

Dénomination commune internationale	Spécialités pharmaceutiques	Forme galénique et dosage	Posologie
Dérivés coumariniques			
Acécoumarol	SINTROM®	30 cp quadrisécables de 4mg	– Dose initiale : 4mg/j puis paliers de 1 mg jusqu'à 1 à 8mg/j en 2 prises quotidiennes (matin et soir) – Dose initiale : 4mg/j puis paliers de 1 mg jusqu'à 1 à 8mg/j en 2 prises quotidiennes
	MINISINTROM®	20 cp de 1 mg	

			(matin et soir)
Warfarine	COUMADINE®	20 cp sécables de 2 mg (cp rose) 30 cp sécables de 5 mg (cp blanc)	Dose initiale : 4-5mg/j puis paliers de 1 mg jusqu'à 1 à 20mg/j en 1 prise quotidienne (moins de 10 mg dans 95% des cas)
Dérivés de l'indiane-dione			
Fluindione	PREVISCAN®	30 cp quadrisécables de 20 mg	Dose initiale : 20mg/j puis paliers de 5 mg jusqu'à 5 à 20mg/j en 1 prise quotidienne

Tableau 4 : Posologie des Antivitamines K.¹⁰

Aucune dose de charge ne doit être utilisée du fait du risque de thromboses ischémiques causées par la chute brutale des concentrations de protéine C. La dose administrée initialement, toujours probatoire et indépendante du poids, doit être le plus proche possible de la dose d'équilibre soit :

- 4 mg pour l'acénocoumarol : SINTROM® et MINISINTROM®,
- 5mg pour la warfarine : COUMADINE®,
- 20 mg pour la fluindione : PREVISCAN®.²⁴

L'ajustement thérapeutique se fera par paliers en fonction de l'AVK choisi et selon l'INR. Pour le PREVISCAN® qui a une demi-vie longue (30 heures), une adaptation plus fine pourra être envisagée avec une posologie alternée sur 2 à 3 jours comme  par exemple ½ comprimé soit 10 mg un jour et ¼ de comprimé soit 5 mg le jour d'après puis de nouveau ½ comprimé le jour suivant, etc.²⁴

Pour faciliter cette prise de quart de comprimé, le PREVISCAN® se présente sous forme de comprimés quadrisécables en forme de trèfle appelé « snap-tab ». Cette forme permet de couper facilement le comprimé en 4 fractions égales par seule pression du pouce au centre de la face du côté des 4 pointes.²⁵

Quant au MINI-SINTROM®, il permet d'éviter de couper en 4 les comprimés de SINTROM®.

La posologie sera adaptée et la surveillance de l'INR ajustée lors :

- De la prise chez le sujet âgé de plus de 70 ans, la dose sera alors réduite de 25 à 50%, de même chez le patient pesant moins de 50kg.¹⁰

- D'insuffisance hépatique modérée, car il y a une diminution du métabolisme des AVK mais également une altération de la synthèse des facteurs de la coagulation.
- D'hypoprotidémie,
- De pathologies infectieuses aiguës.¹²

En cas d'insuffisance rénale sévère, il est déconseillé de prendre ces médicaments. Cependant, lorsqu'ils seront administrés, les doses initiales devront être plus faibles et la surveillance biologique (INR) plus rapprochée.¹²

Concernant le contrôle de l'INR, la première mesure est effectuée 48h (pour l'acénocoumarol) à 72h (pour la warfarine ou la fluindione) après la première administration. Ce 1^{er} contrôle permet de détecter une éventuelle hypersensibilité individuelle au médicament qui se traduit par un INR déjà supérieur à 2. Ceci peut faire craindre un surdosage à l'équilibre, il sera donc recommandé de réduire la posologie. Lors d'un changement de posologie, un 1^{er} contrôle sera effectué 2 à 4 jours après le nouveau dosage. Les contrôles suivants seront répétés tous les 4 à 8 jours jusqu'à stabilisation de l'INR.⁸

La durée de traitement est fonction de la pathologie traitée. Cela peut varier d'un traitement de courte durée, 3 à 6 mois, pour prévenir et traiter une thrombophlébite ou une embolie pulmonaire ; ou voire un traitement à vie pour une fibrillation auriculaire ou valvulopathies (cf tableau ci-après).

INDICATIONS	Durée de traitement
Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes	
<p><i>Troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes</i></p> <p>< 75 ans avec facteurs de risque (antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète) <i>En l'absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</i></p> <p>> 75 ans après évaluation soignée du rapport bénéfice</p>	A long terme
<p><i>Valvulopathies mitrales</i></p> <p>(particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisants : FA ou flutter, antécédent thrombo-embolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p>	A long terme
<p><i>Prothèses valvulaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prothèses mécaniques ▪ prothèses biologiques 	<p>A long terme</p> <p>3 mois</p>
Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués	
Thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...	Au moins 3 mois (la poursuite du traitement est discutée au cas par cas)
Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine	
<p>Contexte clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois) - MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides) - MTEV idiopathique <p><i>*La durée de traitement peut être allongée ou réduite en présence de facteurs de modulation tels que thrombophilie majeure connue, récurrence de MTEV, risque hémorragique élevé, instabilité de l'INR...</i></p>	<p>Minimum 3 mois</p> <p>A moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de <i>facteurs de modulation</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 mois ≥ 6 mois, tant que le facteur persiste ≥ 6 mois

Tableau 5 : Durée du traitement AVK en fonction de l'indication.⁹

De manière générale, le traitement AVK devrait être poursuivi jusqu'à ce que le risque thromboembolique soit écarté.

En cas d'oubli d'une dose d'AVK :

- Si l'oubli est inférieur à 8 heures, il est possible de prendre la dose habituelle.

- Si l'oubli dépasse les 8 heures, il est préférable de ne pas prendre la dose oubliée. Il ne faut en aucun cas doubler la dose pour compenser la dose manquée.¹²

Le patient devra signaler cet oubli au laboratoire lors du prochain contrôle de l'INR et l'annoter dans son carnet de suivi.

4 La surveillance biologique par l'INR (International Normalized Ratio)

La surveillance de l'activité anticoagulante des AVK est indispensable du fait de leur faible marge thérapeutique et de la grande variabilité interindividuelle de la posologie. Le contrôle s'effectue via un test biologique, sensible au déficit de 3 des 4 facteurs vitamine K dépendants (facteurs II, VII et X): le temps de Quick (TQ) en seconde ou taux de prothrombine (TP) en %.¹⁵ Le temps de Quick est le temps qu'il faut à un plasma sanguin citraté pour coaguler en présence de thromboplastine calcique.

Pour un sujet normal, le TQ se situe autour de 11 à 13s. Afin de déterminer le taux de prothrombine, on reporte le TQ du patient sur une droite de conversion : la droite de Thivolle. Cette droite est calculée par le laboratoire d'analyses en testant avec son réactif une succession de dilutions de plasma sanguin témoin. Le TP d'un sujet normal varie de 70 à 100%.

Dans un souci de standardisation entre les méthodes et les réactifs, le résultat du temps de Quick est exprimé en INR (International Normalized Ratio). En effet, l'INR permet de pallier aux variabilités du taux de prothrombine qui change en fonction de la machine utilisée et donc en fonction du laboratoire d'analyses choisi. Les données du TP ne sont donc pas comparables si les contrôles effectués par le patient se font dans des laboratoires d'analyses différents. L'INR est le rapport du temps de Quick du patient par le temps de Quick du témoin pondéré par l'indice de sensibilité internationale du réactif c'est-à-dire de la thromboplastine utilisée. Cet indice calibre la thromboplastine utilisée par rapport à la thromboplastine standard définie par l'Organisation mondiale de la Santé en 1983 afin de rendre les TQ comparables.²⁶

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{TQ}_{\text{patient}}}{\text{TQ}_{\text{témoin}}} \right]^{\text{ISI}}$$

TQ_{patient} : Temps de Quick mesuré pour le patient
TQ_{témoin} : Temps de Quick du sujet témoin
ISI : Indice de sensibilité international du réactif

Figure 6: Formule de calcul de l'INR.

L'INR, d'un sujet normal, est voisin de 1 (inférieur à 1,2).²⁵

L'INR, reflet du degré d'anticoagulation, est essentiel pour apprécier la dose optimale du traitement. Le contrôle de l'INR se fait à partir d'une prise de sang dans un laboratoire d'analyses médicales. L'interprétation de ces résultats et l'éventuelle adaptation posologique est réalisé par le médecin. Le 1^{er} contrôle de l'INR s'effectue dans les 48h qui suivent la première prise d'AVK afin de détecter une éventuelle hypersensibilité au médicament. Si l'INR est supérieur à 2 alors la posologie devra être réduite de manière à ne pas être en surdosage au moment de l'équilibre de l'AVK. Cet équilibre est atteint lorsque deux INR consécutifs, à 24h d'intervalle, sont dans la zone thérapeutique souhaitée. Des contrôles tous les 2 à 4 jours sont réalisés jusqu'à stabilisation de l'INR ensuite progressivement deux fois par semaine, une fois par semaine puis régulièrement une fois par mois, le matin afin de pouvoir réajuster la posologie le soir si nécessaire.²⁷

Dans la plupart des indications des AVK, l'INR doit être compris entre 2 et 3 avec une valeur cible à 2,5. Concrètement cela se traduit par un temps de coagulation 2 à 3 fois plus long que celui d'une personne non traitée. Pour certaines indications, comme en cas de port de prothèses valvulaires, l'INR cible peut être de 3,7 avec un intervalle entre 3 et 4,5.¹¹ Concernant la prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec des prothèses valvulaires mécaniques, la valeur de l'INR cible variera en fonction du type de prothèse et des facteurs de risque liés au patient :

Risques thrombotique intrinsèque de la prothèse :

	Facteurs de risque liés au patient*	
	Aucun	≥1
▪ Faible : prothèse ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée	2,5	3
▪ Elevé : prothèse d'ancienne génération, en particulier à bille	3,5	4
▪ Moyen : toutes autres prothèses, y compris d'introduction récente	3	3,5

**Facteurs de risque liés au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thrombo-emboliques ; grosse OG > 50 mm ; sténose mitrale quelque soit le degré ; FE < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale.*

Tableau 6 : Valeur cible de l'INR en fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient.⁹

Tout changement dans le traitement médicamenteux du patient (ajout ou retrait de médicaments), toute maladie intercurrente, tout vomissement ou forte diarrhée ou autre événement qui pourrait déséquilibrer le traitement AVK, imposeront un contrôle de l'INR. Du fait du délai d'action des AVK, lors d'un changement de posologie, il faudra attendre 3 jours que le traitement s'équilibre pour contrôler l'INR.

Si le prélèvement sanguin est réalisé à domicile par un infirmier, il doit être transmis dans les 2 heures qui suivent au laboratoire. Il est recommandé de noter sur le prélèvement les coordonnées du médecin à prévenir au cas où le résultat de l'INR ne serait pas dans la zone thérapeutique.²⁸ Les résultats sont transmis par le laboratoire au patient et au médecin traitant qui adaptera si nécessaire la posologie directement sur la prise du soir même et fixera la date du prochain contrôle d'INR.

Il existe cependant des dispositifs médicaux d'autocontrôle à domicile sur sang capillaire mais ils sont très peu utilisés en France. Au travers de ces dispositifs, deux méthodes de surveillance de l'INR sont possibles :

- La surveillance en automesure : Le patient réalise lui-même le contrôle de son INR à l'aide des bandelettes de test et du lecteur mais c'est le médecin qui adapte la posologie si nécessaire.
- La surveillance en autocontrôle : Le patient surveille seul son INR et ajuste lui-même, au besoin, la posologie du traitement en fonction des résultats.²⁷

Les résultats obtenus par ces dispositifs d'auto-mesure se sont montrés aussi fiables que ceux provenant de laboratoires d'analyses médicales. De plus, on constate moins d'INR en dehors de la zone thérapeutique, moins d'effets indésirables de type hémorragique, moins d'incident thrombo-embolique majeur et moins de décès, mais leur utilisation impose une éducation thérapeutique avisée du patient. En France, la Haute Autorité de Santé s'oppose à ce jour au remboursement de ces appareils chez l'adulte du fait du manque de formation des professionnels de santé à l'éducation thérapeutique du patient. Sans compter le fait que

la répartition des laboratoires d'analyses médicales sur le territoire est suffisante pour assurer correctement le suivi des patients contrairement à d'autres pays (Allemagne, Canada, Finlande, etc.).²⁷ Une méta-analyse publiée en 2006 par HENEGHAN, regroupant des essais qui évaluaient l'autosurveillance en auto-mesure ou en autocontrôle menait à la conclusion que les patients en autocontrôle présentaient moins d'épisodes thromboemboliques et une mortalité plus faible que les patients en auto-mesure. Cette étude fait également état du fait que l'autosurveillance n'est envisageable que chez des patients bien informés et éduqués.²⁹

L'autorisation de commercialisation en France des appareils d'automesure d'INR est possible depuis l'arrêté paru au Journal Officiel du 24 Juin 2008. Le Coagucheck®XS est le seul appareil ayant un remboursement prévu par la sécurité sociale chez les patients de moins de 18 ans traités au long cours par AVK. Ce lecteur est au prix de 790€, les lancettes en boîte de 100 et les bandelettes en boîte de 24, coûtent respectivement 7,30€ et 114€. INRatio®2 est disponible mais a été radié de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, au JO du 24 janvier 2012.³⁰ (Cf. ANNEXE 2)

5 Les effets indésirables

Les effets indésirables de type hémorragique sont indissociables du traitement AVK en lui-même puisqu'ils dérivent directement du mode d'action de celui-ci. Ce risque d'hémorragies est constant mais il est plus important dans les 3 premiers mois de traitement et augmente avec la durée de traitement.¹¹ On admet un risque hémorragique pour un INR supérieur à 3. Si l'INR dépasse 5, alors le risque hémorragique augmente de manière exponentielle.¹³

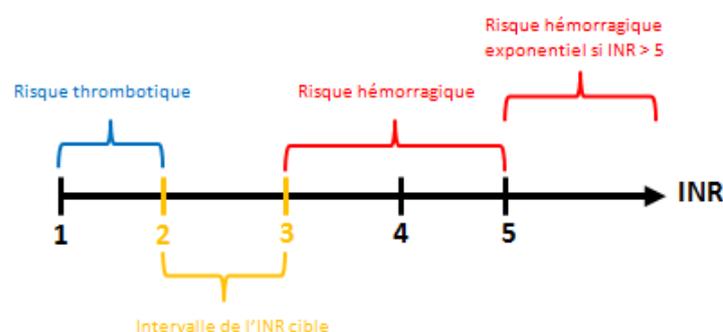


Figure 7 : Echelle des risques hémorragiques en fonction des valeurs de l'INR

(exemple d'une zone thérapeutique entre 2 et 3).

En cas de sous-dosage c'est-à-dire pour un INR inférieur à 2, il existe un risque thrombotique non négligeable. Cela se traduit par la formation d'un caillot, généralement au niveau des membres inférieurs qui pourra conduire à une embolie pulmonaire.

On peut classer les manifestations hémorragiques selon leur gravité :^{31,9}

- Hémorragies fatales
- Hémorragies graves ou majeures :
 - Localisation qui engage le pronostic vital ou fonctionnel : intracranienne, intraoculaire, rétropéritonéale, hématome musculaire profond avec syndrome des loges.
 - Hémorragie importante : perte de 2 points d'hémoglobine ou réclamant une transfusion de culots globulaires ou avec retentissement hémodynamique (PAS<90mmHg, PAM<65mmHg, oligurie)
 - Hémorragie non contrôlable par les moyens usuels et nécessitant un geste hémostatique invasif urgent (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie).
- Hémorragies bénignes : toute autre manifestation hémorragique.

Les effets indésirables de type hémorragique peuvent se manifester dans plusieurs situations. On retrouve alors :

- Des hémorragies pouvant être dues à un surdosage.
- Des hémorragies liées à une lésion préexistante pouvant saigner.
- Des hémorragies dues à des facteurs intrinsèques du patient, tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'insuffisance hépatique ou l'insuffisance rénale grave, l'alimentation appauvrie en vitamine K.¹⁵

Les surdosages constituent une situation fréquente, ils sont asymptomatiques dans 15 à 30% des cas.⁹ En cas de surdosage ou d'hémorragie bénigne, la prise en charge ambulatoire est à privilégier et il est recommandé de suivre les mesures correctives suivantes :

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible = 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible \geq 3 (fenêtre entre 2,5 et 3,5 ou 3 et 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 par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) GRADE A 	<ul style="list-style-type: none"> • Saut d'une prise • Avis d'un spécialiste est recommandé pour un éventuel traitement par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR \geq 10	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) GRADE A 	<ul style="list-style-type: none"> • Avis d'un spécialiste sans délai ou hospitalisation

Tableau 7 : Mesures correctives recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.³²

Dans tous les cas, la cause du surdosage devra être recherchée et prise en compte. L'INR sera alors de nouveau contrôlé le lendemain et s'il est encore supérieur à la zone thérapeutique, les mesures correctives ci-dessus demeurent valables et doivent être reconduites.

En cas d'hémorragie grave nécessitant une prise en charge hospitalière ou INR supérieur à 9, un antidote doit être administré c'est-à-dire de la vitamine K per os (10 mg) ou en intraveineuse (1mg en IV lente) voire un concentré de complexe prothrombinique en intraveineuse ou aussi appelé PPBS (KASKADIL®, OCTAPLEX®) voire une transfusion (plasma frais congelé PFC) si le CCP est indisponible.¹⁰ Il est à noter que cette dernière solution engendre un risque accru de thrombose et rend impossible l'équilibration du traitement AVK pendant plusieurs jours. Le but de ces actions est de restaurer très rapidement une hémostase normale c'est-à-dire obtenir un INR < 1,5. (cf figure 8).

La cause du saignement doit systématiquement être recherchée. Le traitement AVK sera repris dans un délai qui sera fonction à la fois du risque de récurrence hémorragique et de l'indication initiale. Un traitement par héparine non fractionnée (HNF) ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative sera administré jusqu'à l'équilibre.³²

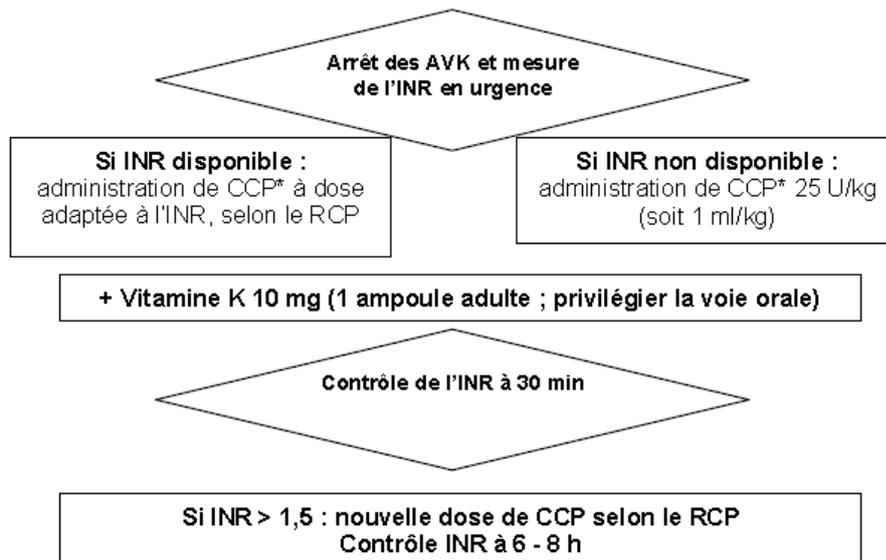


Figure 8: Schéma de prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (objectif : INR<1,5).

Les AVK sont responsables d'autres effets indésirables, tels que :

- Des manifestations immunoallergiques avec les indanediones (Fluidione, PREVISCAN®). Elles sont non dose-dépendantes, rares (0,2 à 2%) mais parfois létales. Différents symptômes peuvent apparaître : asthénie, éruptions cutanées, fièvre, leucopénie ou aplasie médullaire, néphrite tubulo-interstitielle avec anurie, myocardite et rares cas d'hépatite.¹⁰ Ces réactions sont réversibles à l'arrêt du traitement mais contre-indiquent la réintroduction de cette famille chimique.
- Des diarrhées.
- Des gastralgies, nausées, vomissements, urticaire, alopecie, nécroses cutanées localisées (comme des ulcérations buccales sous acénocoumarol, SINTROM® et MINISINTROM®) propres à la classe des coumariniques. Ces réactions sont réversibles à l'arrêt du traitement mais contre-indiquent la réintroduction de cette famille chimique.
- Des nécroses cutanées survenant entre le 3^{ème} et le 8^{ème} jour, par thromboses capillaires, exceptionnelles, causées par de microthrombi dus à une résistance génétique (déficit congénital en protéine C) ou à un déficit en protéine S ou qui pourraient être provoqués par un état d'hypercoagulation paradoxale dû à la diminution rapide du taux de protéine C en début de traitement.¹³ L'administration

d'anticoagulant par voie parentérale en début de traitement vise à prévenir la chute brutale de la concentration en protéine C.

6 Les interactions médicamenteuses

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont nombreux. La possibilité d'une interaction médicamenteuse doit être une préoccupation constante du prescripteur, du pharmacien et du patient. Il convient d'effectuer un contrôle de l'INR dès lors qu'un traitement sera nouvellement instauré, modifié ou supprimé.¹² Il sera effectué 3 à 4 jours après chaque modification puis tous les 4 à 8 jours jusqu'à stabilisation de l'INR.² L'automédication est une conduite qui doit être proscrite.¹¹

On distingue deux grands types d'interactions médicamenteuses:

- Les interactions pharmacodynamiques : il s'agit d'addition d'effets de médicaments ou à l'inverse d'un antagonisme pharmacologique.
- Les interactions pharmacocinétiques : Elles engendrent la modification de la concentration sanguine du médicament suite à leur action au niveau d'une étape de la pharmacocinétique du médicament. Les interactions les plus dangereuses sont celles qui modifient la liaison de l'AVK avec les protéines plasmatiques augmentant brusquement sa fraction libre, pharmacologiquement active.³³

Les anticoagulants antivitamines K sont des médicaments à marge thérapeutique étroite c'est-à-dire que la différence entre la concentration minimale efficace (seuil à atteindre pour que le traitement soit efficace) et la concentration minimale toxique (seuil au-delà duquel apparaît les signes de surdosage) est relativement faible. Donc, de ce fait, l'écart entre le risque de thrombose lors du sous dosage et le risque d'hémorragie lors du surdosage est faible.³⁴ Ces médicaments sont alors d'autant plus sensibles à l'action d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques.

Il est important de noter que pour certains médicaments, plusieurs mécanismes sont à l'origine de l'interaction. Dès lors qu'il existe une interaction médicamenteuse avec l'AVK, il est en premier lieu recommandé de chercher une alternative thérapeutique sans risque. Si elle n'est pas possible, il conviendra d'augmenter la fréquence de surveillance biologique de l'AVK en raison du degré imprévisible de la réponse du patient à l'interaction.¹³

6.1 Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

6.1.1 Les interactions pharmacodynamiques contre-indiquées

L'acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires et aux doses antalgiques ou antipyrétiques en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal et les AINS pyrazolés sont contre-indiqués car ils augmentent le risque hémorragique des AVK par addition d'effets.¹² (cf. 8 Les contre-indications)

6.1.2 Les interactions pharmacodynamiques déconseillées

L'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques et antipyrétiques ($\geq 500\text{mg}$ par prise et/ou $< 3\text{g}$ par jour), en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-intestinal, majore le risque hémorragique par addition d'effet. Il en est de même, concernant l'acide acétylsalicylique aux doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg) avec antécédent d'ulcère gastro-intestinal. Il sera nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR.¹²

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, autres que les pyrazolés, est déconseillée car ces médicaments peuvent engendrer des saignements par agressions de la muqueuse gastro-intestinale. Une surveillance clinique et biologique s'impose si l'association ne peut être évitée.¹²

6.1.3 Les interactions pharmacodynamiques nécessitant des précautions d'emploi

Le paracétamol, via un de ces métabolites, inhibe l'époxyde réductase, enzyme permettant de régénérer la vitamine K.¹⁵ De ce fait, des précautions devront être prises, c'est-à-dire, un contrôle plus fréquent de l'INR et une adaptation éventuelle de la posologie des AVK pendant et après le traitement antalgique, dès lors que le paracétamol sera utilisé aux doses maximales soit 4g par jour durant plus de 4 jours.¹²

La paraffine, quant à elle, limite l'absorption des vitamines liposolubles comme la vitamine K ce qui a pour conséquence d'augmenter l'effet anticoagulant des médicaments AVK. De plus, ces derniers étant eux aussi liposolubles, leur absorption est également diminuée. S'ajoute à cela, le fait que la paraffine, comme tous les laxatifs, accélère le transit intestinal et va donc perturber l'absorption des AVK. Dans la pratique, ce sont les laxatifs de lest, en première intention, ou osmotique en alternance qui seront utilisés car ils présentent un meilleur bénéfice/risque pour le patient sous AVK.³⁵

Les androgènes augmentent l'effet anticoagulant des AVK selon un mécanisme agissant par modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation. Le contrôle de l'INR devra être plus fréquent et la posologie éventuellement adaptée pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt.¹² Le danazol DANATROL® (androgène antigonadotrope), a un effet direct sur la coagulation et/ou sur les systèmes fibrinolytiques augmentant également le risque hémorragique des AVK.²⁴

Les glucocorticoïdes par voie générale ou rectale (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) utilisés à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours augmentent le risque hémorragique des AVK. En effet, la corticothérapie impacte le métabolisme de l'anticoagulant oral et celui des facteurs de la coagulation. De plus, ils engendrent une fragilité vasculaire ainsi qu'un risque de saignement de la muqueuse digestive. Si l'association AVK/glucocorticoïdes est justifiée, un contrôle de l'INR sera réalisé au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt. Concernant la méthyprednisolone MEDROL®(en bolus de 0,5 à 1 g), elle aussi augmente l'effet des AVK et le risque hémorragique. Une surveillance de l'INR sera effectuée 2 à 4 jours après le bolus ou en présence de tout signe hémorragique.¹²

Les héparines de bas poids moléculaire HBPM ou apparentés et les héparines non fractionnées HNF (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) augmentent le risque hémorragique car comme les AVK ce sont des anticoagulants, utilisées, elles, par voie parentérale. La surveillance sera accrue lors du relais héparines-AVK.¹²

Les hormones thyroïdiennes (lévothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol) accroissent l'effet des AVK par augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique. Une adaptation posologique pourra être envisagée lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage en hormones thyroïdiennes. Le contrôle de l'INR sera alors plus fréquent. Cela n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.²⁴

Les antibiotiques de la classe des céphalosporines de 2ème et 3ème génération (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone) interfèrent avec l'hémostase au niveau du cycle de la vitamine K.¹³ La posologie de l'AVK sera éventuellement adaptée pendant le traitement anti-infectieux et après son arrêt.¹²

6.1.4 Les interactions pharmacodynamiques à prendre en compte

Les antiagrégants plaquettaires, l'acide salicylique aux doses antiagrégantes en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal, le fondadarinux ARIXTRA®, les thrombolytiques majorent le risque hémorragique des AVK par action synergique.¹²

La vitamine K agit par antagonisme de compétition par les AVK. Son apport exogène doit être surveillé et pris en compte.

6.2 Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

Les interactions médicamenteuses n'auront de conséquences cliniques (risque d'hémorragie ou risque de thrombose) que si elles engendrent une modification des concentrations libres plasmatiques de l'AVK. C'est le cas de tous les médicaments qui modifient la clairance intrinsèque des AVK : soit qu'ils l'augmentent par un effet inducteur enzymatique, soit qu'ils la diminuent par un effet inhibiteur enzymatique du métabolisme des AVK.

6.2.1 Les interactions pharmacocinétiques par induction enzymatique (risque thrombo-embolique)

L'impact de cette induction dépendra de l'importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale de l'AVK et des concentrations du ou des inducteur(s). Attention, l'effet des inducteurs enzymatiques peut être lent à se manifester (2 à 3 semaines) et persister quelques semaines après l'arrêt du médicament.³⁶

6.2.1.1 Interactions médicamenteuses contre-indiquées

Le millepertuis est contre-indiqué avec les traitements anticoagulants AVK car il en diminue la concentration plasmatique par induction du 450CYP3A4.¹² (cf. 8 Les contre-indications)

6.2.1.2 Interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi

Interaction par augmentation du métabolisme hépatique (inducteur du CYP 450)= Risque thrombo-embolique ²⁴	Précautions d'emploi ²⁴
<ul style="list-style-type: none">▪ Anticonvulsivants (carbamazepine, primidone inducteurs du 2C9, 3A4 et phénobarbital, phénytoïne fosphénytoïne inducteurs du 2C9, 2C19, 3A4)▪ Aprépitant EMEND®	<ul style="list-style-type: none">– Réaliser un contrôle plus fréquent de l'INR.– Adapter éventuellement la posologie de l'AVK lors de ces co-prescriptions

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunosuppresseurs (Azathioprine, 6-mercaptopurine) ▪ Bosetan TRACLEER® (2C9,3A4) ▪ Antirétroviraux : Efavirenz, névirapine (3A4) ▪ Griseofulvine ▪ Rifampicine (2C9, 2C19,3A4) 	<p>et 8 jours après leur arrêt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aminogluthétimide (décrit pour la warfarine et l'acénocoumarol). 	<ul style="list-style-type: none"> – Réaliser un contrôle plus fréquent de l'INR. – Adapter éventuellement la posologie de l'AVK lors de ces co-prescriptions et 2 semaine après leur arrêt.

6.2.1.3 Interactions médicamenteuses à prendre en compte

L'alcool est un inducteur en enzymatique de l'isoenzyme 3A4 du CYP450 (Cf. ANNEXE 3). Il augmente donc le métabolisme des AVK lors d'alcoolisme chronique avec pour conséquence une diminution de l'action anticoagulante des AVK. Par contre, en cas d'intoxication aiguë, l'effet anticoagulant est augmenté.¹²

6.2.2 Les interactions pharmacocinétiques par inhibition enzymatique (risque hémorragique)

L'impact de ces interactions va dépendre de l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale de l'AVK et des concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité enzymatique retournera progressivement à la normale (environ après 4 demi-vies).³⁶

6.2.2.1 Interactions médicamenteuses contre-indiquées

Le miconazole DAKTARIN® est contre-indiqué avec les traitements anticoagulants AVK car il va augmenter la concentration plasmatique de l'AVK par inhibition du CYP450 et engendrer de ce fait un risque hémorragique.¹² Ces hémorragies sont imprévisibles et peuvent être graves (cf. 8 Les contre-indications)

6.2.2.2 Interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi

Les médicaments suivants associés aux AVK vont diminuer leur métabolisme hépatique et donc augmenter le risque hémorragique :

- La cimétidine TAGAMET® (à dose > 800 mg par jour) inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du CYP450 (Cf. ANNEXE 3)
- Les nitro-5-imidazolés par voie générale (métronidazole (450CYP2C9), ornidazole, secnidazole, tinidazole)
- L'amiodarone CORDARONE® est un inhibiteur majeur des isoenzymes 2C9 et 3A4 du CYP450.
- L'allopurinol ZYLORIC®.
- Le disulfirame ESPERAL®.
- La propafénone RYTHMOL®.¹²

Par conséquent, lors de co-prescription des AVK avec ces médicaments, le contrôle de l'INR sera plus fréquent et la posologie de l'anticoagulant adaptée si nécessaire durant le traitement et 8 jours après leur arrêt.

Ces interactions au niveau du métabolisme des AVK peuvent s'avérer stéréo-sélectives ou non. C'est-à-dire que l'inhibition enzymatique affecte soit l'énantiomère S soit R ou les 2. Ainsi, par exemple, phénylbutazone, sulfinpyrazone, métronidazole, et trimethoprim sulfaméthoxazole altèrent le métabolisme de la S-warfarine potentialisant de façon importante l'effet de l'AVK car l'énantiomère S est le plus actif. En revanche, les médicaments tels que la cimétidine et l'oméprazole, inhibent le métabolisme de l'isomère R ce qui impacte que modérément l'effet anticoagulant.¹³

6.2.3 Interaction par déplacement de la liaison des AVK à l'albumine plasmatique (risque hémorragique)

Les médicaments, comme les AVK qui ont un nombre restreint de sites de fixation sur l'albumine, vont rentrer en compétition avec d'autres médicaments utilisant les mêmes sites. Les modifications du taux d'albumine ainsi que les phénomènes de compétition peuvent avoir de fortes conséquences car cette compétition va provoquer une augmentation de la fraction libre active des AVK et donc une distribution tissulaire plus importante avec potentialisation de leur effet entraînant un risque hémorragique.³⁴

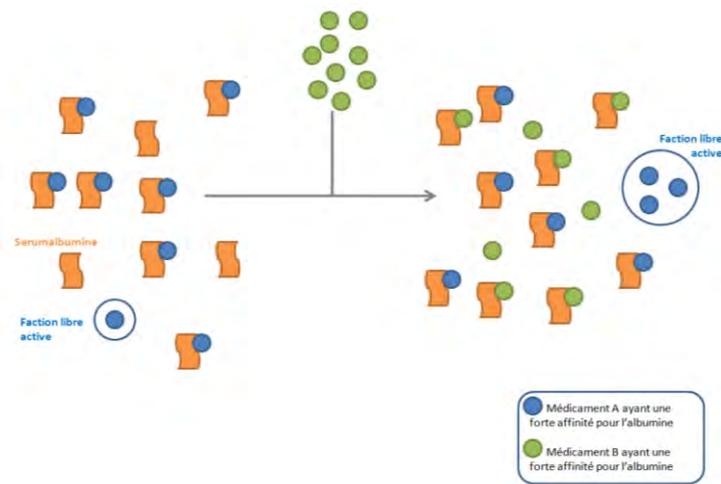


Figure 9 : Compétition de deux médicaments lors de la fixation aux protéines plasmatiques.³⁴

Parmi les médicaments à forte affinité pour les protéines du plasma, en plus des AVK qui ont un pourcentage de fixation de 97%, on peut trouver :

- Les fibrates : fénofibrate (LIPANTHYL® : 99% de fixation), ciprofibrate (LIPANOR® : 97% de fixation).
- Les sulfamides hypoglycémiantes : glicazide (DIAMIRON® : 95% de fixation), dlibenclamide (DAONIL® : 99% de fixation), glimépiride (AMAREL® : 99% de fixation).
- Le valproate de sodium (DEPAKINE®, DEPAKOTE®, MICROPARKINE® : 99% de fixation).
- Des AINS : aspirine (90% de fixation), naproxène (APRANAX® : 99% de fixation), indométacine (INDOCID® : 90% de fixation).³⁴
- Le sulfaméthoxazole, sulfaméthizol.
- Les androgènes par voie orale.

L'association des AVK avec ces médicaments est donc déconseillée à moins de bien tenir compte de leur potentialisation réciproque. L'INR sera alors effectué plus régulièrement et la posologie de l'AVK sera adaptée si nécessaire.¹²

6.2.4 Interaction par diminution de l'absorption intestinale (risque de thrombose)

En diminuant l'absorption intestinale des AVK ces médicaments vont réduire leur biodisponibilité et donc entraîner un risque de thrombose. Ces interactions médicamenteuses doivent faire l'objet de précautions d'emploi :

- Les laxatifs et l'orlistat XENICAL® (inhibiteur des lipases gastro-intestinales) diminuent la résorption intestinale des AVK lorsqu'ils sont pris conjointement.³⁴ Le contrôle de l'INR sera alors renforcé et la posologie de l'AVK adaptée si besoin.
- La colestyramine QUESTRAN® et le sucralfate KEAL®, co-prescrits avec les AVK vont adsorber l'anticoagulant. Il faudra donc espacer ces prises d'au minimum 2 heures.¹²

6.2.5 Interactions médicamenteuses de mécanisme mal connu ²⁴

L'association du 5-fluoro-uracile et par extrapolation du tégafur et de la capecitabine est déconseillée en raison de l'augmentation importante de l'effet de l'anticoagulant oral et donc du risque hémorragique. Si elle ne peut être évitée, le contrôle de l'INR sera plus fréquent et la posologie de l'AVK sera ajustée, si nécessaire, pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt. Le traitement par anticoagulant est fréquent lors de pathologies tumorales à cause du risque de thrombose inhérent à ces affections. Il oblige à une surveillance accrue de l'INR du fait de la menace d'interaction des AVK avec la chimiothérapie mais aussi en raison de la grande variabilité de la coagulabilité intra-individuelle de ces patients.¹² Une alternative consiste à instaurer un traitement prolongé par héparine.²

Parmi les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi, on trouve :

Interactions par augmentation de l'effet des AVK : Risque hémorragique	Interactions par diminution de l'effet des AVK : Risque thrombo-embolique
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) ▪ Benzobromarone ▪ Cisapride ▪ Colchicine ▪ Cyclines ▪ Econazole, fluconazole, iatroconazole, voriconazole ▪ Fluoroquinolones (ofloxacin, péfloxacin, enoxacin, ioméfloxacine, moxifloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine) ▪ Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine) ▪ Macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine, troléandomycine) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ritonavir

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pentoxifylline ▪ Proguanil ▪ Tamoxifene ▪ Tibolone ▪ Viloxazine ▪ Vitamine E (alfa tocophérol) ≥ 500mg/j 	
<p>Précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réaliser un contrôle plus fréquent de l'INR. - Adapter éventuellement la posologie de l'AVK lors de ces co-prescriptions et après leur arrêt. 	

La prudence est également de mise lorsqu'on utilise, en concomitance avec les AVK, des préparations à base de plantes. Il existe peu d'études évaluant le risque d'interactions métaboliques ou pharmacologiques mais certaines plantes interagissent avec les AVK parce qu'elles renferment des dérivés chimiques qui potentialisent l'effet anticoagulant tels que des coumarines ou des dérivés salicylés. (Cf. ANNEXE 4). Dans ces cas, il est préférable de contrôler l'INR pendant et à l'arrêt de la prise de préparations à base de plantes.¹⁴

6.2.6 Le cas particulier des antibiotiques

Le déséquilibre de l'INR par l'association antibiotiques/AVK cumule à la fois une interaction d'ordre pharmacocinétique mais également une interaction d'ordre pharmacodynamique. En effet, certains antibiotiques agissent comme inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 provoquant la diminution de la métabolisation des AVK et par conséquent l'augmentation de leur concentration plasmatique avec un risque hémorragique accru.³⁵ Parallèlement à cela, l'augmentation des effets antivitamines K pourrait également être provoquée par l'action des antibiotiques sur la flore intestinale du patient. En effet, la destruction de bactéries productrices de vitamine K serait susceptible d'augmenter l'action des AVK. Sans compter le contexte infectieux ou inflammatoire, l'âge et l'état général du patient qui apparaissent comme des facteurs de risque supplémentaires. On constate que certaines classes sont plus impliquées comme des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et certaines céphalosporines.¹² Dans ces co-prescriptions, une surveillance renforcée de l'INR s'impose et la posologie du traitement anticoagulant devra être ajustée si nécessaire.

7 Les mises en gardes et précautions d'emploi

7.1 Les mises en garde liées à la présence d'autres pathologies

Comme vu précédemment dans l'instauration du traitement, il convient au médecin de bien évaluer le rapport bénéfice/risque de manière individuelle lors du début du traitement par le patient et dès lors que la question de continuer se pose. Si l'efficacité des AVK n'est plus à démontrer à l'échelle de la population, au niveau individuel il faut tenir compte des facteurs de risque hémorragique de chaque patient. De ce fait, il convient d'étudier les situations suivantes : ^{12,24}

Facteurs endogènes allongeant l'INR = Risque hémorragique	Facteurs endogènes diminuant l'INR = Risque thrombo-embolique
<ul style="list-style-type: none">▪ Lésions organiques pouvant saigner▪ Intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmique▪ Ulcère gastroduodéal récent ou en évolution▪ Varices oesophagiennes▪ HTA maligne avec une pression artérielle diastolique ≥ 120 mmHg▪ Insuffisance cardiaque▪ Accident vasculaire cérébral récent▪ Maladies hépatiques : hépatite infectieuse, jaunisse▪ Insuffisance hépatique▪ Insuffisance rénale avec une clairance à la créatinine > 20 ml/min et patient en hémodialyse▪ Anomalie préexistante de la coagulation▪ Cancer▪ Collagénose avec manifestations vasculaires▪ Dyscrasie▪ Hyperthermie▪ Hyperthyroïdie▪ Carence en vitamine K▪ Malnutrition▪ Diarrhée▪ Stéatorrhée	<ul style="list-style-type: none">▪ Hyperlipidémie▪ Hypothyroïdie▪ Œdème▪ Résistance héréditaire aux coumarines▪ Syndrome néphrotique

Il existe des patients qui nécessitent de faibles doses d'acide acétylsalicylique (75 à 100mg) du fait d'une pathologie artérielle confirmée. Cette co-prescription AVK-Aspirine requiert une analyse strictement individuelle des risques thrombo-emboliques et hémorragiques.²⁴

Il convient d'attirer l'attention sur le fait que les spécialités d'AVK contiennent du lactose comme excipient. Elles sont donc déconseillées pour les patients intolérants au galactose, ayant un déficit en lactase de Lapp ou ayant un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose. Le PREVISCAN® contient de l'amidon de blé et potentiellement du gluten mais à l'état de trace, il peut donc être prescrit à des patients atteints d'une maladie coeliaque.²⁵

En cas de déficit congénital connu en protéine S ou C, l'administration d'AVK doit toujours se faire sous couvert d'une héparinothérapie pour couvrir le risque d'hypercoagulabilité. Si le déficit en protéine C est important, c'est-à-dire inférieur à 20%, une perfusion de concentré de protéine C sera nécessaire.¹²

7.2 Les mises en garde liées à l'alimentation et aux loisirs

Dans quelques cas de consommation inhabituelle, les aliments riches en vitamine K peuvent entraîner une diminution de l'efficacité des AVK, notamment avec l'acénocoumarol, SINTROM® à courte demi-vie. En effet, cet apport alimentaire de vitamine K vient alimenter la réaction d'activation par carboxylation des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K.³⁵ Par conséquent, l'effet thérapeutique des AVK est diminué et l'INR abaissé.

Parmi les principales sources alimentaires de vitamine K, on retrouve les légumes verts et les huiles végétales.

Aliments riches en vitamine K³⁷		
Teneur très élevée en vitamine K (100 à 1000 µg pour 100g)	Teneur élevée en vitamine K (1 à 100 µg pour 100g)	Teneur moyenne en vitamine K (0,1 à 1 µg pour 100g)
<ul style="list-style-type: none"> • huile de soja • Brocoli, chou vert, choux de Bruxelles, choucroute • Laitue, cresson, endive, chicorée • Persil, basilic, ciboulette, thym, pissenlit • Epinard • Nato (soja fermenté) • Fromage frais fermenté (selon la souche bactérienne) 	<ul style="list-style-type: none"> • Huile de colza, huile d'olive, margarine, huile de noix • Chou rouge, chou-fleur, céleri • Concombre • Poireau, asperge • Haricot vert, fève, pois • Carotte, artichaut • Pomme de terre • Pruneau, kiwi, rhubarbe • Poulet avec peau, foie et abats 	<ul style="list-style-type: none"> • Huile de maïs, palme, tournesol • Crème, beurre, fromage • Orge, avoine, son de blé • Pain complet • Pomme, pêche, prune, myrtille, fraise, tomate, • Datte, figue, raisin • Courgette

Aucun aliment n'est bien entendu interdit pour le patient, il s'agit juste de les consommer sans excès et de les répartir régulièrement afin de ne pas perturber l'efficacité du traitement. Ce n'est que lorsque le traitement est chroniquement mal équilibré qu'il sera nécessaire de faire une enquête alimentaire afin d'éviter les écarts de consommation excessive d'aliments riche en vitamine K.¹¹ Par exemple, le patient peut réaliser un journal alimentaire sur une ou plusieurs semaines pour identifier les éventuelles fluctuations d'apport en vitamine K.

Il est à noter que le jeûne augmente l'effet anticoagulant.

Quant à l'activité physique, il conviendra, afin de minimiser les risques hémorragiques, d'éviter tous les sports ou travaux pouvant conduire à une coupure ou à des hématomes tels que les sports de combat, le jardinage, le bricolage, etc, ou pouvant provoquer des chutes comme le ski, le vélo...ou encore provoquant un pic de tension : musculation, tennis, etc.² Ceci étant, la pratique d'une activité physique est bénéfique pour la santé et s'il en va de la qualité de vie du patient, le professionnel de santé se devra de l'accompagner dans ses choix sportifs.

Pour les patients partant en voyage, des recommandations particulières sont à prendre concernant le PREVISCAN® (Fluindione) qui n'est commercialisé qu'en France. Donc pour tout départ à l'étranger, le patient devra emporter la quantité nécessaire de médicament pour poursuivre son traitement, en connaître le nom et la dénomination commune internationale en cas de besoin. Quelque soit l'AVK, le patient doit consulter son médecin traitant et contrôler son INR avant le départ.³⁸ Rappelons que les injections vaccinales doivent être effectuées en sous-cutané et que le port d'une contention veineuse est indispensable même lors d'un voyage de courte durée. Si le départ est prévu dans un pays ayant un décalage horaire important, c'est-à-dire si l'on dépasse la limite des 8h tolérées pour la prise d'AVK, il est conseillé au patient, pour améliorer sa qualité de vie et minimiser les risques d'oubli, de décaler sa prise d'AVK. Par exemple, pour un voyage à Sydney, le patient qui prend son médicament à 20h, heure française, cela signifie une prise à 6h du matin heure de Sydney. Dans ce cas là, on conseillera au patient de décaler la prise d'AVK de la veille du départ à 22h, heure française, ce qui fera une prise suivante à 8h du matin, heure australienne. Pour une meilleure observance, on préconisera au patient de mettre un rappel de prise via une alarme.³⁹

7.3 Le cas particulier de la grossesse et de l'allaitement

Comme nous l'avons vu précédemment, les AVK franchissent la barrière placentaire et peuvent donc favoriser des complications hémorragiques chez le fœtus. Ils peuvent par ailleurs être tératogènes. Il a été décrit un syndrome malformatif dans l'espèce humaine, avec tous les médicaments antivitamines K, dans 4% à 7% des grossesses entre la 6^{ème} et la 9^{ème} semaine d'aménorrhée et une fœtopathie cérébrale survient dans 1 à 2% des cas au-delà de cette période.⁹ Au 3^{ème} trimestre, l'hypocoagulabilité excessive liée à un surdosage en AVK pourrait entraîner des morts fœtales in utero.¹¹ De plus, une perte embryonnaire ou fœtale a été rapportée tout au long de la durée de la grossesse.

De ce fait, les AVK ne seront utilisés chez la femme enceinte que lorsque l'héparine ne pourra pas être administrée ou qu'elle expose à un risque thrombo-embolique supérieur à celui des AVK. Dans tous les cas, le relais par héparine sera obligatoire à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.¹²

La prescription ou la poursuite d'un AVK chez une femme enceinte est toujours soumise à un avis spécialisé engageant le médecin traitant, le cardiologue et l'obstétricien. Cela est principalement le cas des femmes porteuses d'une prothèse valvulaire mécanique.¹¹

L'allaitement sera contre indiqué pour une patiente traitée par fluindione, PREVISCAN®. Par contre, il sera possible sous acénocoumarol, SINTROM® et MINI-SINTROM® ou sous warfarine, COUMADINE® car ces molécules passent en très faible quantité dans le lait maternel et aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les enfants allaités. Un apport de vitamine K aux doses habituelles sera effectué si l'allaitement est exclusif.¹²

Une contraception est recommandée chez les femmes en âge de procréer. Cependant les dispositifs intra-utérins sont contre-indiqués du fait du risque hémorragique.¹¹ Il en est de même pour la contraception oestroprogestative (pilule, patch ou anneau) qui constitue un facteur favorisant de thrombose. On préconisera alors une contraception orale progestative.

8 Les contre-indications

De manière générale, l'administration des AVK est contre-indiquée dès lors que les risques hémorragiques sont plus importants que les bénéfices cliniques escomptés. Les AVK sont contre-indiqués dans les circonstances suivantes : ^{11,12,14,24}

- Hypersensibilité connue aux dérivés de l'indanedione ou aux dérivés coumariniques.
- Insuffisance hépatique sévère : Elle entraîne un déficit de synthèse de tous les facteurs de la coagulation normalement produits par le foie. Le risque hémorragique est donc déjà élevé.
- Allaitement pour la classe des indanediones.
- Intolérance au gluten pour le PREVISCAN®.
- Ponctions lombaires et autres interventions thérapeutiques invasives ou techniques de diagnostic pouvant être associées à un risque hémorragique non maîtrisable. Concernant la ponction lombaire, elle devra être différée dans la mesure du possible du fait du risque de saignement intrarachidien. Quant aux injections intramusculaires, elles sont à éviter car elles peuvent provoquer des hématomes. Dans le cas où la voie IM devrait être utilisée, il convient d'effectuer l'injection dans le bras car il est plus facile d'y exercer une compression manuelle.
- En association avec les médicaments suivants :
 - Acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour)
 - Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques avec antécédents d'ulcère gastro-duodénal (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)

Dans ces deux cas, il y a une majoration du risque hémorragique par addition d'effets.

- DAKTARIN® (miconazole) utilisé par voie générale ou en gel buccal.

Des hémorragies imprévisibles graves peuvent survenir du fait de son action inhibitrice sur l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (Cf. ANNEXE 3). En effet, le miconazole, utilisé par voie générale ou en gel buccal va diminuer le métabolisme hépatique des AVK et donc en augmenter la concentration plasmatique, exposant le patient à un risque hémorragique, imprévisible et partiellement grave.

- AINS pyrazolés : BUTAZOLIDINE® (phénylbutazone)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentent le risque hémorragique des AVK par agression de la muqueuse gastroduodénale et par déplacement de la liaison des AVK à l'albumine plasmatique.

- Millepertuis.

Du fait de son effet inducteur enzymatique sur l'isoenzyme 3A4 du CYP450, le millepertuis induit une diminution du taux plasmatique d'AVK (Cf. ANNEXE 3). Il en résulte un risque de baisse d'efficacité voire une inefficacité pouvant provoquer de graves accidents thromboemboliques. En cas d'association imprévue, il convient de ne pas stopper brutalement le traitement par millepertuis mais d'effectuer un dosage de l'INR avant et après l'arrêt.

9 La conduite à tenir en cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs

Lors de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, il convient de discuter du risque thrombotique du patient face au risque hémorragique de l'acte pour choisir la meilleure attitude à adopter : le suivi rapproché de l'INR et l'adaptation des doses d'AVK ou l'interruption des AVK avec relais par héparine.

9.1 Cas de poursuite de traitement AVK avec suivi de l'INR rapproché

En effet, le traitement par AVK pourra être maintenu pour des actes médicaux ou chirurgicaux responsables de saignement peu fréquents, de faible intensité et facilement contrôlables. C'est le cas de la chirurgie cutanée, de la chirurgie de la cataracte, des actes de rhumatologie de faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie buccodentaire et certains actes d'endoscopie digestive.¹² Les conditions requises pour pouvoir effectuer ces actes seront :

- Un INR compris dans la zone thérapeutique contrôlé avant le geste.
- L'absence de risque médical associé (co-prescription ou comorbidité).³²

9.2 Cas de l'interruption du traitement par AVK pour un acte programmé

Dans le cas d'un arrêt des AVK préopératoire, deux cas sont envisageables : soit le patient a un risque modéré de thrombose et aucun relais par héparine n'est proposé soit le risque est élevé et il est nécessaire d'effectuer un relais par héparine à dose curative.

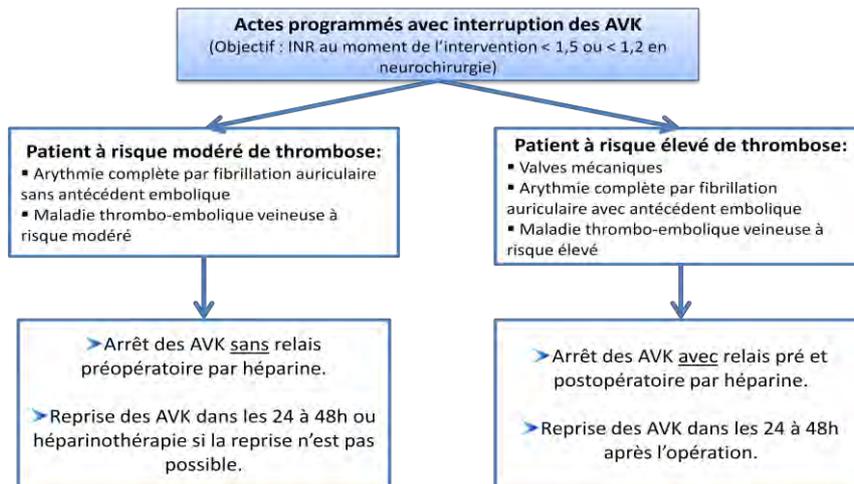


Figure 10 : Actes de chirurgie programmés avec interruption des AVK : Cas du relais préopératoire par héparine ou non en fonction du risque thrombotique du patient.³²

En pratique le relais préopératoire par héparine suit le schéma suivant:

- Entre J-10 et J-7 avant l'intervention : Contrôle de l'INR qui doit être dans la zone thérapeutique. Si ce n'est pas le cas l'équipe médico-chirurgicale adaptera la méthode de relais.
- Entre J-5 et J-4 : arrêt des AVK.
- À J-3 : début de l'héparinothérapie à dose curative :
 - Soit 48h après la dernière prise de fuindione ou de warfarine
 - Soit 24H après la dernière prise d'acénocoumarol.

Le traitement à dose curative d'héparine peut se faire avec de l'HNF à la seringue électrique ou en sous-cutanée à raison de 2 à 3 injections par jour soit par de l'HBPM en sous-cutanée en 2 injections par jour.³²

- À J-1 : Arrêt de l'héparine :
 - Le matin pour l'HBPM donc 24 h avant l'intervention.
 - Le soir pour l'HNF en sous-cutanée donc 8 à 12h avant l'intervention.
 - 4 à 6h avant l'intervention pour l'HNF à la seringue électrique.

Hospitalisation et contrôle de l'INR qui doit être inférieur à 1,5. Dans le cas contraire, il sera administré au patient 5mg de vitamine K per os.

- À J0 : Contrôle de l'INR avec pour objectif : INR<1,5 ou <1,2 si neurochirurgie.

Intervention chirurgicale le matin.

Héparinothérapie à dose curative postopératoire à débiter 6 à 48h après l'intervention.

- Entre J+1 et J+2 : Reprise du traitement par AVK soit 24 à 48h après l'opération sous couvert d'une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2 (cas d'un INR cible à 2,5).

Le relais héparine-AVK doit être le plus court possible de manière à limiter le risque d'effets indésirables hémorragiques par accumulation d'effet.

9.3 Cas de l'intervention urgente avec risque hémorragique

Il existe un délai quand on administre de la vitamine K pour que le seuil hémostatique soit atteint c'est-à-dire pour que l'INR soit inférieur à 1,5. On définit un acte urgent lorsqu'il est impossible d'attendre ce délai pour réaliser l'intervention.

Dans ce cas, il est recommandé d'administrer des CCP selon le RCP parallèlement au 5mg de vitamine K.³² Le contrôle de l'INR sera effectué dans les 30 minutes suivant cette administration et avant l'acte chirurgical. Si l'INR n'est pas satisfaisant, une dose complémentaire de CCP sera nécessaire. Après l'intervention, l'INR devra être contrôlé dans les 6 à 8h et la prise en charge postopératoire sera équivalente à celle d'un acte programmé.

CHAPITRE 2 : LE CONSTAT SUR LA IATROGENIE DES AVK ET LEUR CONSOMMATION.

1 Etat des lieux sur la consommation et la iatrogénie des AVK

1.1 Typologie des patients et consommation des AVK en France

L'âge moyen des patients traités par AVK est évalué à 72,5 ans et 51,7 % d'entre eux sont des hommes. On remarque qu'à partir de 65 ans, l'exposition aux AVK augmente de manière importante avec l'âge. En effet en 2011, 5,09 % des 65-74 ans, 11,22 % des 75-84 ans et 13,21 % des plus de 85 ans consommaient un AVK.⁴⁰ On estime que 13,3% des patients âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2011. Sachant que les plus de 65 ans sont des patients le plus souvent polymédiqués, le risque d'interactions médicamenteuses liées aux AVK est accru dans cette population. De ce fait, il faut être d'autant plus vigilant face aux risques hémorragiques liés aux AVK.

Concernant les molécules prescrites aux patients, la grande majorité, 81,4% des patients traités par AVK, prend du PREVISCAN®. (Cf. figure 12). Seuls 9,5% prennent de la COUMADINE® et 9,1% prennent du SINTROM ou du MINI SINTROM®. Précisons que le PREVISCAN® (fluindione) n'est commercialisé qu'en France.

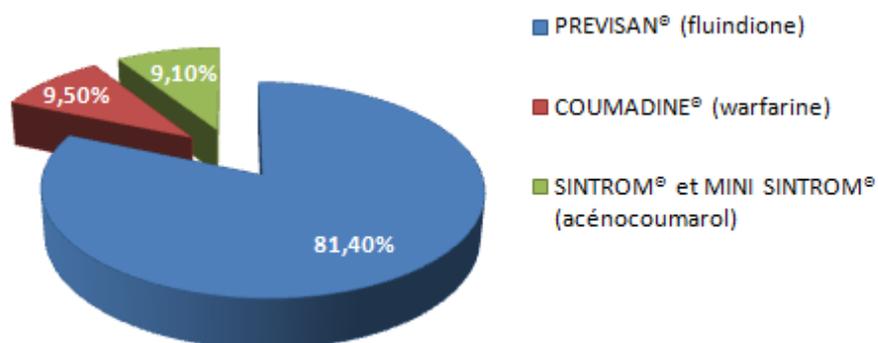


Figure 11 : Proportion des patients sous AVK en fonction de la molécule prescrite.⁴⁰

Prescrits depuis plus de 60 ans dans le traitement et la prévention des thromboses, les AVK ont largement prouvés leur efficacité.² Plus de deux tiers des indications concernent la cardiologie (valvulopathies, troubles du rythme, syndrome coronarien) et moins de 20% sont relatives à la pathologie veineuse thromboembolique.³³ En 2011, en France, on estimait à 1,1 million le nombre de patients traités par AVK soit en moyenne 40 patients par pharmacies. Depuis les 10 dernières années, la consommation d'anticoagulants oraux n'a cessé d'augmenter, passant de 7,6 millions en 2000 à 13,8 millions en 2010, quasiment le double.⁴⁰ Les prescriptions d'AVK sont largement dominées par le Previscan® avec près de 10 millions de boîtes délivrées par an, une spécificité française. La Coumadine®, quant à elle, a vu ses ventes doublées sur les cinq dernières années.⁴¹

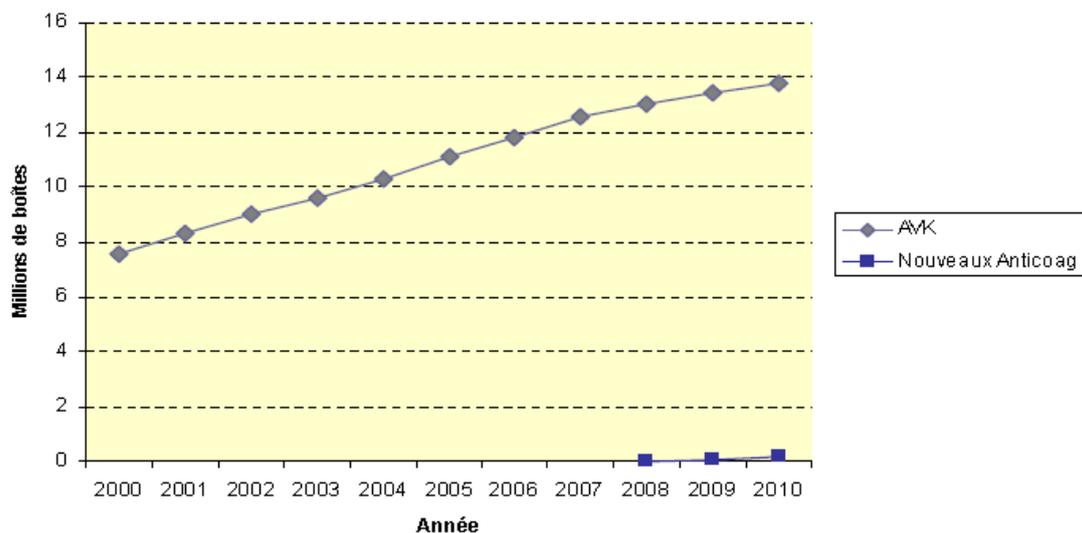


Figure 12 : Evolution des ventes d'anticoagulants oraux en France (AVK, dabigatran et rivaroxaban).⁴⁰

Ces chiffres sont encore amenés à augmenter du fait du vieillissement de la population française et de la grande fréquence des troubles du rythme cardiaque chez le sujet âgé. En effet, d'après l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), la proportion des personnes de 60 ans ou plus continue d'augmenter et atteint près de 23 % de la population. Ce sont surtout les personnes âgées de 75 ans et plus, qui sont de plus en plus nombreuses : en vingt ans leur nombre a augmenté de plus de 1,7 million, soit une hausse de 45 %.⁴² Selon les projections de population,⁴³ en 2050, près d'un habitant sur trois aura plus de 60 ans, contre un sur cinq en 2005.⁴³

Cependant, parallèlement à la prescription des AVK, nous voyons apparaître depuis quelques années des nouveaux anticoagulants oraux (NACO). Bien qu'en 2010, la consommation de

ces derniers représentait qu'une faible part par rapport aux AVK, en décembre 2013, l'assurance maladie avançait une étude montrant la surprescription des NACO avec depuis octobre 2012, 48,3% des initiations de traitement anticoagulant qui se font avec des NACO soit 235 000 patients auxquels s'ajoutent les 100 000 patients passés des anticoagulants « classiques » aux NACO.⁴⁴

Les NACO ont vu le jour en 2009 dans une première indication, la prévention des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires chez les patients ayant eu une prothèse de hanche ou de genou. Il s'en est suivi, en juin 2012, l'indication dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ou atriale.² A ce jour, trois NACO sont commercialisés : le dabigatran (PRADAXA®), le rivaroxaban (XARELTO®) et l'apixaban (ELIQUIS®). Ils sont maintenant également indiqués dans la prévention et le traitement curatif de la thrombose veineuse profonde (TVP) et dans la prévention secondaire des embolies pulmonaires et des TVP.³⁵

Ils agissent en inhibant directement la thrombine ou facteur X activé, là où les AVK agissent indirectement en inhibant l'activation de la vitamine K nécessaire au processus de transformation des facteurs de la coagulation inactifs en facteurs activés. De ce fait, les NACO agissent plus rapidement que les AVK et ne nécessitent pas d'héparinothérapie en début de traitement.²

Si l'on compare ces nouvelles molécules aux AVK, il apparaît que les risques qu'ils soient hémorragiques lors de surdosage ou thrombo-emboliques lors de sous dosage sont similaires. Cependant, les NACO présentent certains avantages comme :

- Une marge thérapeutique large qui permet une posologie fixe par pathologie.
- Le non-recours à un test biologique pour adapter la posologie. C'est une moindre contrainte pour le patient.
- L'absence d'interaction alimentaire.³⁵

Par contre, ils ont l'inconvénient de ne pas bénéficier de recul d'utilisation, qui permet la connaissance des effets indésirables à long terme et la hiérarchisation des interactions médicamenteuses. Notons également que les indications sont restreintes et que le coût journalier du traitement est environ 30 fois supérieur à celui des AVK.³⁵ En ce qui concerne les contre-indications, il est à retenir que les NACO sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{\text{créatinine}} < 30\text{ml/min}$). Il convient d'évaluer systématiquement la clairance à la créatinine avant l'instauration du traitement.²

A ce jour, il n'y a pas de test de coagulation de routine pour suivre les patients traités, seuls des laboratoires d'analyses spécialisés possèdent des tests spécifiques. Il est important de souligner que contrairement aux AVK, les NACO ne disposent pas d'antidotes ou de traitements efficaces à administrer lors d'hémorragies graves liées à leur utilisation. En effet, les concentrés de complexes pro-thrombiniques, ou un facteur VII activé recombinant ne semblent que peu ou pas efficaces.⁴⁵

Actuellement, les NACO représentent 16 % du marché des anticoagulants en unités.⁴¹ Ils constituent une avancée importante dans la stratégie thérapeutique anti-thrombotique mais, il existe un risque certain de mésusage du fait de leur nouveauté et des différents dosages en fonction de la molécule utilisée et des indications en traitement curatif ou de prophylaxie. De plus, également associés comme tout anticoagulant à un risque hémorragique, des saignements ont été fréquemment rapportés au cours des essais cliniques pouvant conduire au décès, les NACO font l'objet d'une surveillance renforcée de la part de l'ANSM. En effet, ils sont soumis, au niveau national, à un suivi soutenu de pharmacovigilance et, au niveau européen, à un plan de gestion des risques (PGR), comme tous les nouveaux médicaments. Il s'agit de suivre principalement la survenue d'accidents hémorragiques et d'atteintes hépatiques.² Rappelons que le premier anti-thrombine, le ximelagatran a été retiré du marché en 2006 à cause de sa toxicité hépatique.² D'ailleurs des mises en garde sur les facteurs de risques hémorragiques en lien avec les nouveaux anticoagulants oraux ELIQUIS®, PRADAXA®, XARELTO® ont été transmises aux professionnels de santé, dans le courant de mois de septembre 2013, sous forme de lettre d'information et sous l'autorité de l'ANSM. (Cf ANNEXE 6)

1.2 La iatrogénie des AVK

La iatrogénie médicamenteuse est définie comme l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique lors de l'utilisation d'un médicament. Certaines pathologies iatrogènes sont inévitables car inhérentes à l'usage des médicaments dans les conditions normales d'emploi ou dues à une allergie inconnue auparavant. Mais dans la majorité des cas les risques iatrogéniques sont évitables car ils proviennent d'utilisations non conformes aux indications et recommandations:⁴⁶⁴⁷

- D'une erreur de prise du médicament (mauvais horaire, double dose, etc),

- De prescription hors AMM,
- D'interactions médicamenteuses.

La lutte contre la iatrogénie est le combat permanent et officiel depuis presque une vingtaine d'année. À partir de 1998, l'Afssaps s'est engagée dans un programme d'évaluation, de prévention et de gestion des risques iatrogènes médicamenteux évitables. Leur diminution était considérée comme prioritaire dans les recommandations de la conférence nationale de santé de juin 1998. Egalement en 2004, dans la loi n°2004-806 du 9 août relative à la politique de santé publique qui fixait des objectifs quantifiés pour réduire la fréquence de ces événements iatrogènes en ville et à l'hôpital.⁴⁷

Selon l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque), menée en 2007, le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables médicamenteux en France, est estimé à environ 144 000, représentant un taux d'incidence de 3,60%. Cela correspond en moyenne à environ 1,5 million de journées d'hospitalisation. Selon l'enquête ENEIS 2 (enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins dans les établissements de santé) de 2009, la durée moyenne d'une hospitalisation liée à un effet indésirable grave est de 8,7 jours avec une durée allant de 1 à 42 jours suivant les patients.⁴⁸ Malgré les recommandations existantes, les AVK représentent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récives thrombotiques). En 1998, ils figuraient à la première place dans les causes d'hospitalisation pour accident iatrogène avec 13% des hospitalisations soit environ 17 000 hospitalisations.³² L'étude EMIR sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux en 2007, montre que les AVK correspondent toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %). Les enquêtes ENEIS 1 et 2, quant à elles, présentaient que les anticoagulants, notamment les AVK, étaient responsables de 37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament.⁴⁰

L'incidence de la récive thrombotique qui symbolise l'échec au traitement, est de 5 à 10% des patients par an. Quant à l'incidence des hémorragies, elle est de 1,2 à 7% pour les hémorragies majeures et 2 à 24% pour les hémorragies mineures.^{49 50} Les hémorragies du système nerveux central sont les complications les plus graves du traitement anticoagulant, selon une enquête menée en 2000, avec les Services de Neurochirurgie française par l'Association des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, environ 8% des hémorragies du système nerveux central répertoriées concernaient des patients traités par AVK.⁵¹ L'étude

d'une population de patients hospitalisés pour hémorragie majeure démontre que le surdosage en AVK est prédictif de mortalité⁵² On estime le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK entre 5000 et 6000 chaque année.²⁷

2 Les causes de la iatrogénie des AVK

Au-delà de la faible marge thérapeutique des AVK et de ce fait des risques hémorragiques et thrombo-emboliques qu'ils entraînent, on peut identifier des facteurs associés « co-responsables » de cette iatrogénie.

2.1 L'observance thérapeutique et l'adhésion du patient

La loi du 4 mars 2002 énonce au titre de son article L.1111-4 que « toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre un traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables. Aucun acte médical ni aucun traitement ne peuvent être pratiqués sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment. » Le patient est donc en droit de ne pas se traiter. Selon le Health Belief Model (HBM) ou Modèle des croyances liées à la santé de Rosenstock⁵³, pour se soigner le patient doit :

- Etre persuadé qu'il est malade
- Savoir qu'il existe un traitement
- Etre sûr que le traitement est efficace
- Voir que les avantages du traitement sont supérieurs aux inconvénients du traitement.

Une fois le patient convaincu du bienfondé de son traitement, il faut pour que cette thérapeutique soit le plus efficace possible qu'il demeure observant. L'observance thérapeutique est la résultante de la concordance entre les comportements du patient et les recommandations médicales qui lui ont été faites. Elle concerne aussi bien le simple fait de venir aux consultations médicales que de prendre les médicaments conformément à la

prescription, de réaliser une auto-mesure ou des examens complémentaires, voire de modifier son mode de vie. Dans la plupart des traitements médicamenteux, l'observance des patients est mauvaise, en effet, en moyenne un patient sur deux ne suit pas correctement son traitement.⁵⁴ La non-observance touche le plus souvent les malades atteints de pathologies chroniques, asymptomatiques et dont le traitement, préventif plus que curatif, est relativement contraignant.⁵⁵ Cette non-observance du traitement chez le patient sous AVK est une cause d'instabilité de l'INR.⁵⁶ Elle a été identifiée comme une cause importante de rechutes et de réhospitalisations.⁵⁷ Si elle peut avoir de graves conséquences pour le patient, il ne faut pas négliger l'impact important qu'elle peut aussi avoir sur le plan pharmaco-économique. Dans l'union européenne, 194 500 personnes décèdent par an suite des erreurs de posologie et à la non observance des traitements prescrits. Le coût de la non-observance serait évalué à 125 milliards d'euros par an.⁵⁸

Dans un de ses rapports, l'Organisation Mondiale de la Santé déclare que «améliorer l'adhésion du patient à un traitement chronique devrait s'avérer plus bénéfique que n'importe quelle découverte biomédicale»⁵⁹ L'adhésion thérapeutique signifie qu'en plus d'être observant, le patient collabore à la proposition thérapeutique élaborée par le médecin.⁶⁰ Le malade est alors motivé par les recommandations médicales et devient réellement acteur de sa propre santé. Il est, en effet, convaincu du bien fondé des thérapeutiques tout en ayant estimé les contraintes et les inconvénients du traitement.⁶¹ Chez le patient traité par AVK, il apparaît que la variabilité de la qualité de l'anticoagulation dépend, pour une part non négligeable, d'une adhésion insuffisante aux recommandations de prise du médicament voire au suivi alimentaire.⁵⁷ Tant que le patient ne verra pas l'utilité et la faisabilité dans son quotidien, son adhésion thérapeutique sera faible. En fait, plusieurs facteurs peuvent influencer l'adhésion au traitement:^{57 62}

- les caractéristiques du patient (troubles cognitifs, visuels, état dépressif, situation sociale...)
- les particularités de la maladie (symptomatique ou asymptomatique),
- les modalités du traitement (complexité du plan de prise, voie d'administration, durée de traitement,...),
- les attitudes du médecin (confiance, empathie,...),
- l'organisation des soins de santé (disponibilités des professionnels de santé, coordination des soins, ...).

En effet, l'observance et l'adhésion au traitement vont varier en fonction des patients. Nous avons vu précédemment que l'âge moyen du patient sous AVK est de 72,5 ans. Françoise Haramburu, coordinatrice de l'étude EMIR et responsable du CRPV de Bordeaux soulève le fait que « les malades hospitalisés pour des effets indésirables de médicaments ont en moyenne dix ans de plus que ceux hospitalisés pour un autre motif »⁶³ Chez la personne âgée, le sujet du traitement par AVK fait l'objet d'un débat important et continu. Il est vrai que ces malades sont particulièrement enclins à souffrir de troubles visuels ou cognitifs.

On remarque que le RCP (résumé des caractéristiques produit) de chaque spécialité d'AVK (PREVISCAN®, COUMADINE® et SINTROM® ou MINISINTROM®) porte la mention suivante : *Avant de décider l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement.*¹² C'est pourquoi, chez le sujet âgé, la décision d'un traitement et son suivi doivent particulièrement prendre en compte :

- les pathologies associées et des associations thérapeutiques,
- la fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute,
- le risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.²⁴

En effet, l'observance du traitement est primordiale et le patient doit être en mesure de comprendre et intégrer la nécessité de :

- Prendre son traitement tous les jours à la même heure et sans oublier,
- Faire régulièrement le contrôle biologique (INR) dans le même laboratoire d'analyse.
- Savoir que de nombreux médicaments peuvent perturber l'équilibre du traitement.¹²

C'est pourquoi, tout patient doit posséder un carnet d'information et de suivi des AVK. Sachant que le risque hémorragique est le plus important lors des premiers mois de traitement, la surveillance est particulièrement impérative en début de traitement et lors du retour à domicile d'un patient hospitalisé. Il est recommandé au patient de porter une carte mentionnant qu'il est sous traitement AVK en cas d'accident ou d'éventuelles blessures. Le risque de chute chez le patient âgé est un élément en faveur de la réévaluation du rapport bénéfices/risques du traitement par AVK et peut donc conduire à l'arrêt du traitement. Tous les praticiens souhaitent des travaux complémentaires pour mieux définir les recommandations chez le patient âgé.⁶⁴ Notons que la personne âgée est aussi très

fréquemment polymédiquée, ce qui est encore un facteur en défaveur de l'observance. En pratique, ces malades sont, le plus souvent, accompagnés d'une infirmière à domicile qui effectue les prises de sang pour le contrôle de l'INR et qui réalise un pilulier dans le but de sécuriser la prise d'AVK.

Il a été montré, lors de deux enquêtes en 2000 et 2003 réalisées par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance dans des pharmacies d'officine, qu'environ 30% des patients présentaient un schéma posologique compliqué c'est-à-dire avec un fractionnement des comprimés et/ou une posologie variable selon les jours.⁶⁵ Ceci entame la qualité de vie du patient mais surtout peut constituer une source d'erreur. Les enquêtes françaises réalisées chez des patients traités par AVK ont mis en évidence que le manque d'information et d'éducation des patients sur leur pathologie et leur traitement, influence la surveillance de leur traitement. En effet, Il a par exemple été montré que les patients non-observants, se comptaient principalement parmi ceux qui ne savaient pas pourquoi un traitement anticoagulant oral leur avait été prescrit.⁶⁶ De plus, un rapport de la Haute Autorité de Santé, avance que 25% des patients n'effectuent pas leur test INR au moins une fois par mois, près de 40 % des malades avouent ne pas connaître leur INR cible, plus de 50% ne connaissent pas les signes annonciateurs d'un surdosage et le pourcentage de temps passé en dehors de la zone thérapeutique est d'environ 40 %. En effet, selon les études randomisées récentes, en moyenne, le temps passé dans la zone thérapeutique ne dépasse jamais plus de 65%. En d'autres termes, le patient oscille entre des périodes où il est trop anticoagulé avec un risque hémorragique et celles où il ne l'est pas assez et alors il encourt un risque thrombotique.²⁷ L'insuffisance de connaissance des AVK par les patients demeure depuis plus de dix ans en France, car déjà l'étude de Gras-Champel et Voyer avait montré que 76% des patients avaient des connaissances approximatives sur les AVK, 42% ne connaissaient pas le nom de leur maladie pour laquelle l'AVK leur avait été prescrit. Seulement 15% connaissaient la valeur de leur INR thérapeutique, 38% savaient qu'il y a des interactions avec la nourriture et 42% avaient lu la notice de la boîte de médicaments. D'autre part, il a été mis en évidence un défaut de communication dans la relation médecin-patient car seulement 47% des patients disaient avoir été informés par leur médecin sur l'utilisation et les risques de leur traitement et uniquement 17% de ces patients possédaient et utilisaient les carnets de suivi et d'information.⁶⁷

Compte tenu de la non-observance thérapeutique et de la méconnaissance de leur traitement par les patients, et comme l'a énoncé l'OMS,⁶² cette dimension doit être intégrée dans l'organisation des soins de santé avec une approche multidisciplinaire.

2.2 Les failles dans le système de soin

Les causes de la iatrogénie des AVK, notamment liée aux surdosages, sont à rechercher dans une erreur humaine lors du traitement : prescription initiale du médecin, renouvellement (erreur de dosage, de posologie, manque de précision sur l'âge et le poids du patient,...), co-prescriptions, dispensation par le pharmacien (délivrance de la mauvaise spécialité, dosage erroné, contre-indication ou interaction médicamenteuse non décelée), administration par l'infirmière (erreur dans le pilulier, irrégularité des prises,...), surveillance biologique. Le maintien du niveau d'anticoagulation efficace est souvent difficile et la prise en charge des patients sous AVK implique une coordination de l'ensemble des professionnels de santé. Il semblerait que, de plus en plus, le manque de coordination entre ces différents partenaires représente un obstacle majeur à la bonne observance des mesures thérapeutiques par le patient. Ceci est d'autant plus vrai lors de polyopathologies avec des médications prescrites par différents médecins.⁵⁷ Notons, que la plupart des traitements par AVK est initié à l'hôpital, par un médecin spécialisé, tandis que le suivi du traitement des patients est assuré dans plus de 90% des cas par le médecin traitant.⁶⁸ Des efforts doivent donc être faits pour mieux coordonner les soins aux patients, en veillant à développer les moyens permettant de faciliter l'observance.⁴⁷ C'est pourquoi l'ANSM a relancé, en 2008, une campagne d'information sur le bon usage des traitements AVK en impliquant l'ensemble des professionnels concernés et les patients afin de renforcer la coordination des soins ainsi que l'information et l'éducation thérapeutique du patient.

L'étude ENEIS (Etude Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins) a également mis l'accent sur le fait que des effets indésirables graves liés aux anticoagulants sont dus à des pratiques médicales inadéquates : absence de traitement préventif ou inadaptation du traitement lors de sous dosage ou surdosage. La fréquence de ces situations met en exergue l'importance d'un référentiel sur les bonnes pratiques. En effet, il existe une tendance apparemment forte à sauter une prise d'AVK pour des surdosages modérés, pouvant engendrer secondairement une inefficacité de l'anticoagulation. A l'inverse, lors de complication hémorragique, il existe parfois un retard ou une insuffisance à la neutralisation du traitement AVK pouvant être spécialement délétère en cas d'hémorragie cérébrale.⁶⁹ Les

effets indésirables graves des AVK sont pour moitié dus aux pratiques et pour moitié aux propres effets indésirables de ces médicaments dans les conditions normales d'emploi.⁴⁰ De plus, dans 31% des cas d'hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux, l'effet indésirable survient à la suite d'un traitement non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

La iatrogénie des AVK peut également provenir d'un problème concernant la spécialité pharmaceutique elle-même. En effet, le PREVISCAN[®] a fait l'objet d'un communiqué de l'ANSM en 2010 concernant le risque de confusion avec une autre spécialité : le LISINOPRIL EG[®]. (Cf Annexe 7). En effet, ce dernier présente de grandes ressemblances avec les comprimés blancs quadrisécables en formes de trèfles du PREVISCAN[®], à l'origine d'erreurs de prises entre ces deux médicaments. Mais le LISINOPRIL EG[®] n'est pas le seul médicament à présenter des similitudes avec le PREVISCAN[®], c'est pourquoi, le laboratoire MERCK SERONO a commercialisé en 2013 un nouveau conditionnement du Préviscan[®] en plaquettes prédécoupées avec, pour chaque comprimé sur alvéole du blister, l'inscription du nom de la spécialité, de la dénomination commune internationale (DCI) et du dosage. (cf ANNEXE 8). Cette mesure a été prise en accord avec l'ANSM de manière à sécuriser la prise des doses de cet AVK. Le laboratoire rappelle également des règles essentielles au bon usage du médicament :

- conserver les médicaments dans leur blister de façon à pouvoir identifier les comprimés jusqu'au moment de l'administration,
- lire attentivement l'étiquetage du médicament avant sa prise afin d'éviter tout automatisme lié à la forme du comprimé,
- replacer les éventuelles fractions non utilisées dans leur blister d'origine immédiatement après leur découpe.

3 Les moyens existants pour lutter contre la iatrogénie des AVK

L'amélioration de la stabilité effective de l'INR passe en partie par une meilleure éducation des patients traités par AVK à l'initiation du traitement mais aussi lors de chaque nouvelle consultation. Le recours aux cliniques d'anticoagulants, où l'éducation thérapeutique prend une place importante, permet d'optimiser la surveillance de l'INR et l'adaptation des doses. L'automesure de l'INR est également une approche à considérer pour

améliorer l'équilibre du traitement AVK et diminuer ses complications.²⁹ Mais au-delà de la dimension de l'encadrement propre du patient, il faut parallèlement s'intéresser aux solutions à apporter aux manquements du système de soin en lui-même.

3.1 Les recommandations destinées aux professionnels de santé

Depuis de nombreuses années, du fait de leur potentiel iatrogène, l'utilisation des AVK a fait l'objet de plusieurs recommandations. Des recommandations ont notamment été éditées, par le Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose et l'HAS, à destination des professionnels de santé sur la problématique du surdosage et sur les conduites à tenir en cas d'hémorragie, spontanée ou traumatique ainsi que lors de la prise en charge pré et post-hospitalière des patients quand une intervention chirurgicale est programmée.³² L'ANSM, dans un programme d'évaluation et de prévention des risques iatrogènes médicamenteux, a déjà lancé trois campagnes d'information ciblées sur les AVK, auprès des patients et de tous les professionnels de santé concernés, en 2001, 2004 et 2009.⁷⁰ L'Agence met également à disposition, pour les médecins, spécialistes ou généralistes, pharmaciens, biologistes ou tout autre professionnel de santé amené à suivre des patients nécessitant un traitement anticoagulant oral par anti-vitamine K, des documents d'information, tels que:

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

Cependant selon une étude, concernant la gestion du patient sous AVK et le rôle du pharmacien d'officine, réalisée auprès de 100 pharmaciens d'officine de Midi-Pyrénées en 2009, l'AFSSAPS (nouvellement ANSM) et la HAS ne représentaient que 33% et 23% des sources d'information pour les officinaux derrière les laboratoires pharmaceutiques (53%).⁷¹ On est en mesure de penser que du fait de la nature commerciale de la relation des pharmaciens d'officine avec les laboratoires pharmaceutiques, ces derniers délivrent régulièrement des informations et de la documentation relative aux médicaments commercialisés et aux pathologies concernées.

L'ANSM permet également aux patients traités par AVK de tester leur connaissance sur le site internet www.ansm.sante.fr, au travers d'un document questions/réponses mis à disposition depuis avril 2009 afin de mieux comprendre leur traitement par anti-vitamine K et en particulier :

- quels en sont les bénéfices et quels en sont les risques
- comment le prendre
- ce que vous devez faire pour éviter les complications
- ce que vous ne devez pas faire. (Cf. Annexe 9)

On y retrouve également un quizz interactif, intitulé « Dix questions pour éviter un accident » mis au point par le Dr. Postel-Vinay du Service de Médecine Vasculaire de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) de Paris en collaboration avec l'ANSM. (Cf. Annexe 10)

3.2 Le dossier pharmaceutique et le logiciel pharmaceutique des officines

Le Dossier Pharmaceutique (DP) a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé. C'est un service gratuit proposé par les pharmacies équipées. Il permet de visualiser informatiquement via la carte vitale du patient la liste de tous les médicaments qui lui ont été délivrés durant les quatre derniers mois par n'importe quelle pharmacie munie du service DP. Cela concerne tous les médicaments, prescrits ou non, remboursés ou non. Le DP est un outil qui permet de sécuriser la délivrance de médicaments au patient. En effet, il permet au pharmacien de contrôler les interactions médicamenteuses avec un traitement en cours ou de vérifier que les médicaments ne font pas double emploi.⁷² Prenons par exemple, le cas d'un malade traité par anticoagulants oraux qui se présente dans une pharmacie où il n'est pas connu pour acheter un médicament pour des maux de tête. Si le patient omet de préciser qu'il est sous traitement AVK ou s'il n'est pas en mesure de le formuler avec précision, le dossier pharmaceutique permet au pharmacien de connaître son traitement et ainsi adapter son conseil afin d'éviter les médicaments contre-indiqués pour ce patient. Le DP est confidentiel, toutes les informations contenues, échangées sont cryptées et stockées auprès d'un « hébergeur de données de santé » sous contrat avec le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens, conformément à la loi.⁷² Une fois que le pharmacien rend la carte vitale à son patient, les données concernant ses médicaments provenant d'une autre pharmacie ne sont plus

consultables. Un accord est demandé au patient pour créer son dossier pharmaceutique et il peut, à tout moment, décider de le supprimer, refuser qu'un médicament y soit renseigné ou demander une copie de son DP.

Le dossier pharmaceutique permet également un meilleur suivi des patients sous AVK en milieu hospitalier, participant ainsi à la coordination des soins entre la ville et l'hôpital. En effet, depuis octobre 2012, les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) peuvent se connecter au DP. De plus, une expérimentation ayant débuté début 2013 qui se poursuivra jusqu'en décembre 2014 admet l'accès au DP à des médecins hospitaliers comme des anesthésistes-réanimateurs, des médecins urgentistes ou gériatres.⁷³

Notons que le Portail « Dossier pharmaceutique » contribue à de nombreuses actions dans le but de renforcer la sécurité du circuit du médicament, telles que :

- Le suivi sanitaire (l'ANSM, l'InVS et le ministère de la santé peuvent accéder sur demande aux données anonymes du DP) et les alertes (émanant de l'Ordre des pharmaciens voire de la DGS),
- Le rappel ou le retrait de lots de médicaments
- La gestion de l'information sur les ruptures d'approvisionnement (Signalement, à titre expérimental depuis février 2013 pour 200 pharmaciens, au pharmacien responsable du laboratoire, l'ANSM et l'ARS).

Au 24 mars 2014, on comptait plus de 31,4 millions de dossiers pharmaceutiques créés avec 98,4% des pharmacies connectées soit 22 263 officines. Quant aux pharmacies à usage intérieur, 100 d'entre elles étaient connectées soit 3,7% des PUI.⁷³

Le DP n'est pas le seul outil informatique qui permet de lutter contre la iatrogénie médicamenteuse, les logiciels de gestion officinale sont également d'une grande aide pour les pharmaciens. En effet, les éditeurs informatiques ont intégré des garde-fous dans leur logiciel destiné aux officines. Aujourd'hui, grâce à l'aide des bases de données régulièrement mises à jour (Banque Claude Bernard, Vidal, Thériaque et /ou Thésorimed), le logiciel est capable de détecter une interaction médicamenteuse dans l'ordonnance mais surtout une interaction en lien avec l'historique du dossier patient qu'il soit propre à la pharmacie ou provenant d'une autre pharmacie via le dossier pharmaceutique.⁷⁴ Il existe plusieurs niveaux d'alerte hiérarchisés et le pharmacien est libre de paramétrer l'affichage de ses interactions lors de la délivrance selon la fonction du collaborateur (étudiant en pharmacie, préparateur

ou pharmacien adjoint) et/ou selon le niveau d'interaction. Généralement les logiciels présentent quatre niveaux d'alerte : (Cf. ANNEXE 12)

- interactions à prendre en compte
- interactions nécessitant des précautions d'emploi
- associations déconseillées
- contre-indications.⁷⁴

L'informatique est donc bel et bien un rempart contre la iatrogénie causée par les interactions médicamenteuses. Il l'est aussi contre les erreurs de prescriptions car grâce à l'historique du patient le pharmacien peut voir par exemple si le dosage ou la posologie de l'AVK à changer et s'inquiéter de savoir si cela est une réelle volonté du médecin ou une erreur de prescription.

Les pharmaciens possèdent également, en plus des outils informatiques, des moyens humains pour sécuriser la délivrance et minimiser les erreurs de dispensation et donc la iatrogénie médicamenteuse. En effet, pour les pharmacies inscrites dans une démarche qualité, toute délivrance de médicaments sur prescription, remboursés ou non, y compris les renouvellements d'ordonnances, font l'objet d'un double contrôle. Il consiste en une deuxième vérification complémentaire, par un pharmacien autre que le collaborateur qui dispense l'ordonnance, de la concordance entre les médicaments prescrits et les médicaments qui vont être ou ont été dispensés. Ce contrôle peut s'effectuer a priori ou a posteriori.⁷⁵

3.3 Le carnet d'information et de suivi du traitement

Le carnet d'information et de suivi du traitement « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) destiné aux patients, a été conçu pour prévenir le risque iatrogène (Cf ANNEXE 11). Il contient les règles de bon usage des AVK ainsi qu'une carte de porteur « Je prends un traitement anticoagulant par AVK » que le patient doit garder dans son portefeuille. Ce carnet est remis au patient par le médecin, le biologiste ou le pharmacien. En plus des recommandations à suivre, « Les 7 règles d'or » dans le cadre du traitement AVK, les patients sont amenés à noter à chaque contrôle d'INR : le résultat de l'INR en date, la dose journalière avant le contrôle et après si elle a été modifiée, l'oubli d'une prise ou tout autre événement (médicamenteux, alimentaire,...) et la date du prochain contrôle d'INR.⁷⁶

Selon une étude publiée en septembre 2011 dans la presse médicale, seuls 70% des 47 patients testés (non sujets à des troubles cognitifs et âgés de moins de 75 ans), sont arrivés à lire correctement huit extraits du carnet à haute voix. En effet, la typographie des caractères entraînaient des difficultés de lecture car mal adaptée à la lisibilité des personnes âgées.² Depuis, en concertation avec les associations de patients, la lisibilité de ce carnet d'information et de suivi a été améliorée et son contenu régulièrement actualisé.⁴⁷ La dernière version de février 2013, comprend une nouvelle page explicative, consacrée aux entretiens pharmaceutiques où les dates des entretiens et les coordonnées du pharmacien assurant le suivi du patient peuvent être mentionnées (CF ANNEXE 11).

Ce carnet est un outil pédagogique pour l'éducation thérapeutique du patient. Il est important que les professionnels de santé concernés prennent le temps de l'analyser avec les patients et que, lors de résultats inadéquats de l'INR, ils en reprennent les éléments essentiels et en discutent avec les patients et/ou leur famille.⁷⁷ L'utilisation du carnet AVK est recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités : PREVISCAN®, COUMADINE®, SINTROM® et MINISINTROM®.²⁴

3.4 L'autosurveillance de l'INR

Une enquête menée par l'AFSSAPS en 2001, auprès d'un échantillon représentatif de laboratoires d'analyses médicales a mis en évidence que pour des patients ayant pour objectif thérapeutique un INR compris entre 2 et 3, seulement 43 % d'entre eux ont un INR correct, 24 % ont un INR insuffisant, et 33 % ont un INR trop élevé. Pour une zone thérapeutique d'INR comprise entre 3 et 4,5, seulement 36 % des patients ont un INR correct, 48 % un INR insuffisant et 16 % un INR trop élevé.⁶⁸ La même étude répétée par l'AFSSAPS en 2003 a montré qu'il y avait toujours plus de 50% des patients dont l'INR n'était pas dans la zone cible et 28,2% des patients étaient en dehors de toute zone thérapeutique. De plus les résultats sur la périodicité des contrôles de l'INR ne montraient pas d'amélioration, le délai entre deux INR en phase d'équilibration était supérieur à 6 jours pour 50% des patients et supérieur à 9 jours pour 29% des patients.⁷⁸

Le mauvais équilibre thérapeutique des AVK est une problématique mondiale. Dans une méta-analyse de 2006 portant sur 67 études (57 155 patients-années de suivi), Van Walraven et al., chercheur à Ottawa Health Research Institute au Canada, ont montré que la proportion de temps passé dans l'intervalle thérapeutique d'INR n'était que de 63,6% (IC95%

61,6-65,6). Au contraire, chez les patients effectuant l'autosurveillance, l'INR était situé dans la zone cible durant 71,5% du temps (IC95% 65,2-77,7).⁷⁹ L'autonomisation des patients traités par AVK peut donc favoriser un meilleur équilibre du traitement comme c'est déjà le cas pour l'hypertension ou le diabète, pathologies chroniques et silencieuses où les systèmes d'automesure existent déjà. L'autosurveillance de l'INR comporte trois niveaux :

- L'automesure (patient self-testing, self-monitoring) : A l'aide du dispositif de mesure de l'INR capillaire, le patient effectue lui-même le contrôle mais l'ajustement posologique est réalisé par le médecin. Cette stratégie s'apparente à celle de l'automesure tensionnelle.
- L'autocontrôle (patient self-management) : le patient réalise l'automesure et procède également à l'adaptation posologique de son traitement. Cette stratégie s'apparente à la celle des diabétiques ajustant leurs doses d'insuline en fonction de leur glycémie capillaire.
- La mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé à l'aide du dispositif (alternate site testing).

Les appareils d'automesure de type CoaguCheck sont utilisés depuis plus d'une vingtaine d'années en Europe (Suisse, Italie, Allemagne, Espagne, Grande-Bretagne, Suède et Danemark), aux Etats-Unis et en Australie. Aujourd'hui, le recul vis-à-vis de ces dispositifs est suffisant pour affirmer leur fiabilité et leur reproductibilité. Le dispositif le plus étudié est le CoaguChek® (Roche Diagnostics), dont la majorité des études publiées estiment qu'il possède plus de 80% de concordance technique.¹⁶ Cependant dans le but de garantir la validité des résultats d'INR dans le temps, l'European Concerted Action on Anticoagulation souligne la nécessité de contrôles qualité fréquents, de l'appareil lui-même et de ses consommables (bandelettes). Les dispositifs d'automesure de dernière génération disposent tous de procédures de contrôle qualité internes mais il est important d'effectuer en plus une comparaison régulière de l'INR obtenu par prélèvement capillaire avec un INR veineux effectué en laboratoire d'analyses par la méthode de référence.⁸⁰

Les patients qui utilisent l'autocontrôle s'investissent de manière plus importante dans leur traitement et de ce fait leur INR est plus régulièrement dans la zone cible. En effet, les malades en autocontrôle passent 79,2% du temps dans la zone thérapeutique contrairement à 54,4% du temps pour les patients suivis de façon conventionnelle en laboratoires d'analyses.³³ Une première étude française, monocentrique prospective

randomisée, été publiée en 2011. Elle comparait l'automesure hebdomadaire (n=103) avec deux types de dispositifs (CoaguChek® et INRatio®) à une mesure mensuelle conventionnelle (n =103) en laboratoire d'analyses médicales chez des patients porteurs de valve cardiaque mécanique, principalement traités par fluindione (97,9%). Les résultats sur une période moyenne de suivi de 49 semaines, ont montré la fiabilité des dispositifs utilisés. En effet, le coefficient de corrélation était bon (0,80 ; IC95% 0,78-0,82 ; p<0,0001). De plus, il a été mis en évidence une amélioration du pourcentage de temps où l'INR était équilibré dans le groupe automesure (61,5 ± 19,3% contre 55,5 ± 19,9% ; p<0,05).⁸¹ En 2012, une nouvelle méta-analyse a été publiée par Heneghan et al. intégrant les données de l'étude THINRS (The Home INR study). Au total, 11 essais randomisés contrôlés ont été inclus comptabilisant 6 417 patients (12 800 patients-années de suivi). Dans le groupe autosurveillance (n=3 266), 46% des patients pratiquaient l'autocontrôle et 54% l'automesure. Dans le groupe surveillance traditionnelle (n=3 151), l'équilibration du traitement anticoagulant était effectuée par une structure de soins primaires (4 études, 25% des patients), une clinique d'anticoagulants (4 études, 61% des patients) ou les deux. Le critère principal de l'étude concernait la survenue d'évènements cliniques majeurs. Les résultats mettent en évidence que l'autosurveillance diminue de 50% le risque de pathologie thrombo-embolique (RR 0,51 ; IC95% 0,31-0,85 ; p=0,01).⁸² Quant au risque hémorragique, sa diminution grâce à l'autosurveillance n'a pu être démontrée.

La mise en place de l'autosurveillance de l'INR par un patient nécessite une formation préalable. Or, aujourd'hui, seuls quelques centres le proposent. Par exemple, la clinique d'anticoagulants (CAC) de Paris, située au sein de l'hôpital Lariboisière, forme 10 à 15 patients par an à l'automesure de l'INR et dispose également d'un appareil de mesure de l'INR capillaire utilisé par le personnel soignant pour les patients suivis par la CAC ; quant à la CAC de Dôle sur les 400 patients sous AVK suivis en 2011, seuls 4 pratiquent l'automesure de l'INR.¹⁶ Cette méthode ne s'envisage que chez des patients motivés, jugés aptes par leur médecin et sous réserve d'une éducation thérapeutique.

3.5 Les cliniques d'anticoagulants

Pour diminuer les complications liées à l'utilisation des AVK, certains pays ont créé des structures spécialisées dans la gestion des traitements anticoagulants nommées cliniques d'anticoagulants (CAC) ou centre de surveillance des traitements antithrombotiques (CESTA).

Une étude économique des années 1998, exposait qu'une CAC permettait de réaliser une économie de 1500€ par patient et par an du fait de la réduction du nombre d'hospitalisation lié à la iatrogénie hémorragique et aux récurrences thrombotiques.^{83,84} La première CAC a vu le jour aux Pays-Bas en 1949. Actuellement, il existe près de 80 cliniques dans ce pays qui suivent plus de 90 % des patients traités par AVK. Ensuite l'Italie a également fondé sa première clinique en 1989 et à ce jour la fédération italienne de cliniques d'anticoagulants regroupe 255 cliniques accompagnant environ 30 % des patients traités par AVK. L'Amérique du Nord, l'Espagne, l'Allemagne et l'Angleterre possèdent aussi ce type de structure.⁶⁸

En France c'est à Toulouse que la première CAC a été créée en 1998. Ce fut une collaboration avec le Laboratoire d'Hématologie Biologique du CHU.⁸⁴

Une clinique d'anticoagulants est une structure sanitaire spécialisée ayant pour but d'assurer l'information et l'éducation du patient ainsi que de planifier la conduite pratique du traitement c'est-à-dire l'adaptation de posologie et les dates de contrôles de l'INR. Ses objectifs sont in fine d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire les complications hémorragiques et/ou thrombotiques. L'ajustement des doses d'AVK est réalisé par un médecin spécialisé de la CAC assisté d'un logiciel. En effet, depuis les années 80, des logiciels d'aide à la prescription des AVK permettent de faciliter l'adaptation de la posologie et proposent la date du prochain contrôle de l'INR.⁶⁸ Une étude multicentrique menée par POLLER, a mis en évidence que l'utilisation du logiciel Dawn AC augmente chez le patient le temps passé dans la zone thérapeutique d'INR définie (63,3% vs 53,2%) et ce quelque soit l'indication.⁸⁵ Le même constat est démontré dans une méta-analyse qui établit une hausse du temps passé dans l'intervalle cible de 29% chez les patients dont la posologie d'AVK a été ajusté par le logiciel.⁸⁶ Une étude de grande ampleur menée en 2008 utilisant les logiciel DANW AC et PARMA-5 comptait 13219 patients avec environ 200 000 adaptations posologiques réalisées par logiciel et 200 000 faites classiquement. Les résultats ont démontré une réduction significative des événements iatrogènes et un accroissement du temps passé dans la zone d'INR thérapeutique ciblée pour les patients dont les ajustements posologiques étaient faits par logiciel.⁸⁷ Le respect de l'organisation du système de soins, de la déontologie médicale et de l'acceptation de la responsabilisation des malades conduisent à un mode de fonctionnement spécifique de la CAC, différent de celui des autres pays. En effet, à l'étranger la CAC communique directement avec le patient lors d'un ajustement de dosage de l'AVK.⁸⁴ En France, l'adaptation de posologie de l'AVK respecte le suivi habituel du

patient concernant la prise de sang au laboratoire de proximité choisi par le malade et les recommandations thérapeutiques par le médecin traitant. En effet, un véritable partenariat a été établi avec les biologistes libéraux qui se sont engagés, en signant une charte, à respecter certains critères de qualité dont dépend la fiabilité de l'INR.⁶⁸ En réalité c'est le circuit qui va être modifié : le résultat de l'INR est faxé par le laboratoire d'analyses médicales du patient à la CAC qui va à l'aide du logiciel et d'un médecin adapter si besoin la posologie. La CAC va alors contacter le médecin traitant pour lui proposer cette nouvelle posologie et le médecin prendra contact, avec son patient, pour lui indiquer l'ajustement qu'il aura décidé. Ainsi, les repères médicaux du malade demeurent inchangés. Le patient ne peut être pris en charge par la CAC qu'après le consentement de son médecin traitant.

La prise en charge du patient au sein de la CAC comprend :

- L'entretien individuel d'éducation de 45 minutes réalisé par une infirmière (parfois binôme médecin–infirmière). L'objectif de cette entrevue est d'apprendre à connaître le patient et son environnement au travers de cinq dimensions : cognitive (connaissance de la maladie, du traitement), biologique (pathologie, antécédents), socioprofessionnelle (profession, loisirs), psychoaffective (stade d'acceptation de la maladie), projective (projets source de motivation). A la suite du recueil de ces informations, des objectifs thérapeutiques personnalisés seront fixés au patient, prenant en compte notamment ses points faibles et constituant un « contrat de soins ». Au cours de cet entretien, il sera abordé tous les éléments en rapport avec le traitement médicamenteux et les conduites à tenir dans certains cas. Pour finir un livret d'information, une carte et un carnet de surveillance AVK seront remis au patient et leur contenu sera détaillé avec l'infirmière.
- La séance éducative de groupe peut associer cinq à sept malades accompagnés ou non. Le but de cette séance est de créer une dynamique de groupe au travers de situations vécues, d'obstacles rencontrés, de mises en conditions concrètes et précises, d'ateliers de gestion du traitement, etc. Un nouveau point quant à la prise en charge du traitement AVK et une synthèse des discussions seront réalisés.⁸⁸ Le médecin traitant est informé de telles séances.

Il est important que le langage et les écrits utilisés soient simples et compréhensibles par tous et que les outils pédagogiques et d'évaluation comportent des mises en situation avec

manipulation des comprimés et gestion de complications pour valider les pratiques du patient au quotidien.⁶⁸

Le concept de clinique des anticoagulants (CAC), en plus de l'aspect d'éducation thérapeutique du patient, a pour objectif de sécuriser la prise d'un AVK. Lors d'une étude, CHIQUETTE et al. ont pu montrer que le recours à une CAC réduisait les hémorragies majeures de 3,9 à 1,3 %.⁸³ Egalement, dans une étude non comparative PALARETI a retrouvé un faible taux d'hémorragies majeures et fatales (respectivement 1,1 et 0,25 pour 100 patients/ année) par rapport aux taux habituellement décrits dans la littérature. Ces bons résultats sur le taux d'hémorragies ne sont pas contrebalancés par une augmentation des taux d'évènements thrombotiques (3,5 pour 100 patients/année). De plus, le suivi des malades par ces cliniques diminuerait d'un facteur 3 à 4 la morbidité et la mortalité engendrées par la prise d'AVK.⁶⁸ Une étude multicentrique mise en place en 2003 dans 7 centres français (Toulouse, Saint Etienne, Brest, Strasbourg, Lille, Limoges et Dôle) ayant pour but de comparer la survenue d'évènements cliniques (thrombotiques et hémorragiques) entre des patients traités de façon conventionnelle et des patients pris en charge dans des CAC, montre une amélioration des résultats en faveur de la CAC. Bien que les résultats ne soient pas significatifs, l'incidence des évènements (récidives hémorragiques et hémorragies majeurs) était de 6,8% dans le groupe suivi par la CAC et de 8,8% dans le groupe suivi conventionnel. Quant à la mortalité, elle était 2 fois plus importante dans le groupe conventionnel par rapport au groupe suivi par la CAC (6,8% vs 3,2% des patients).⁸⁹ Au-delà de son efficacité sur les évènements cliniques, la CAC a également fait ses preuves au niveau biologique. Au cours d'une étude multicentrique, il a été mis en évidence que l'INR est maintenu à la valeur souhaitée pendant 50 à 60 % de la durée du traitement quand le patient est suivi hors CAC alors que cette durée est à plus de 70% lorsqu'une CAC est sollicitée pour accompagner le patient.⁸⁵ De même, lors d'une étude française comparant le temps passé dans la fourchette thérapeutique d'INR prédéfini de 163 patients/année suivis par la CAC et de 149 patients/ année suivis de façon conventionnelle, les résultats sont en faveur des patients suivis par la CAC qui passent plus de temps dans la fourchette thérapeutique d'INR prédéfini ($54,1 \pm 19,7$ versus $70,1 \pm 12,5$; $p < 0,001$).⁹⁰ Toutes ces études confirment que, quelque soit le procédé, le recours à une éducation thérapeutique pour la prise d'AVK est indispensable.

3.6 L'éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique s'est développée dans les années 1970. Son but, selon l'OMS, est d'« aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer aussi bien que possible leur vie avec une maladie chronique. Il s'agit d'une partie intégrante et continue des soins. L'éducation thérapeutique comprend des activités organisées, incluant un support psychosocial, dont le but est de faire prendre conscience aux patients de leur maladie, de les informer au sujet de leur maladie, de l'organisation des soins, des comportements face à la santé et à la maladie. Le but de l'éducation thérapeutique est que les patients (et leurs familles) comprennent leur maladie et leur traitement, collaborent avec l'équipe soignante et prennent la responsabilité de leur traitement comme un moyen de maintenir et d'améliorer leur qualité de vie ».⁹¹

Aujourd'hui, le développement de l'éducation thérapeutique constitue un axe stratégique fort de la politique gouvernementale. Déjà en 2001, le plan national d'éducation pour la santé définissait parmi ses orientations, la formation systématique des professionnels de la santé à l'éducation thérapeutique et financement de l'éducation thérapeutique en ville et à l'hôpital.⁹²

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a pour objectif d'aider le patient et son entourage à appréhender sa maladie, les prescriptions médicamenteuses et les recommandations en matière d'hygiène de vie, ainsi que de faciliter la coopération avec les soignants. Elle vise, via des méthodes pédagogiques décrites, à donner aux personnes devant vivre quotidiennement avec leur traitement, de nouvelles habitudes, des outils, des connaissances et des compétences pour mieux gérer leur vie de tous les jours, sans affecter leur liberté et en restaurant si possible une certaine autonomie.⁶¹

Cet enseignement thérapeutique n'est pas seulement un apprentissage technique, c'est aussi une aide pour changer le comportement de soin du patient, pour résoudre des problèmes thérapeutiques qui lui sont propres dans le but d'atteindre des objectifs personnalisés.⁹³ Un programme d'éducation thérapeutique doit être structuré, documenté, défini par des objectifs et évalué.⁷⁷ L'ETP est primordiale dans l'observance thérapeutique et permet de diminuer l'incidence des complications à court, moyen et long terme. Les effets de l'information sur le patient permettent de réduire son anxiété, de lui donner le sentiment de mieux contrôler les événements et donc favorise son adhésion. La connaissance de la

maladie et de son traitement facilite l'implication du patient dans les prises de décisions thérapeutiques et permet d'établir une relation thérapeutique de qualité.⁹⁴ Mais cela suppose quelques pré-requis chez le patient :

- Etre conscient qu'il a un problème,
- Penser qu'on peut le résoudre,
- Etre convaincu qu'il peut, lui, le résoudre,
- Estimer que cela en vaille la peine,
- Etre prêt à chercher de l'aide s'il n'y arrive pas.⁹³

L'annonce d'une maladie chronique, c'est l'annonce de l'irréversible. Cela nécessite un travail d'acceptation pour le patient. Il faut l'aider à mentaliser sa maladie car il ne ressent aucun symptôme, son traitement anticoagulant est préventif. Quand le patient prend conscience de sa maladie, il peut apparaître une angoisse. Le contrôle de l'INR pour un patient sous AVK peut l'aider à mentaliser sa maladie et peut même créer une angoisse si le résultat se trouve hors de la zone thérapeutique recommandée par le médecin. Cette angoisse doit devenir un moteur d'action pour le patient sans quoi cela peut se transformer en dépression ou en panique. Ainsi le patient sera poussé à agir sans délai pour être soulagé, c'est-à-dire qu'il appellera son médecin traitant pour une adaptation posologique, il fera plus attention à son alimentation ou encore demandera à son pharmacien si tel médicament pris en automédication peut interagir avec son traitement AVK. L'éducation thérapeutique est un traitement de l'angoisse par l'action (auto-activité)!⁹³ Mais pour agir il faut que le patient soit motivé et sa motivation va dépendre du bénéfice émotionnel qu'il peut tirer de cette action (Le plaisir d'avoir un INR dans la zone cible, d'agir de façon rationnelle, faire plaisir à sa femme, à ses enfants, à son médecin, d'être responsable de sa santé...) par rapport au coût émotionnel qu'elle représente pour lui (Se sentir vulnérable, perdre son insouciance, ne pas supporter les contraintes du traitement, renoncer aux sports que l'on a toujours pratiqués,...). Le Pr Grimaldi lors d'une conférence sur la place de l'éducation thérapeutique dans le traitement des maladies chroniques, au cours de la XXI^{ème} Journée de l'Ordre à Paris le 6 novembre 2008 déclare « *on ne peut pas proposer à quelqu'un, pour son bien futur, des contraintes thérapeutiques qui menacent de dépression sa vie présente* ». ⁹³ Le médecin doit établir un « contrat thérapeutique » en collaboration avec son patient qui y adhère. Pour que ce contrat devienne une routine pour le malade, il est nécessaire que l'éducation soit programmée avec une initiation, un coaching, un accompagnement puis des rappels. Ce

programme fait intervenir l'ensemble des professionnels de santé. En effet, les activités d'éducation thérapeutique nécessitent une équipe pluridisciplinaire composée de différents professionnels, formés à l'éducation thérapeutique, dont un médecin généraliste ou spécialiste de la maladie, un(e) infirmier(ière) et, en fonction de la pathologie concernée : des pharmaciens, psychologues, kinésithérapeutes, podologues, diététiciens, etc.⁹²

Les informations médicales communiquées lors de l'acte éducatif doivent être adaptées à chaque patient ainsi qu'à ses proches et ajuster dans le temps de manière à ce que le patient acquière les compétences nécessaires à une prise en charge optimale de sa maladie. Concernant le traitement par AVK, il s'agit de connaissances de base sur l'anticoagulation, son but, le mode de surveillance, le choix de l'INR cible, l'importance des contrôles réguliers, le carnet de suivi, les interactions médicamenteuses, les problèmes liés à l'alimentation, les attitudes appropriées lors de signes de complications.⁹⁵ L'éducation nécessite au préalable de l'écoute du patient (ses préoccupations, ses questions, ses valeurs ainsi que ses symptômes et ses situations psychosociales).⁹⁴ Selon le niveau de compréhension du patient, le temps d'apprentissage est variable et on remarque qu'en fonction de la durée du traitement, le patient ressent plus ou moins le besoin de s'investir.⁵⁶

Conformément aux recommandations de l'AFSSAPS et au dossier de l'INPES sur l'éducation des personnes traitées par AVK, six objectifs d'éducation ont été définis :^{96 97} Le patient doit être en mesure de :

- Prendre régulièrement son traitement, conformément aux recommandations,
- Avoir une conduite adéquate en cas d'oubli de prise,
- Repérer les signes d'un effet indésirable lié au traitement et prendre une décision appropriée,
- Identifier un acte de soin à risque hémorragique (soins dentaires, vaccination,...) et en informer le professionnel de santé,
- Comprendre un résultat biologique exprimé par l'INR et en informer rapidement le médecin,
- Résoudre un problème complexe lié au traitement, comme pouvoir déterminer les facteurs potentiellement responsables d'une variation de l'INR.

Mieux informé, mieux éduqué, moins dépendant du médecin, grâce à la connaissance le patient devient acteur de sa propre santé.

L'étude pilote de Léger et al., évaluant l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène des patients sous AVK démontrait que le risque hémorragiques était en moyenne 4 fois moins élevé chez un patient ayant suivi un programme d'éducation. Cette étude était valable chez des patients jeunes susceptibles de pouvoir recevoir ce type d'éducation.⁹⁸ En plus de l'amélioration de qualité de vie du patient et de l'efficacité des soins, l'ETP a également un intérêt économique. En effet, de part la diminution des visites aux urgences, du nombre et de la durée des hospitalisations, des arrêts de travail et des complications liés aux AVK, l'éducation permet de réduire les coûts de prise en charge.⁹⁹

De ces moyens pour lutter contre la iatrogénie des AVK, nous pouvons conclure que quelque soit la méthode de surveillance du traitement, la diminution des risques iatrogéniques dépend essentiellement d'une bonne compréhension de la thérapeutique par le patient et de son suivi par les professionnels de santé.

PARTIE II : L'ACCOMPAGNEMENT ET LE SUIVI DES PATIENTS SOUS AVK PAR LE PHARMACIENS D'OFFICINE.

CHAPITRE 1 : L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE : UNE NOUVELLE MISSION POUR LE PHARMACIEN ACTEUR DE SANTE.

Face au constat alarmant de la iatrogénie des AVK, les pouvoirs publics ont jugé nécessaire d'impliquer le pharmacien dans le suivi de ces patients. L'accompagnement des patients chroniques, sous traitement anticoagulant AVK, représente un vrai bouleversement des pratiques au sein de l'officine. Première mission de santé rémunérée pour le pharmacien, nous allons étudier progressivement sa naissance au cœur de la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire jusqu'à sa mise en place au travers de l'avenant n°1 à la convention nationale en passant par l'ensemble des nouvelles attributions du pharmacien d'officine au sein du système de santé et sa rémunération en pleine révolution.

1 Les prémices de l'accompagnement du patient : Nouvelle mission du pharmacien issue de la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoires du 21 juillet 2009

La hausse des coûts en matière de santé ainsi que l'évolution du contexte politique, économique, technologique et social ont conduit inexorablement à des réformes de santé dans le monde entier. Dans un environnement toujours plus complexe, il est nécessaire de concevoir de nouvelles approches pour les individus de manière à apporter aux patients un traitement médicamenteux sûr et efficace. « Si nous ne réformons pas, c'est l'ensemble de notre système qui ne pourra plus être financé » annonçait l'ancien président de la république Nicolas SARKOZY lors d'un déplacement en Gironde sur le thème de la santé et de la modernisation de l'hôpital et installation de la Commission Larcher (sur les missions de l'hôpital) dans son allocution à la mairie de Bordeaux, le 16 octobre 2007.

Quant à Roselyne BACHELOT-NARQUIN alors Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, elle déclarait « Ne nous y trompons pas : notre système, un des meilleurs au monde, donne des signes de fragilité [...]c'est aussi le plus complexe [...] 5 ans d'écart d'espérance de vie entre le Nord-Pas-de-Calais et l'Île-de-France, ce n'est pas acceptable » lors de son discours devant les présidents et vice-présidents de caisse d'assurance maladie du régime général le Jeudi 25 Septembre 2008.

Dans ce contexte, le système de santé français a été réformé et modernisé par la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoires adoptée le 23 juin 2009 par l'Assemblée nationale et le 24 juin par

le Sénat. Le texte de loi a été promulgué le 21 juillet 2009 et publié au journal officiel du 22 juillet. Cette loi émane de nombreux échanges, débats, concertations avec les états généraux de l'organisation de santé (EGOS) et des conclusions des rapports Larcher (Rapport sur la réforme de l'hôpital), Ritter (Rapport sur la création des Agences Régionales de Santé) et Flajolet (Rapport sur la prévention sanitaire) qui insistent sur l'inégale répartition des professionnels de santé et sur la disparité des politiques de prévention sur l'ensemble territoire.^{100,101} En effet la désertification médicale dans certaines régions conduit à faire de l'hôpital le premier recours au système de soins. La loi HPST est un projet d'organisation sanitaire ayant pour but d'offrir des soins de qualité, accessibles à tous et en adéquation avec l'ensemble des besoins de santé. Effectivement, elle apporte des réponses aux grands enjeux de la lutte contre les « déserts médicaux », au décroisement entre les soins ambulatoires, les soins hospitaliers et le secteur médico-social, à l'amélioration de la prise en charge des maladies chroniques, la santé des jeunes et, d'une manière générale, à la coordination du système de santé.¹⁰²

Les 4 grands axes définis dans cette loi sont donc:

- Modernisation des établissements de santé (titre I)
- Accès de tous à des soins de qualité (titre II)
- Prévention et santé publique (titre III)
- Organisation territoriale du système de santé (titre IV)

Dans cette étude nous traiterons les titres II et III qui concernent les missions du pharmacien d'officine.

1.1 Les nouvelles missions du pharmacien d'officine

Les nouvelles missions qui investissent le pharmacien émanent du constat qu'il demeure aujourd'hui le seul professionnel de santé au plus proche des personnes notamment en milieu rural où la désertification médicale est de plus en plus marquée. Le pharmacien se place comme le premier maillon de la chaîne de soins. Jean Charles TELLIER, président du conseil central de la section A de 2007 à 2012, énonce que « le changement d'orientation majeur de la loi HPST est un atout pour la profession, qui voit son rôle et sa proximité reconnus comme essentiels au paysage sanitaire français ».¹⁰³ La loi replace ainsi le pharmacien au cœur d'un dispositif de santé plus global en recherche d'une politique de

santé plus efficiente. Cela passe par un parcours de soins plus rationnel, une prise de conscience collective en matière de santé, et surtout un patient au centre du dispositif.

L'article 38 du titre II a modifié le Code de la Santé Publique en inscrivant huit nouvelles missions à l'article L5125-1-1 A du CSP. En effet, il est mentionné que les pharmaciens d'officine :

- 1) Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11 ;
- 2) Participent à la coopération entre professionnels de santé ;
- 3) Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;
- 4) Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;
- 5) Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5 ;
- 6) Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles, ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L. 313-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;
- 7) Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets ;
- 8) Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

1.1.1 Les missions en lien avec l'accès aux soins de premier recours (article 36)

Depuis toujours, les pharmacies sont le lieu d'accueil des personnes souffrant de maux bénins et de manière générale de ceux qui désirent un conseil de santé. Depuis toujours également, les pharmaciens assurent l'orientation des patients que ce soit vers le médecin traitant ou vers un service d'urgence. Il est évident que les services d'urgences ne peuvent plus faire face à la demande croissante de prise en charge de patients dont l'état pourrait

simplement relever d'une consultation de ville. Ces hospitalisations ont un coût important et mobilise de nombreux moyens humains et techniques. Aucun patient ne saurait être systématiquement orienté vers l'hôpital ou y rester par défaut.¹⁰² La loi a réorganisé le système de soins de manière à mettre en place un parcours de soins coordonné en fonction des niveaux de recours et des besoins de santé. On retrouve deux niveaux de recours :¹⁰⁴

Les soins de 1^{er} recours constituent les actions de prévention, de dépistage, de diagnostic et traitement des maladies et des affections courantes, de dispensation de médicaments, de produits et de dispositifs médicaux, d'éducation pour la santé et d'orientation dans le système de soins. Ces missions s'articulent autour des professionnels de santé de première ligne que sont les pharmaciens et les médecins. Le rôle du pharmacien sera centré sur les missions de service public de la permanence des soins, d'actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé, de prévention et de dépistage, d'éducation thérapeutique, sur la fonction de pharmacien référent pour un établissement et sur la coopération entre professionnels de santé. Le pharmacien intervient au niveau de la prévention et la santé publique. Selon Claude EVIN, ancien ministre de la santé et directeur général de l'ARS d'île-de-France, « les officinaux devront [...]s'impliquer dans les champs de la prévention et de l'éducation thérapeutique du patient ». De plus le pharmacien sera au premier rang des missions de prévention telles que « le dépistage, l'observance médicamenteuse, le suivi des évènements indésirables, la gestion des questions de vaccination (en lien avec les autres professionnels de santé), ou encore l'accès des jeunes à la contraception (article 87 titre III de la loi HPST) ».¹⁰⁵ Cette prévention vise en priorité les maladies chroniques et les cancers ainsi que leurs facteurs de risque comme l'alcool ou le tabac. En effet, la loi a harmonisé l'interdiction de vente d'alcool et de tabac aux mineurs (article 93). De plus la prévention de l'obésité et du surpoids a été renforcée (article 112).

Quant aux médecins : leur rôle est pivot dans l'orientation du patient dans le système de soins et le secteur médico-social et dans la coordination des soins. Il intervient également dans le respect des protocoles pour les affections nécessitant des soins prolongés et pour les maladies chroniques, dans la synthèse des informations transmises par les professionnels de santé, dans la prévention et le dépistage.

Les soins de 2nd recours sont dispensés par les médecins spécialistes et les établissements de santé.

Ces 2 niveaux ont pour but la gradation de l'offre de soins pour le patient au niveau du territoire français. Pour fluidifier ce parcours de soins et désengorger les services d'urgence, la loi HPST a renforcé la coordination des soins entre l'hôpital et la ville. En effet, elle a permis la création de permanences de soins ambulatoires assurés par des médecins généralistes de ville en lien avec les établissements de santé et a invité à l'exercice regroupé des professionnels de santé au sein de structures telles que les maisons de santé pluri-professionnelles ou les pôles de santé.¹⁰⁶ Ces services de santé participent à la coopération entre professionnels de santé et renforce la communication ville-hôpital et vice-versa.

1.1.1.1 Le dépistage : une mission bien engagée

Le dépistage en pharmacie permet de capter une population qui n'a pas recours aux médecins et donc qui est peu susceptible d'être dépistée par le parcours traditionnel. En effet, les pharmaciens français voient entrer dans leurs officines un total de 3 à 4 millions de personnes par jour parmi lesquels des personnes sans ordonnance qui ne vont que peu souvent chez le médecin.¹⁰⁷ Il y a en France des malades chroniques qui s'ignorent car souvent atteints par des pathologies dites « silencieuses » comme le diabète de type 2 par exemple. Le fait de dépister ces personnes permet une prise en charge précoce du patient et une économie de santé par rapport aux coûts que représenteraient un stade avancé de la pathologie avec des complications telles qu'une artériopathie des membres inférieurs ou une rétinopathie dans le cas du diabète.

Le dépistage en officine est déjà réalisé depuis plusieurs années avec le soutien de l'industrie pharmaceutique ou des groupements de pharmacies. La profession est très concernée par cette mission car en effet, d'après une enquête des ARS, 95% des pharmaciens souhaitent mettre en place des actions de dépistage.¹⁰⁷ On peut retrouver des campagnes de dépistage concernant le diabète de type 2, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou encore l'hypertension artérielle. Il est évident que pour réaliser ces actions de dépistage les pharmacies doivent posséder un espace de confidentialité afin de réaliser les actes techniques (prise de tension, de glycémie...) et de discuter avec le patient en toute discrétion.

Pour exemples, en 2008 et 2009 des pharmaciens du Pays de la Loire ont participé à un co-dépistage à l'officine du diabète en partenariat avec le laboratoire Roche. Les pharmaciens volontaires avaient été formés par e-learning. Cette campagne a permis de dépister 943 personnes qui ont été orientées vers leurs généralistes.¹⁰⁸ En 2010, c'est dans le Languedoc Roussillon que 82 pharmacies ont réalisé un dépistage de la BPCO avec un laboratoire de l'Inserm. Un questionnaire était rempli avec le patient puis le pharmacien appréciait le degré de sa dyspnée et mesurait son souffle. Au total, ce sont 551 personnes qui ont participé au dépistage et 13,2% présentait une obstruction des bronches. Dans ces exemples, les pharmaciens n'ont pas été rémunérés pour leur action mais les dépistages peuvent aussi faire l'objet d'un honoraire. En effet, l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) des pharmaciens de la région PACA a conclu un accord avec l'ARS PACA pour rémunérer le dépistage du diabète à l'officine sur une période de 12 mois (de décembre 2011 à novembre 2012). Le ciblage des personnes était très précis puisqu'elles ne devaient pas avoir vu de médecin au cours de l'année précédente de manière à ne pas détecter des patients qui pour auraient pu l'être par ailleurs. La rémunération versée par l'ARS s'élevait à 100€ par mois dans la mesure de 10 dépistages effectués. Ce fut la première fois qu'une URPS de pharmaciens recevait un budget d'une ARS pour rémunérer des pharmaciens accomplissant une nouvelle mission. Le budget alloué permettait de financer 35 officines. Les pharmacies ont été choisies par l'ARS sur des cantons précis de la région qui souffrait d'une sur-morbidité liée au diabète. Elles étaient libres de participer ou non mais dans l'affirmative, les pharmaciens devaient obligatoirement suivre la formation par les professionnels de l'URPS pharmaciens de PACA.¹⁰⁹

Si les dépistages que nous venons de voir sont gratuits pour les patients, ils peuvent également faire l'objet d'une tarification. En effet, le Collectif National des Groupements de Pharmacies d'Officines (CNGPO) a lancé en pharmacie une campagne de dépistage de 5 risques cardiovasculaires : indice de masse corporelle, hypertension artérielle, cholestérolémie, glycémie et tabagisme. Un coffret santé est remis à la suite de l'entretien au patient avec un carnet de dépistage et un CD-Rom d'éducation et de prévention. Le service est tarifié 18€ comprenant la rémunération de l'acte pharmaceutique. Ce montant peut être remboursé par les adhérents de l'Assureur Allianz partenaire de l'opération de dépistage.¹¹⁰ Ces campagnes de dépistages sont principalement faites à l'initiative de la profession mais n'émanent pas des pouvoirs publics.

Cependant, depuis juin 2013 suite à un arrêté, les pharmaciens d'officine sont autorisés à effectuer trois tests de dépistage. Selon le résultat obtenu, le patient sera, si besoin, orienté vers son médecin traitant.¹¹¹

- **Le test capillaire d'évaluation de la glycémie** : Il permet de mesurer le taux de sucre dans le sang du patient et ainsi de mettre en évidence une hypoglycémie ou une hyperglycémie pouvant faire suspecter un diabète. Il est réalisé à partir d'une goutte de sang prélevée sur le bout du doigt.
- **Le test oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A** : Un prélèvement réalisé dans le fond de la gorge, sur l'amygdale, à l'aide d'un écouvillon permet de savoir si le patient est ou non infecté par une bactérie responsable de la majorité des angines bactériennes, le streptocoque du groupe A. La réalisation de ce test de dépistage rapide est en lien avec la politique de diminution de la consommation d'antibiotiques.¹¹² Réduire la prescription inutile d'antibiotiques est en effet l'objectif premier au-delà même de la diminution du nombre de consultations médicales que ce service pourrait engendrer.
- **Le test naso-pharyngé d'orientation diagnostique de la grippe** : Réalisé le plus tôt possible après l'apparition des symptômes, ce test permet de mettre en évidence la présence des virus de la grippe les plus fréquents (Influenza A et B). Il est réalisé à partir d'un prélèvement fait dans le nez à l'aide d'un écouvillon. Philippe GAERTNER, Président de la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France, pense que ce test ne sera utilisé que dans des situations exceptionnelles : «À mon sens, les autorités n'ont pas la volonté de multiplier ce test dans le cadre de la grippe saisonnière. Je pense plutôt qu'ils ont voulu permettre au pharmacien d'être un acteur supplémentaire de dépistage en cas de pandémie.»¹¹³

A l'heure actuelle, aucune rémunération n'est prévue pour la réalisation de test de dépistage en pharmacie, seul le matériel utilisé pour le test peut être facturé.¹¹⁴

1.1.1.2 Le suivi vaccinal se met en place

En 2008, 98% des enfants étaient vaccinés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (DTCP). Par contre la couverture concernant la rougeole, la rubéole et les oreillons était moins importante avec 89% des enfants vaccinés à 2 ans. Ce taux est inférieur à la moyenne européenne mais surtout en deçà des objectifs de santé

publique fixés à 95% pour ces 3 maladies. En effet, après l'éradication de la poliomyélite de l'Europe en 2002, l'OMS avait émis un objectif d'élimination de la rougeole et de la rubéole pour 2010.¹¹⁵ De plus, l'InVS souligne l'insuffisance de la vaccination chez l'adolescent (moins de 50%), concernant l'hépatite B, et contre le tétanos chez l'adulte. Elle alerte sur la nécessité de poursuivre les efforts pour ces populations afin d'atteindre les objectifs fixés par la loi de santé publique, soit au moins 95 % pour toutes les vaccinations. Chez les adultes de 65 ans ou plus, le taux de vaccination contre la grippe est nettement inférieur à l'objectif national de 75 % : seulement environ une personne sur deux est vaccinée et ce nombre est en baisse constante depuis trois ans.¹¹⁶

Face à ce constat, il est évident que le pharmacien a un rôle important à jouer. En effet, il est en première ligne pour vérifier le statut vaccinal de toutes personnes, petits comme grands, passant à l'officine et pour leur indiquer les rappels à réaliser, et ce d'autant plus que le calendrier vaccinal a été récemment revu (2013 et avril 2014). La dernière modification concerne la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans dont le nombre de doses passe de trois à deux doses.

Comme le carnet de santé est très peu utilisé par les adultes, l'Ordre national des pharmaciens a émis le souhait que le dossier pharmaceutique serve de support pour le suivi vaccinal. Aujourd'hui restreint aux 4 derniers mois, l'historique du DP serait étendu pour les vaccins. Aujourd'hui le suivi vaccinal est une formation proposée aux pharmaciens par les organismes agréés pour le développement professionnel continu (DPC).

1.1.1.3 La télémédecine : opportunité pour le pharmacien (article 78) ?

Selon l'article R.6316-1 du code de la santé publique, les outils de télémédecine utilisent les technologies de l'information et de la communication à distance pour mettre en rapport les professionnels de santé entre eux ou avec un patient. Cette pratique requiert nécessairement un médecin et permet donc à distance d'établir un diagnostic, d'assurer le suivi à visée préventive ou post-thérapeutique pour un patient à risque, de surveiller l'état des patients ou encore, de requérir un avis spécialisé, de prescrire ou de réaliser des prestations ou des actes de soins. Du fait de l'acte « à distance », la télémédecine peut constituer une solution contre la désertification médicale en facilitant l'accès aux soins. Parmi les actes de télémédecine, on trouve :¹¹⁷

- La téléconsultation : Permet à un médecin de donner une consultation à distance à un patient accompagné ou non d'un autre professionnel de santé, un pharmacien par exemple.
- La téléexpertise : Permet de solliciter l'avis de confrères experts sur un dossier médical.
- La télésurveillance médicale : Permet à un professionnel médical d'interpréter à distance des données utiles pour le suivi d'un patient de manière à adapter la prise en charge.
- La téléassistance médicale : Permet à un professionnel de santé d'assister un confrère à distance dans la réalisation d'un acte de soin.

En 2011, pour faciliter le déploiement de la télémédecine, la priorité avait été mise sur la permanence des soins en imagerie médicale, la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux, la santé des personnes détenues, la prise en charge d'une maladie chronique et les soins en hospitalisation à domicile (HAD). D'après la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014, il est prévu, depuis le 1^{er} janvier 2014, la possibilité de mener des expérimentations concernant le déploiement de la télémédecine dans des régions pilotes sur une durée de 4 ans. Elles sont mises en œuvre par les ARS selon une convention avec les organismes locaux d'assurance maladie, les établissements médico-sociaux, les établissements de santé et les professionnels de santé volontaires dont le pharmacien, qui peut être un réel acteur dans la télémédecine.

A titre d'exemple, nous pouvons citer le réseau Cardiauvergne, premier service de coordination des soins pour insuffisance cardiaque à utiliser des outils de télémédecine. Mis en place en janvier 2012, il permet de renforcer la coordination des soins, d'assurer la télésurveillance et l'éducation thérapeutique de patients insuffisants cardiaques graves en Auvergne.¹

1.1.2 La place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique

Dans le titre III de la loi HPST « Prévention et santé publique », l'éducation thérapeutique du patient (article 84) est élevée au rang de priorité nationale. Deux alinéas apportent cependant de nouvelles notions quant à la dispensation de l'éducation thérapeutique : les

¹ <http://www.cardiauvergne.com/>

actions d'accompagnement (Art. L.1161-3) qui font l'objet des entretiens pharmaceutiques que nous étudierons en détails dans la partie I.1.3 et les programmes d'apprentissage (Art. L.1161- 5) développés ici.

En matière de santé publique la loi HPST a intégré à part entière l'éducation thérapeutique dans le parcours de soin du patient.¹⁰⁶ Ces programmes d'éducation ont pour but d'aider le patient à acquérir une autonomie vis-à-vis de leur maladie et ses traitements, de faciliter son adhésion et d'améliorer sa qualité de vie. Ils sont soumis à un cahier des charges national, garant de leur qualité, proposés aux ARS et mis en œuvre après acceptation par la HAS avec l'aide des associations de patients. Ces programmes sont proposés au malade par le médecin prescripteur et donnent lieu à l'élaboration d'un programme personnalisé. Ils peuvent faire l'objet d'apprentissage pour que le patient s'approprie les gestes techniques nécessaires à l'usage de certains médicaments.

Le décret d'application concernant les programmes d'éducation thérapeutique a été publié le 2 août 2010 puis modifié 31 mai 2013.^{118,119} Ces textes définissent le contenu de ces programmes et précisent l'obligation de formation de 40 heures pour les professionnels de santé intégrant l'éducation thérapeutique du patient. De plus, ils mettent en avant la nécessité pour les acteurs de cette éducation de posséder :

- « Des compétences techniques permettant de favoriser une information utile du patient sur la maladie et le traitement, de fournir les éléments nécessaires au suivi et à l'organisation. Pour la coordination, ces compétences sont adaptées à la conception des dispositifs d'intervention et d'analyse des données ainsi qu'à la stratégie d'animation des équipes ;
- Des compétences relationnelles et pédagogiques permettant de développer un partenariat avec les patients. Pour la coordination, ces compétences sont adaptées au développement des apprentissages et aux échanges au sein des équipes et avec les partenaires ;
- Des compétences organisationnelles permettant de planifier des actions et de conduire un projet d'éducation thérapeutique du patient. Pour la coordination, ces compétences sont adaptées à la planification et à l'évaluation des actions menées, à l'identification des canaux de communication les plus appropriés. »¹¹⁹

Fort de ses connaissances du médicament et des dispositifs médicaux, le pharmacien a une place toute légitime dans ces programmes pour expliquer le plan de prise des médicaments,

les éventuels effets indésirables et pour contribuer à l'observance médicale dans son ensemble. L'ETP fait appel à une équipe pluridisciplinaire et le pharmacien, expert du médicament, informateur et conseiller peut prendre la fonction de :

- un éducateur technique (auto-mesure),
- un renforçateur (« disease manager »),
- un médiateur au sein d'une équipe d'ETP.⁹³

Le pharmacien, se plaçant du côté du traitement (le médecin étant du côté de la maladie), peut apporter une vision différente. Il est reconnu comme un interlocuteur privilégié du patient chronique, pour autant il ne se substitue pas au médecin, il devient un « médiateur ». En effet, il peut aider le patient à reformuler son ressenti pour analyser ses antécédents médicamenteux et pour le transmettre au médecin, notamment en cas de difficultés rencontrées. De plus l'environnement social, professionnel et familial est en général bien connu du pharmacien grâce à sa situation de proximité. Il possède ainsi une connaissance globale des personnes fréquentant la pharmacie. Tout à la fois premier référent de santé consulté et confident neutre, le pharmacien représente proximité, présence, permanence et disponibilité.⁶¹

Une étude a été menée par le groupe « éducation thérapeutique » de la société française de pharmacie clinique (SFPC), pendant 2 mois, pour mesurer l'implication des pharmaciens dans les programmes d'ETP et ce quelque soit leur lieu d'exercice. Par le biais d'un auto-questionnaire, 228 réponses ont été exploitées et ont mis en avant les résultats suivant :¹²⁰

- 22% des pharmaciens présents dans les programmes d'ETP réalisés sont des officinaux.
- Sur 61 démarches éducatives auxquelles ont participé les pharmaciens de ville, 51 ont eu lieu à l'officine.
- Les pharmaciens, qu'ils soient hospitaliers ou officinaux, sont instaurateurs des projets dans 38% des cas.
- 41% des programmes d'ETP réalisés concernent les pathologies cardiovasculaires et endocriniennes.

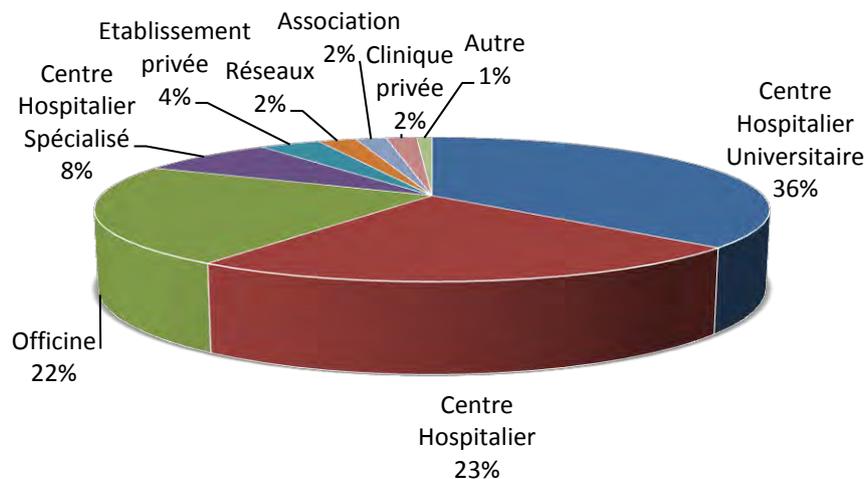


Figure 13 : Lieu d'exercice du pharmacien du programme d'ETP.

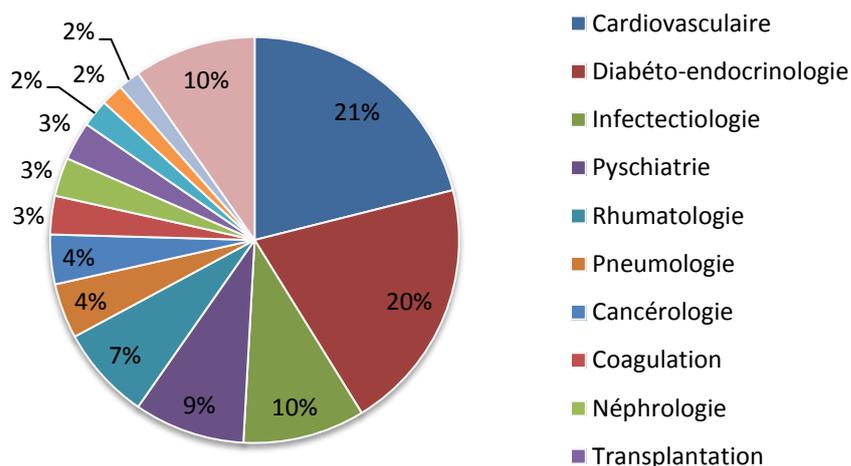


Figure 14 : Pathologies concernées par les programmes d'ETP.¹²⁰

1.1.3 L'accompagnement et le suivi du patient par le pharmacien

A l'article 38 vu précédemment, on peut ajouter un paragraphe de l'article 84 : « Art.L. 1161-3.-Les actions d'accompagnement font partie de l'éducation thérapeutique. Elles ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades, ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie. Elles sont conformes à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé ».

Les patients atteints de maladies chroniques peuvent rencontrer des difficultés au quotidien pour adapter leurs comportements hygiéno-diététiques à leur pathologie ou à adopter une bonne observance du traitement. De par l'autorité que représente le médecin, il n'est pas toujours le meilleur interlocuteur pour aborder les difficultés du traitement. Le patient ne confie pas forcément à son médecin qu'il ne suit pas correctement son traitement. De plus, du fait du manque de temps médical observé et cela n'ira pas en s'arrangeant, les pouvoirs publics ont jugé nécessaire d'organiser cet accompagnement en dehors des cabinets de généralistes.¹⁰⁷ Le médecin doit donc pouvoir compter sur des relais pour suivre les patients. C'est pourquoi, l'accompagnement du patient par le pharmacien constitue un nouveau service qui permet l'apport d'informations, de savoir faire concernant leur traitement mais aussi de soutien et de motivation pour mener à bien les changements essentiels de leur mode de vie. De plus, le pharmacien est un professionnel de santé familier pour le patient, qu'il voit régulièrement et cet accompagnement ne bouleverse en rien son emploi du temps habituel.

Les résultats d'une étude réalisée avec le concours de 80 pharmacies du Nord-Pas-de-Calais, de la Champagne-Ardenne et de la Basse-Normandie, actives pendant 12 mois auprès de 270 patients asthmatiques, ont été publiés en 2008, donc avant que la loi HPST ne soit promulguée. Ils ont conclu qu'un entretien pharmaceutique conduit à une amélioration significative, progressive et surtout durable de l'état de contrôle de l'asthme des patients : les patients ayant un contrôle satisfaisant de leur asthme sont passés de 39% au début de l'étude à 64% douze mois après.¹²¹ Ces résultats témoignent d'un effet positif de l'entretien pharmaceutique sur la prise en charge de l'asthme qui n'a pas pour vocation de remplacer les différents programmes d'éducation thérapeutique, mais de constituer une aide efficace dans la prise en charge du patient.

Un investissement pertinent dans le suivi et le soutien des patients chroniques peut s'avérer rentable économiquement dans le sens où cela peut éviter certaines complications voire hospitalisations. Pour cela l'accompagnement doit être de qualité et le choix des patients ciblé sur les personnes qui en ont réellement besoin. Ceci étant, au-delà de l'aspect économique, le bénéfice de cette mission s'envisage au seul regard du gain sanitaire pour le patient : amélioration de l'autonomie, acceptation de la maladie, moindres souffrances, etc. Les programmes d'éducation thérapeutique constituent parfois une démarche exigeante pour le patient et s'adressent principalement à des personnes motivées. Dès lors

l'accompagnement pharmaceutique représente une alternative plus souple pour le patient qui peut se sentir plus intéressé aussi du fait qu'elle émane d'un professionnel connu et reconnu qu'il voit régulièrement.

A ce jour le pharmacien est habilité, depuis juin 2013, à suivre à l'officine, les patients sous traitement anticoagulants antivitamines K. Très prochainement est attendu l'arrêté autorisant le suivi des patients asthmatiques initialement prévu en 2013. Selon les syndicats, l'accompagnement s'étendrait par la suite au suivi des patients sous traitement substitutif aux opiacés. Aujourd'hui, 5 ans après la parution de la loi HPST, les entretiens d'accompagnement sont la seule mission pour laquelle la rémunération du pharmacien est actée.

1.1.4 Le pharmacien référent pour les EHPAD

Le rôle du pharmacien est essentiel dans la chaîne thérapeutique des Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) dépourvus de Pharmacie d'Usage Intérieur (PUI). Les missions du pharmacien référent sont variées et permettent d'assurer une dispensation médicamenteuse sécurisée au sein de l'EHPAD. Il est amené à exercer principalement les fonctions suivantes :

- Promouvoir le bon usage des médicaments,
- Vérifier la qualité des prescriptions pour lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse
- Réaliser l'audit du circuit du médicament et des dispositifs médicaux de l'EHPAD,
- Participer à l'élaboration de la liste préférentielle des médicaments en EHPAD,
- Garantir une maîtrise des dépenses pharmaceutiques par ses missions autour de la prescription,
- Contribuer activement à la vie de l'établissement pour la formation du personnel, la réalisation de protocoles de soins, la veille sanitaire en collaboration avec le médecin coordinateur et l'équipe soignante.^{122,123}

Il est à noter que le pharmacien référent peut être différent du pharmacien dispensateur mais il doit être qualifié pour la gériatrie et se conformer à une formation continue dans le cadre de son développement professionnel continu (DPC). Dans son rapport sur la politique du médicament en EHPAD, Philippe VERGER, directeur adjoint au CHU de Limoges, relève l'intérêt du pharmacien référent « *sous condition d'être formé à la gérontologie et à la*

gestion des risques ». Il souligne également que, « *au-delà du pharmacien référent, une meilleure coopération entre les professionnels de santé passe par une définition des rôles de chacun dans le circuit du médicament* ». Il préconise d'« *élaborer un texte relatif au pharmacien référent définissant son statut, ses missions, sa formation et sa rémunération* ». ¹²⁴ En effet, à ce jour, il n'est toujours pas prévu de rémunération pour le pharmacien référent.

1.1.5 Le pharmacien correspondant

Faisant suite à la loi HPST, le décret d'application relatif aux missions des pharmaciens d'officine correspondants est paru le 5 avril 2011. ¹²⁵ Ces textes confèrent le droit au pharmacien de renouveler le traitement d'un patient dans le cadre d'un protocole de coopération entre le médecin et le pharmacien. Ainsi, le pharmacien correspondant, qui peut être le pharmacien titulaire comme l'adjoint ou le pharmacien gérant, réalise des bilans de médication avec le patient qui peuvent concourir à d'éventuelles modifications posologiques lors du renouvellement du traitement. Dans ce cas, il doit mentionner le renouvellement de la prescription sur l'ordonnance et précise l'ajustement de posologie sur une feuille annexée à l'ordonnance datée et signée, comportant le timbre de la pharmacie, le nom du médicament qui donne lieu à la modification ainsi que la nouvelle posologie ou le nom du produit concerné associé éventuellement à cet acte. Le pharmacien indique sur l'ordonnance la présence de la feuille annexée. Le dossier pharmaceutique du patient, lorsqu'il existe, prend en compte tous ces éléments. ¹²⁶ Les bilans de médication sont effectués selon un rythme et des modalités définis par le protocole. Le pharmacien évalue également de manière particulière l'observance et la tolérance du traitement par le patient, recense les effets indésirables et notifie tous les éléments prévus avec le médecin prescripteur dans le protocole, qui en recevra les conclusions.

Le protocole de coopération pour le pharmacien correspondant, est une sorte de "guideline" détaillé et rédigé par le médecin et le pharmacien. Pour aider ces professionnels à transcrire leur protocole, la HAS a édité des guides méthodologiques. ¹²⁷ Ce dernier est soumis à l'ARS qui s'assure que ce protocole corresponde à un réel besoin de santé avant de le soumettre à la HAS qui va en évaluer la pertinence en matière de qualité de soins. Notons que la HAS est en mesure d'étendre un protocole de coopération initiée en région à

l'ensemble du territoire national. Si le protocole est approuvé, pharmacien et médecin l'enregistreront auprès de l'ARS de leur région. Suite à cela, les deux professionnels sont tenus de réaliser le suivi du protocole pendant un an et de fournir les informations relatives à cette mise en œuvre à l'ARS et la HAS. Une fois le pharmacien désigné par son patient comme pharmacien correspondant, le médecin fera mention sur sa prescription de la posologie minimale et maximale du traitement, la durée totale de l'ordonnance renouvellements compris ne peut excéder douze mois.

L'avantage de la mission de pharmacien correspondant est de pallier à la désertification médicale que connaissent certaines régions rurales et de faire gagner du temps aux patients stables en leur évitant d'aller consulter le médecin juste pour un simple renouvellement de traitement chronique. Cependant, cette mesure est très critiquée par la profession médicale. En effet, lors de sa mission relative à l'évolution de la rémunération des pharmaciens d'officines ordonnée en 2011 par le ministère du travail, de l'emploi et de la santé, l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) a constaté une très forte opposition de la part des médecins, fermement contre le fait que le pharmacien puisse modifier la posologie de traitements médicamenteux.¹⁰⁷

Selon l'ARS de Midi-Pyrénées, à ce jour aucun protocole de coopération n'a été validé par la HAS concernant des pharmaciens correspondants. Pour les cas de coopérations interprofessionnelles soumis à l'ARS, ils ne concernent pas les bilans de médication.² La réticence des médecins ajoutée à la lourdeur administrative, bien qu'assouplie en 2012 suite au retour d'expérience relatif à l'instruction des premiers protocoles de coopération entre professionnels de santé, sont des raisons plausibles à ce constat. A savoir également que la rémunération du pharmacien pour cet acte n'est pas mentionnée dans les textes mais elle est évaluée au niveau régional en fonction de la charge de travail qu'elle génère. Dans la mesure où cette rémunération est inférieure au coût d'une consultation médicale, cette mission s'avèrerait source d'économie pour la collectivité puisqu'elle permettrait de diminuer le nombre de consultations. Selon une enquête menée par les ARS, près de 95% des pharmaciens sont volontaires pour assurer la mission de pharmacien correspondant et d'opérer des bilans de médicaments, des actions de dépistage, de collaborer à des programmes d'ETP et d'effectuer le suivi vaccinal.¹⁰⁷

² Informations recueillies le 14 mai 2014 auprès de Nadine PASCON, responsable de la coordination et du suivi de projets, Département 1^{er} Recours, Direction de l'offre de soins et de l'autonomie à l'ARS de Midi-Pyrénées.

1.2 La coopération professionnelle

Pour mieux faire face aux défis que doit relever notre politique de santé, il est plus que jamais nécessaire de développer les coopérations entre les professionnels de santé :

- Besoins croissants de prise en charge liés à l'augmentation des maladies chroniques et des polyopathologies dans un contexte de vieillissement de la population ;
- Evolution défavorable de la démographie médicale, accentuée par les disparités de répartition territoriale ;
- Emergences des progrès technologiques médicaux facilitant le partage de compétence entre professionnels de santé ;
- Garantir l'efficacité des prises en charge face aux difficultés croissantes de financement des dépenses de santé ;
- Désir des professionnels à faire évoluer leurs activités et leurs compétences tout au long de leur vie.¹²⁸

La coopération entre professionnels de santé permet d'opérer des transferts d'activités et d'actes de soins ou de réorganiser leurs modes d'interventions auprès du patient.¹²⁸ Il ne s'agit pas de délégation des tâches mais de travailler ensemble en suivant des objectifs communs. Les démarches de coopérations sont encadrées par des protocoles liant nominativement les professionnels. Ces protocoles sont soumis en premier lieu à l'ARS qui vérifie qu'ils répondent à un besoin de santé constaté au niveau régional puis qui le transmet à la HAS pour validation. Par le biais d'une meilleure coordination entre professionnels de santé, l'objectif est de faciliter leur exercice au sein des maisons de santé pluri-professionnelles, d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients et de diminuer des coûts pour l'assurance maladie.¹⁰⁴

La coordination des soins a pour but de mettre en commun, dans le parcours de soins, les compétences et les connaissances de chaque professionnel de santé pour une prise en charge et un accompagnement plus efficient du patient. Aujourd'hui différents niveaux de coopérations interprofessionnelles existent. On retrouve des structures élaborées comme les maisons de santé pluriprofessionnelles où les différents acteurs de santé sont regroupés au sein d'un même lieu, et les pôles de santé où, les professionnels de santé œuvrent au sein d'un territoire déterminé.

Les professions médicales ou para-médicales présentes dans ces structures sont des professionnels exerçant déjà « sur le terrain » et qui ont voulu travailler ensemble. La rémunération qui leur est allouée est encore à ce jour expérimentale. Pour que les patients puissent bénéficier de cette coopération, de façon durable et de manière homogène sur l'ensemble du territoire, il faut un financement à l'interprofessionnalité. L'accord interprofessionnel entre les syndicats de professionnels libéraux et l'assurance maladie est en cours de négociation. Marisol TOURAINE, Ministre des Affaires sociales et de la Santé souligne que «les négociations se concentreront sur le niveau de rémunération des équipes de soins de proximité, qui doit être adapté aux nouveaux services qu'elles offrent aux patients ». ¹²⁹ En janvier 2013, on recensait plus de 400 maisons et pôles de santé en France et plusieurs projets étaient en cours de réalisation. ¹³⁰ Les prévisions font état de 600 maisons et pôles de santé fin 2014. ¹²⁹

Des URPS ont lancé des expérimentations de coordinations interprofessionnelles pour prendre en charge la sortie d'hôpital des patients. L'URPS Ile-de-France des pharmaciens en collaboration avec celles des médecins libéraux et des infirmiers libéraux a déjà lancé la carte de coordination interprofessionnelle en octobre 2013 qui a pour but d'améliorer le parcours de soins des patients chroniques via une meilleure communication ville/hôpital (Cf. Annexe 13). Renaud NADJAH, Président de l'URPS Pharmaciens Ile-de-France annonce le projet d'un programme d'éducation du patient autour de la contraception et des infections sexuellement transmissibles en coopération avec l'URPS des sages-femmes. ¹³¹

Instaurées par l'article 123 de la loi HPST, les Unions Régionales de Santé (URPS) ont pour but de « contribuer à l'organisation et à l'évolution de l'offre de santé au niveau régional, notamment à la préparation du projet régional de santé et à sa mise en œuvre. Elle peut conclure des contrats avec l'agence régionale de santé et assurer des missions particulières impliquant les professionnels de santé libéraux dans les domaines de compétence de l'agence. Elle assume les missions qui leur sont confiées par les conventions nationales prévues au titre VI du livre Ier du code de la sécurité sociale. Les unions régionales contribuent à l'organisation de l'offre de santé régionale. » Les URPS existent pour chaque profession libérale. Elles sont chargées d'appliquer le plan stratégique de santé régional en s'aidant des ressources de chaque profession de santé. ¹³²

Quant à la HAS, elle a mis au point un plan personnalisé de santé pour l'expérimentation des parcours de soins pour les personnes âgées en risque de perte d'autonomie (PAERPA) dont le pharmacien fait d'emblée partie des professionnels de santé concernés.¹³⁰

En Midi-Pyrénées, une demande de coopération entre médecins et pharmaciens sur la « Prise en charge de patients âgés de plus de 70 ans atteints d'un diabète non insulino-dépendants ou d'hypertension artérielle pour lesquels l'observance doit être améliorée » a été présentée à l'ARS. Ce projet en est encore au stade de la lettre d'intention soit au début de la phase d'instruction.

L'ARS d'Auvergne a déposé une demande de validation de protocole entre médecins et pharmaciens en octobre 2013. Il s'agit d'un Test de Dépistage Rapide des angines à streptocoques (TDR). Le but de ce protocole est d'optimiser la prescription d'antibiotiques dans le cadre d'une angine en :

- Dépistant grâce au TDR les angines à streptocoques qui nécessitent une prise en charge par antibiothérapie.
- Réduisant la part aveugle de prescription d'antibiotiques.

Ce protocole a donc pour ambition l'amélioration des prises en charges des angines avec une optimisation de la délivrance d'antibiotiques qui aboutira à une baisse de leur prescription dans les angines. Pour l'heure ce protocole est toujours en cours d'instruction à la HAS.³

La HAS a entrepris, avec le ministère de la santé, un travail pour faciliter les démarches des professionnels et des ARS, suite au retour d'expériences relatif à l'instruction des premiers protocoles de coopération. De nouveaux supports proposant un modèle type pour les professionnels sont disponibles afin d'assouplir et de simplifier l'élaboration, la rédaction et la démarche en vue de protocole de coopération entre professionnels de santé.⁴ Il existe cependant un frein humain à la coopération professionnelle qui réside dans la relation même entre les professionnels de santé, structurée de manière concurrentielle. En effet, chaque profession entend affirmer son autonomie d'exercice, conforter sa position dans la hiérarchie entre les professionnels quelle soit explicite ou implicite, mais encore garantir la source de ses revenus.

³ Informations recueillies le 14 mai 2014 auprès de Nadine PASCON, responsable de la coordination et du suivi de projets, Département 1^{er} Recours, Direction de l'offre de soins et de l'autonomie à l'ARS de Midi-Pyrénées.

⁴ Ensemble des outils accessibles sur le site de la HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1240280/fr/protocole-de-cooperation-entre-professionnels-de-sante.

1.3 Le développement professionnel continu (article 59)

Améliorer la performance des personnels de santé (productivité, compétence et capacité à s'adapter à de nouveaux rôles) est un défi continu dans un système de santé caractérisé par une augmentation des dépenses de santé, un besoin accru des populations et une charge croissante liée aux maladies chroniques. Dans ce contexte, la formation médicale continue est devenue développement professionnel continu (DPC) basé sur l'évaluation des pratiques, le perfectionnement des compétences, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, la prise en compte des priorités de santé publique et la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. La mise en œuvre de cette mesure a nécessité le projet de douze décrets d'application. Le DPC comprend l'acquisition ou l'approfondissement de connaissances et de compétences ainsi que l'analyse des pratiques professionnelles, par les professionnels eux-mêmes. Le développement professionnel est une obligation à laquelle chaque acteur de santé doit se soumettre de façon individuelle et permanente, et cela, chaque année au travers d'au moins un programme de DPC. Ces programmes sont réalisés selon une méthode validée par la HAS et correspondent à des orientations, soit nationales définies par arrêté ministériel, soit régionales fixées par l'ARS. Ces programmes seront proposés par des organismes de développement professionnel continu. Les orientations nationales sont dictées par des commissions scientifiques indépendantes constituées de représentants soit des conseils nationaux professionnels, soit des sociétés savantes, soit des associations professionnelles, des praticiens professeurs d'université, des représentants de l'ordre et des personnalités qualifiées. Le contenu du DPC est décliné pour chaque profession de santé : médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens et professionnels paramédicaux. Selon le professionnel de santé, le contrôle du respect de l'obligation de formation continue sera confié aux Conseils de l'Ordre, aux employeurs ou aux ARS.¹³³

Ainsi les professionnels sont mieux formés, plus responsabilisés et reconnus par le renforcement de l'évaluation des pratiques professionnelles. De plus les programmes du DPC étant orientés selon les nouvelles missions de la loi HPST, les professionnels sont incités à la coopération notamment en matière d'éducation thérapeutique du patient et de qualité des soins. Cette situation offre donc une opportunité aux pharmaciens d'utiliser leurs

compétences professionnelles pour délivrer des services pharmaceutiques sûrs, de haute qualité, présentant un rapport coût/efficacité favorable et bénéfiques pour le système de santé. Le leadership est un élément essentiel pour donner les moyens aux officinaux de tirer le meilleur parti de ces opportunités, d'innover et d'adapter leur pratique.¹³⁴ Au-delà de l'élargissement et de la valorisation de ses compétences, de nouveaux modes de rémunération du pharmacien sont en jeu.

2 La voie des entretiens pharmaceutiques pour les patients chroniques et leur rémunération se précisent : La convention nationale pharmaceutique du 4 avril 2012

La nouvelle convention nationale des pharmaciens résulte d'un accord signé le 4 avril 2012, pour une durée de 5 ans, entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens : la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF), l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) et l'Union nationale des pharmacies de France (UNPF). Cette convention est entrée en vigueur le 7 mai 2012 après publication au journal officiel le 6 mai 2012.

Ce texte expose les enjeux et les objectifs du pharmacien afin de renforcer la santé publique pour 65 millions de bénéficiaires. Dans la suite de la loi HPST, la convention a pour but de valoriser les compétences du pharmacien de manière à :

- Renforcer son rôle de conseil de premier recours,
- Améliorer la coopération entre les professionnels de santé,
- Accentuer son rôle de prévention et de coordination en menant des actions de dépistage ou de prévention,
- Accompagner et suivre les patients dans leurs soins.¹³⁵ Ce dernier point promeut la qualité de l'exercice pharmaceutique qui permet d'améliorer l'observance et de prévenir les risques d'accidents iatrogènes.

Cette revalorisation, véritable évolution du métier, montre la place incontournable du pharmacien dans le système de santé publique et confirme son statut d'acteur essentiel dans la qualité des soins et la prévention pour faire progresser la santé.

La reconnaissance du rôle du pharmacien se traduit également par la diversification des modes de rémunération portant notamment sur des engagements individualisés de qualité, d'efficacité et de modernisation. En effet, jusqu'alors la rémunération du pharmacien

provenait principalement de la marge sur les médicaments dispensés. Désormais le pharmacien perçoit une rétribution sur la base d'objectifs d'efficacité et de santé publique. Concrètement il s'agit d'engagement du pharmacien dans la dématérialisation des échanges avec les caisses d'assurance maladie, le suivi du traitement de certains malades chroniques et la qualité de la dispensation. De ce fait, il a été créé :

- Un honoraire à la dispensation (instauration progressive),
- Une rémunération pour l'accompagnement pharmaceutique,
- Une rémunération des engagements individuels en santé publique.

Une partie de la rémunération du pharmacien tient alors compte de l'atteinte d'objectifs fixés selon 3 axes : la modernisation de l'officine, la qualité et l'efficacité de la pratique.

CHAMPS INDICATEURS	INDICATEURS
<p>Modernisation de l'officine</p> <p>Télétransmission des FSE en SV</p> <p>Scannérisation des pièces justificatives</p>	<p>Volume de facturation en FSE et taux de télétransmission supérieur à 95 % et version du socle technique de référence SESAM-Vitale.</p> <p>Intégration dans le dispositif de scannérisation et transmission via cd-rom ou par télétransmission</p>
<p>Qualité de la pratique</p> <p>Stabilité de la dispensation des génériques</p> <p>Accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques</p>	<p>90 % des patients visés qui se voient délivrer une seule marque de médicament générique pour chacune des molécules de l'annexe II.2., dans les conditions visées à l'article 21.2.1</p> <p>Nombre de patients traités au long cours par anticoagulants oraux inscrits pour le suivi de leur traitement auprès d'un pharmacien désigné</p>
<p>Efficacité de la pratique</p> <p>Efficacité de la pratique professionnelle portant sur le générique</p>	<p>Progression et atteinte d'un taux de substitution pour les molécules de l'annexe II.1.</p>

Tableau 8 : Modalités de calcul de la rémunération sur objectif. ¹³⁶

Tous les acteurs de santé doivent être concernés par la préservation et la meilleure allocation des ressources financières de l'Assurance Maladie. Ces avancées conventionnelles comptent améliorer la maîtrise des dépenses de santé et la qualité des soins. Les engagements individuels des pharmaciens et des médecins en termes de modernisation, de qualité et d'efficacité tendent vers un objectif commun : faire progresser la santé et garantir l'accès aux soins pour tous.

OBJECTIFS	PHARMACIENS	MEDECINS
Modernisation	Dématérialisation de la feuille de soins et des pièces justificatives <ul style="list-style-type: none"> ▪ Télétransmission ▪ Scannérisation 	Organisation du cabinet <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dématérialisation du dossier médical ▪ Télétransmission et téléservices
Qualité	Stabilité de la dispensation des génériques Accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques	Suivi des pathologies chroniques Prévention
Efficience	Niveau de substitution des molécules princeps par des molécules génériques	Niveau de prescription dans le répertoire des génériques Niveau de prescription des IEC versus IEC + sartans Niveau de prescription d'aspirine à faible dosage versus antiagrégants plaquettaires

Tableau 9 : Tableau comparatif du système de rémunération complémentaire sur engagements individuels des pharmaciens et des médecins.¹³⁷

2.1 La qualité de la dispensation

La qualité de la dispensation se concentre dans un premier temps sur deux objectifs : l'accompagnement des malades chroniques et la prévention des risques iatrogéniques, formalisé par un entretien pharmaceutique, et l'engagement de stabiliser la délivrance de génériques pour les patients de plus de 75 ans.

2.1.1 L'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux

La convention fournit le cadre pratique de cette nouvelle mission. Face aux risques iatrogéniques des traitements anticoagulants oraux exposés dans la première partie de cette thèse, elle concrétise la volonté des pouvoirs publics de recourir au pharmacien pour les diminuer. En effet, dans un premier temps ce sont les patients traités au long cours par AVK qui sont concernés par le suivi pharmaceutique. L'accompagnement des patients se fait sous forme d'entretiens pharmaceutiques durant lesquels le pharmacien conseille le patient à l'initiation de son traitement puis lors de son suivi pour une meilleure observance. L'entretien pharmaceutique doit permettre de :

- Renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients et valoriser son expertise sur le médicament,
- Evaluer la connaissance qu'a le patient de son traitement,
- Rechercher l'adhésion thérapeutique pour que le patient s'approprie au mieux son traitement,
- Analyser à terme l'approbation de son traitement par le patient.¹³⁷

Le pharmacien joue un rôle primordial dans l'information et les recommandations sur le bon usage des médicaments délivrés aux patients. Le patient est libre de choisir la pharmacie de son choix et le pharmacien de son choix pour réaliser cet accompagnement. Il se verra proposer un suivi régulier avec au moins deux entretiens annuels. Ce service est gratuit pour le patient, c'est le pharmacien qui sera rémunéré par les caisses d'assurance maladie en fonction du respect des engagements individuels de santé publique :

- Réalisation d'un entretien à l'instauration du traitement puis au moins 2 entretiens par an,
- Vérification de la réalisation de l'INR mensuel par le patient,
- Information du prescripteur, en cas de besoin, avec le consentement du patient.

2.1.2 La stabilité des médicaments génériques délivrés aux patients de plus de 75 ans

Les personnes âgées sont des personnes fragiles qui peuvent être vite déstabilisées par un changement et ce d'autant plus lorsque cela concerne leur traitement médicamenteux. De plus ce sont des patients souvent polymédiqués dont le risque de confusion entre les différents médicaments est non négligeable. Ajoutant à cela la substitution des médicaments princeps auxquels ils sont habitués par des médicaments génériques dont le conditionnement change d'une marque à une autre et le risque d'erreur est encore augmenté. C'est pourquoi, depuis 2012, il est demandé aux pharmaciens de s'engager à ce que 90% de ces patients de plus de 75 ans n'aient qu'une seule marque de générique délivrée pour chacune des 13 molécules identifiées dans l'arrêté du 7 novembre 2013 portant approbation de l'avenant n°2 à la convention nationale. Dans un premier temps, il s'agit de médicaments de cardiologie et de diabétologie.¹³⁸ Le pharmacien s'engage donc à

aider les personnes âgées à mieux comprendre les traitements délivrés sous forme de médicaments génériques.

Si ce taux de 90% n'est pas atteint par le pharmacien, sa rémunération portant sur les engagements sur les génériques sera réduite de 20% pour les molécules dont le taux de stabilité n'est pas atteint. Les premiers résultats en 2013, issus de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), montrent que 85 % des officines remplissent l'objectif de délivrance d'une seule marque de générique pour 90 % de leurs patients.¹³⁹ Et ce malgré de fortes ruptures d'approvisionnement sur les génériques intervenues durant l'été 2012 du fait d'une forte progression de la substitution non anticipée par certains laboratoires génériques.

2.2 L'efficacité de la prescription

L'efficacité de la prescription c'est la contribution du pharmacien pour optimiser les dépenses de santé. Elle se traduit par le développement des génériques qui représente encore un enjeu pour notre système de santé et le déploiement des conditionnements trimestriels.

2.2.1 Le développement des génériques

Au travers de cette convention, c'est l'effort de substitution des médicaments dans le répertoire générique qui est valorisé. En effet, le dispositif intègre une rémunération complémentaire sur objectifs. Le montant de la rémunération est en fonction du pourcentage de génériques délivrés, molécule par molécule, par rapport à des indicateurs fixés sur une trentaine de dénominations communes internationales (DCI) définie et actualisée chaque année par un avenant.¹³⁷

D'une manière globale, l'objectif est d'atteindre 85 % de taux de substitution. Pour parvenir au niveau fixé, les pharmaciens possèdent deux leviers:

- Des mesures individuelles incitatives à la progression du taux de substitution et à l'atteinte d'un niveau élevé de substitution. Il est à noter que le nombre d'unités de génériques vendues intervient dans le calcul de la rémunération.

- Un renforcement du dispositif tiers payant contre génériques à partir de juillet 2012. Ce point était déjà en vigueur mais très peu appliqué. Selon ce dispositif, le pharmacien ne doit pas effectuer le tiers payant si le patient refuse la substitution du médicament princeps par le médicament générique hors mention particulière du médecin. Le patient avance alors le coût du médicament princeps et l'assurance maladie le remboursera dans le même principe que la consultation médicale. Si le pharmacien ne respecte pas le « tiers-payant contre génériques », les caisses sont en mesure de ne pas lui régler les médicaments princeps délivrés.

Suite à ce renforcement, disons le, dissuasif pour le patient comme pour le pharmacien, le taux de substitution est passé de 72,6% en mai 2012 à 83,7 % à fin 2012, soit une évolution de plus de 12 points en 6 mois.¹³⁹

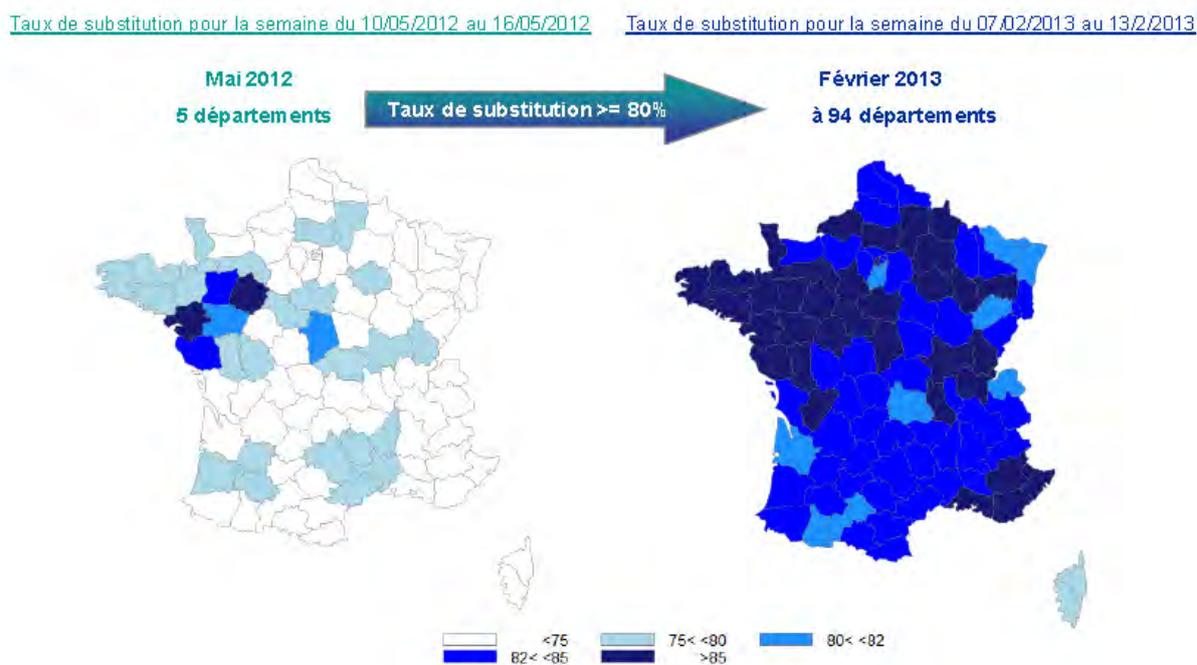


Figure 15 : Evolution du taux de substitution par département depuis la convention nationale du 4 mai 2012.¹³⁹

Les indicateurs d'efficacité comprennent deux seuils de déclenchement pour la rémunération : « seuil bas » et « seuil intermédiaire » qui sont fixés selon le potentiel de substitution de chaque molécule. Le calcul de la rémunération obéit alors à 3 principes :¹³⁸

- Si le taux de substitution atteint par le pharmacien est inférieur au seuil bas fixé par l'indicateur, il ne percevra pas de rémunération complémentaire.

- Si le taux de substitution atteint par le pharmacien est compris entre le seuil bas et le seuil intermédiaire fixé par l'indicateur, le pharmacien touchera une rémunération qui sera fonction de sa progression versus l'année n-1.
- Si le taux de substitution atteint par le pharmacien est supérieur au seuil intermédiaire, il reçoit une rémunération proportionnelle à son niveau de substitution.

2.2.2 Le déploiement des conditionnements trimestriels

Déjà présent depuis de nombreuses années, les conditionnements trimestriels ont été abandonnés puis réintroduits en 2004 par l'ancien ministre de la Santé Xavier Bertrand. Ils sont disponibles pour quatre pathologies chroniques : le diabète, l'ostéoporose, l'hypertension et l'hypercholestérolémie et sont destinés au traitement des patients stabilisés.¹⁴⁰ Conçu pour générer d'importantes économies pour l'assurance maladie, ces conditionnements constituent une perte de marge pour le pharmacien. En effet, leur prix initialement basés selon le principe de la marge dégressive lissée, induirait une perte de marge s'élevant à 10 millions d'euros par an selon le syndicat FSPF.

	PFHT en €	Marge Grossiste HT en €	Marge Pharmacien HT en €	PPTTC en €
Conditionnement mensuel	15,30	1,0220	4,5233	21,28
Conditionnement trimestriel avant l'arrêté du 4 mai 2012	43,61	2,9131	8,5779	56,26
Conditionnement trimestriel après l'arrêté du 4 mai 2012	43,61	2,9131	12,2129 = (4,5233*3*0,90)	59,97
Si générique en conditionnement trimestriel	17,44	1,1650	12,2129	31,47

Tableau 10 : Exemple de la marge du pharmacien sur un conditionnement trimestriel.¹⁴¹

Dans la convention, la volonté de développer les conditionnements trimestriels a été mise en avant. En 2012, le taux de pénétration de ces grands conditionnements était de 35%, l'objectif des pouvoirs publics est d'atteindre 55%. Pour cela, la marge des

conditionnements trimestriels a été revue par arrêté le 4 mai (JO du 10/05/2012). En effet, pour réduire l'impact financier sur le pharmacien, le nouveau calcul de la marge d'un conditionnement trimestriel tient compte de l'identification préalable du conditionnement mensuel qui devient la référence pour appliquer la règle énoncée dans l'arrêté soit 3 fois la marge pharmacien du conditionnement mensuel décotée de 10%.¹⁴¹ Grâce à cette disposition, la perte de marge n'est plus de 30% mais seulement de 10%. (Cf. Tableau 1)

2.3 La modernisation de l'officine

Chaque année, 424 km linéaires étaient consacrés à l'archivage sur papier des pièces justificatives à la facturation des ordonnances, 3 millions d'euros étaient dépensés pour indemniser la duplication des ordonnances par le pharmacien et en moyenne 24 000 ordonnances étaient transmises à l'Assurance Maladie.¹³⁵ Ce constat sans appel montre véritablement que la modernisation et la simplification des échanges entre l'Assurance Maladie et les officines étaient inévitables.

La convention a donc participé à la modernisation des officines et a simplifié les actions quotidiennes des pharmaciens grâce à la dématérialisation de la facturation (norme d'échange SESAM-Vitale 1.40) et des pièces justificatives ainsi que le développement des téléservices. Tout ceci en garantissant toujours un haut niveau de sécurité dans la transmission des données de santé des patients. En effet, les avancées technologiques intégrées aux logiciels permettent un gain de temps et de sécurité sur l'ensemble des tâches administratives.

Désormais le pharmacien est incité financièrement à favoriser les échanges avec les caisses d'assurances maladie via notamment la transmission numérique des ordonnances, c'est le service SCOR (SCannérisation des ORdonnances).¹⁴² Le cap de 50% des officines télétransmettant leurs pièces justificatives avec SCOR a été franchi début avril 2014 soit 11 313 officines.

La rémunération des engagements de dématérialisation repose sur 2 points :

- Un indicateur relatif au volume de télétransmission des Feuilles de Soins Electroniques (FSE) en SESAM-Vitale.
- Un indicateur relatif à l'intégration dans l'officine de la scannérisation moyennant une condition de qualité des pièces justificatives numériques transmises.¹³⁸

La contribution perçue par le pharmacien correspond à 0,05€ par FSE ou 0,064€ dès lors qu'il télétransmet les FSE par version 1.40 du logiciel de référence Sésam Vitale. A cela s'ajoute une rémunération annuelle valorisant la scannérisation des pièces justificatives et leur transmission par cd-rom ou par télétransmission (SCOR). Cependant, l'attribution de la rémunération est conditionnée au respect d'une qualité des pièces justificatives numérique qui assure une reproduction fidèle à l'original c'est-à-dire exploitables à 99%. A terme, la prescription dématérialisée à la source facilitera également les échanges entre les pharmaciens et les médecins.¹⁴³

2.4 La création d'un honoraire de dispensation

La rémunération des officines fondée sur la marge dégressive lissée a vu le jour en 1990. Le dispositif en 3 tranches tel que nous le connaissons aujourd'hui, lui date de 2004. (Cf. tableau 11) La rémunération de la dispensation provient donc de la marge commerciale. Cette marge, préalablement proportionnelle, avait déjà été réformée pour limiter la répercussion de l'effet de structure sur les ressources de l'officine c'est-à-dire l'impact économique de la substitution de médicaments chers par des médicaments moins onéreux.¹⁰⁷

Jusqu'à maintenant les ressources de la pharmacie concernant la dispensation des médicaments remboursables provenaient à 75% de la marge commerciale et 25% du forfait à la boîte. Avec la mise en place de la nouvelle convention, une partie de la marge va être déplacée en honoraire. En effet dans un premier temps, l'honoraire de dispensation représentera 12,5% de la marge des médicaments remboursés. L'objectif dans 5 ans (donc en 2017) est d'atteindre un honoraire qui représenterait 25% de la marge actuelle des pharmaciens sur le médicament.¹³⁶ Le financement de cette réforme de l'honoraire proviendra donc d'un transfert progressif d'une partie de la marge réglementée.

Il est évident qu'avec la volonté du gouvernement de réduire les dépenses de santé par le biais, entre autres, des baisses de prix des médicaments et de la diminution du volume de médicaments prescrits, une rémunération essentiellement fondée sur le prix du médicament n'est pas pérenne pour le pharmacien. Le mode de rémunération actuellement débattu se veut déconnecté du prix et des volumes des médicaments.

Si l'on considère l'aspect symbolique de la rémunération, on peut dire que la rémunération à la marge conduit à une représentation commerçante du pharmacien alors qu'un honoraire

de dispensation redonne au pharmacien son statut de professionnel de santé auprès du corps médical.

Un avenant aurait dû définir la première étape de cette réforme avant la fin de l'année 2012. Mais avec maintenant un an et demi de retard, l'avenant conventionnel n'est toujours pas signé et les négociations sont encore en cours. Cependant, le 9 janvier 2014, la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) et l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) (2 des 3 syndicats de pharmaciens) ont signé un protocole d'accord avec l'Assurance maladie. Pour palier à la baisse de prix des médicaments remboursables, il est nécessaire d'augmenter la part fixe qui rémunère le pharmacien. De ce fait, il est convenu d'un honoraire à la boîte de 0,80€ en 2015 qui passerait à 1€ en 2016 et ce même pour les médicaments remboursés vendus hors prescription. Complémentairement à cela un honoraire de 0,50€ serait attribué au pharmacien délivrant une ordonnance de plus de 5 lignes en contrepartie d'un plan de prise.

	Actuellement	En 2015	En 2016
Honoraire à la boîte	0	0,80 €	1€
Forfait à la boîte	0,53 €	0	0
PFHT :			
0 à 0,82 €	26,1 %	0 %	0 %
0,82 à 1,91 €	26,1 %	25,5 %	0 %
1,91 à 22,90 €	26,1 %	25,5 %	25,5 %
22,90 à 150 €	10 %	8,5 %	8,5 %
150 à 1500 €	6 %	6 %	6 %
Au-delà de 1500 €	6 %	0 %	0%

Tableau 11 : Evolution de la marge dégressive lissée et honoraire de dispensation.¹⁴⁴

En l'absence d'outil pertinent de mesure pour étudier l'impact de cette nouvelle réforme sur les officines, il est difficile d'évaluer la proportion de pharmacies gagnantes ou perdantes. Selon la FSPF, plus de 80% des officinaux y gagneront et 14% vont stagner. Quant à l'UNPF, elle estime que 16% des officines vont y perdre.¹⁴⁵ Toujours est-il que lorsque que l'on regarde le nouveau tableau des marges en 2016 (Cf. tableau 11), il est évident que les pharmacies qui délivrent beaucoup de médicaments onéreux seront lourdement impactées du fait de l'absence totale de marge au-delà de 1500€ de PFHT.

Il est inscrit dans le protocole d'accord que la réforme de la rémunération ne se fera que si l'arrêté définissant le plafond des remises commerciales sur les génériques paraît avant la fin du semestre 2014. Début mai 2014, un communiqué de la FSPF a annoncé le plafond des

remises génériques à 40%.¹⁴⁶ De ce fait, il se pourrait que l'avenant sur la rémunération soit bientôt signé. On assiste à un tournant historique concernant la rémunération de la profession pharmaceutique.

2.5 Garantir l'accès aux soins des patients

La nouvelle convention a mis en place une revalorisation de la permanence pharmaceutique afin de conforter l'accès des patients au médicament et d'aligner l'indemnisation des astreintes des pharmaciens sur celle des médecins. Depuis le 7 novembre 2012, le montant des astreintes lors des dimanches, jours fériés ou nuits est passé à 150€ et les honoraires de gardes sont revalorisés à 8€ par ordonnance délivrée la nuit (21h-7h) et 5€ pour les dimanches et jours fériés.

Il est également prévu dans la convention un avenant, toujours pas paru à ce jour, concernant l'optimisation du maillage territorial officinal. L'objectif est de préserver l'accès aux médicaments dans certaines zones notamment rurales et d'optimiser le réseau d'officine dans les zones où leur densité est élevée. Rappelons cependant que la profession est soumise à des règles d'installation et que la pharmacie d'officine permet aujourd'hui le maintien d'un réseau de proximité. Ce rôle est crucial et vital alors que s'accroît la désertification médicale.

Cette convention concrétise les perspectives énoncées dans la loi HPST. Pour l'ordre national des pharmaciens, deux faits importants : le renforcement du rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients et la valorisation de la mission de Santé publique du pharmacien d'officine.¹⁴⁷ Ainsi on reconnaît la compétence scientifique du pharmacien et la disponibilité auprès des patients.

3 La mise en œuvre des entretiens pharmaceutiques pour les patients traités par anticoagulants AVK : Avenant n°1 à la convention nationale pharmaceutique du 4 avril 2012

Quatre ans après la loi HPST et plus d'un après la signature de la nouvelle convention, les entretiens pharmaceutiques ont vu le jour le 26 juin 2013. L'avenant n° 1 à la convention nationale pharmaceutique a été signé entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), les trois syndicats représentatifs des pharmaciens d'officine : la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF), l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) et l'Union nationale des pharmacies de France (UNPF), ainsi que l'Union nationale des organismes complémentaires d'assurance maladie (UNOCAM), le 10 janvier 2013 puis publié par arrêté au Journal officiel le 27 juin 2013. Il contient en annexe le Guide d'accompagnement du patient sous AVK ainsi que les fiches de suivi dont chaque pharmacien aura besoin. Avec cet arrêté relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux, c'est la voie des missions rémunérées qui est ouverte pour les pharmaciens d'officine. Nous l'avons vu précédemment, les anticoagulants antivitamines K sont une classe médicamenteuse à faible marge thérapeutique. Ils sont responsables chaque année de 17 300 hospitalisations et de 4000 décès. C'est un enjeu majeur de santé publique. Il s'agit donc au travers de ces entretiens de diminuer l'incidence des accidents iatrogéniques chez les patients traités par AVK et d'améliorer leur observance. Plus d'un million de patients sont traités par AVK, leur moyenne d'âge est de 73 ans et 75% d'entre eux sont fidèles à une seule pharmacie.¹³⁷ Aujourd'hui l'accompagnement ne concerne que la classe des anticoagulants antivitamines K mais cela pourrait être étendu à l'ensemble des anticoagulants oraux dès lors que les référentiels de bon usage des NACO seront publiés par les autorités sanitaires.¹⁴⁸

3.1 Les principes de l'entretien pharmaceutique

Nous l'avons vu dans la loi HPST, l'accompagnement du patient via les entretiens pharmaceutiques constitue une forme d'éducation thérapeutique. Cette mission est fondée sur le principe que « le bon usage du médicament est favorisé par la précision et la pertinence des informations et des recommandations qui sont dispensées aux malades »

(article 10.3 de la convention nationale). En effet, un patient bien informé est un patient plus observant. Grâce à l'explication des informations relatives à son traitement, le patient sous AVK est plus à même de s'approprier l'usage de ses médicaments et d'atteindre ses objectifs thérapeutiques.

L'entretien pharmaceutique représente l'un des principaux outils permettant aux pharmaciens d'assurer une prise en charge personnalisée et optimale du patient. Au travers de cet échange privilégié, le but est de permettre de :

- Consolider les fonctions de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients,
- Affirmer et mettre en valeur l'expertise du pharmacien sur le médicament,
- Tester la connaissance et évaluer les acquis du patient envers son traitement,
- Aider le patient à s'approprier son traitement de manière à garantir son adhésion thérapeutique.

Le pharmacien se doit alors dans ce cadre, à délivrer au patient les précisions et les informations dont il a besoin concernant le traitement par anticoagulants AVK et de s'assurer de sa bonne compréhension dans les axes suivants :

- Les principes du traitement,
- Les principes de la surveillance biologique du traitement,
- L'importance de la surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'un surdosage,
- Les interactions médicamenteuses,
- L'alimentation,
- La nécessité de signaler à tous les professionnels de santé qu'il prend un traitement par AVK.

De nombreuses notions sont à aborder lors de l'entretien et elles sont difficiles à assimiler dans leur globalité dès le premier entretien. C'est pourquoi il est préférable d'ajuster le degré et la somme d'information en fonction de la compréhension du patient. Lors du premier entretien, il convient donc pour le pharmacien de prioriser les informations à délivrer au patient. Ce premier échange doit être l'occasion pour le pharmacien de se faire une idée générale du niveau de connaissances et des acquis de son patient. Des précisions, des rappels et de nouvelles informations seront amenées par la suite au fur et à mesure des entretiens réalisés. Le patient sous anticoagulants antivitamines K oscille très souvent entre le risque hémorragique en cas de surdosage et le risque de thrombose en cas de sous-

dosage. L'objectif est donc qu'il demeure dans la fourchette thérapeutique afin d'écartier ses deux risques majeurs. Pour cela le traitement médicamenteux doit être bien pris et les contrôles de l'INR réguliers, c'est ce que le pharmacien devra vérifier avec son patient au cours de l'entretien. Le pharmacien doit également s'assurer de l'adhésion du patient à son traitement, notion indispensable pour garantir une observance rigoureuse. A terme la finalité de l'accompagnement du patient par le pharmacien est de rendre le patient plus autonome pour qu'il devienne acteur de sa propre prise en charge.

3.2 Les patients bénéficiant de l'accompagnement pharmaceutique

L'avenant n°1 précise que l'accompagnement porte sur les patients chroniques sous traitement anticoagulants antivitamines K. En effet, compte tenu de l'absence de référentiels relatifs au bon usage des nouveaux anticoagulants oraux, ces patients ne font pas encore l'objet d'une prise en charge personnalisée par le pharmacien. Les partenaires conventionnels conviennent par ailleurs, que dès lors que les recommandations seront disponibles, l'accompagnement sera étendu à l'ensemble des patients sous anticoagulants oraux.

On entend ici par patient chronique, ceux dont le traitement correspond à une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois. En d'autres termes, ne seront intégrés par le pharmacien dans le dispositif que des patients dont la durée de traitement de 6 mois ou plus est avérée ou le sera sans équivoque au moment de la rémunération du pharmacien. Cette dernière appréciation se fait via la base des données de remboursement (en date de délivrance) dont dispose l'assurance maladie. Chaque régime d'assurance maladie a ciblé au préalable les patients éligibles à l'accompagnement pharmaceutique. Ils reçoivent un courrier d'information avec les modalités du suivi pharmaceutique et les invitent à solliciter le pharmacien de leur choix pour intégrer le dispositif. Ce courrier est une information collective adressée aux patients traités par AVK depuis plus de 6 mois au 28 juin 2013. Pour les patients en initiation de traitement, le pharmacien peut, sur la base d'une démarche personnelle, directement leur proposer d'intégrer le dispositif d'accompagnement. Un bulletin d'adhésion est joint à ce courrier. (Cf. Annexe 14) Il doit être signé par le patient et le pharmacien en 2 exemplaires originaux. Ce bulletin formalise l'intégration de l'assuré dans le dispositif d'accompagnement et

l'engagement du pharmacien d'assurer les entretiens pharmaceutiques. Il permet également au pharmacien d'obtenir le consentement de l'assuré dans l'éventualité où il devrait prendre contact avec le médecin traitant. De plus, il précise que l'adhésion au dispositif ne peut intervenir qu'auprès d'une seule officine en même temps. Le patient est libre de participer ou non et peut, à tout moment, s'il le souhaite désigner un autre pharmacien pour l'accompagner au sein de la même officine ou dans une autre. Il informe que l'accompagnement que lui propose son pharmacien est un service gratuit.

3.3 Les engagements du pharmacien

En intégrant le dispositif d'accompagnement du patient via les entretiens pharmaceutiques, le pharmacien s'engage, au vu de la mission qui lui est confiée, à se former et à actualiser ses connaissances. C'est une démarche volontaire de la part des officines mais seuls les pharmaciens titulaires ou les adjoints sont habilités à mener les entretiens pharmaceutiques. Ils se doivent également de respecter certains principes :

- **Droits, devoirs et interdictions** : le pharmacien doit notamment obtenir le consentement éclairé de l'assuré sur son intégration dans le dispositif d'accompagnement et s'interdire d'établir un diagnostic.
- **Publicité et communications** : le pharmacien ne doit pas utiliser de supports publicitaires qui feraient référence à la rémunération qu'il perçoit de l'assurance maladie pour assurer la mise en œuvre de l'accompagnement.
- **Continuité de service de l'officine** : le pharmacien doit veiller à garantir l'exercice personnel de sa profession. Le temps et l'organisation de l'accompagnement des patients ne doit pas nuire à l'accomplissement des actes professionnels quotidiens ayant attrait au bon fonctionnement de l'officine.

De plus, le pharmacien doit prévoir un espace de confidentialité à l'intérieur de son officine de manière à pouvoir mener les entretiens dans un endroit isolé visuellement et phoniquement.

L'accompagnement des patients sous AVK comprend :

- Un entretien à l'initiation du traitement. Lors de la prise de rendez-vous, le pharmacien en fonction de la connaissance de son patient peut l'inciter à se faire

accompagner d'une personne de son choix lors de l'entretien et d'autant plus si par exemple c'est le conjoint ou un aidant qui prépare les médicaments à administrer.

- La réalisation d'au moins deux entretiens pharmaceutiques annuels, au cours desquels le pharmacien informe et conseille le patient sur le bon usage des médicaments qui lui ont été prescrits dans le cadre de son traitement. Il relève de la compétence du pharmacien d'apprécier le degré d'accompagnement qui doit être mis en œuvre ainsi que le nombre d'entretiens nécessaire au suivi optimal du patient
- Le contrôle de la réalisation de l'INR. Le pharmacien doit demander au patient d'apporter son carnet de suivi AVK à chaque entretien et s'assurer de l'existence d'un dossier pharmaceutique ouvert et actif.
- La prise de contact avec le prescripteur avec l'accord du patient, si nécessaire. En effet, le suivi du patient par le pharmacien s'effectue en articulation avec le médecin prescripteur.

Les partenaires conventionnels ont d'ailleurs réaffirmé leur volonté de favoriser la coordination interprofessionnelle autour de ces patients dans le cadre d'un accord interprofessionnel.

Le dispositif d'accompagnement pharmaceutique est la première mission rémunérée sur objectif de santé publique pour le pharmacien d'officine. Il percevra une rémunération dès lors qu'il réalise au moins deux entretiens pharmaceutiques au cours de l'année civile de référence ou au moins un entretien si l'adhésion intervient à compter du second semestre de l'année, ce qui est le cas pour l'année 2013. Les fiches de suivi des patients sous AVK renseignées attesteront de la réalisation effective des entretiens. Il est prévu par l'arrêté que le versement de la rémunération se fasse auprès de l'officine au cours du premier trimestre de l'année n + 1 sur la base des entretiens pharmaceutiques réalisés au cours de l'année n qui ont été déclarés par le pharmacien. Dans ce cadre, la rétribution annuelle s'élève à 40€ par patient. Par contre, une seule officine pourra être rémunérée pour un patient donné considérée sur l'année civile de référence même si ce dernier a volontairement changé d'officine pour son accompagnement. Dans ce cas, la rémunération sera perçue par la première officine ayant déclaré la réalisation d'entretiens pharmaceutiques.

3.4 Les supports de l'entretien pharmaceutique

L'avenant n° 1 prévoit la mise à disposition des pharmaciens des supports d'accompagnement validés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute Autorité de santé (HAS). Suite à la parution de l'arrêté, la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a effectué l'envoi d'un mailing, en juillet, à l'ensemble des pharmacies comprenant les éléments suivants :

- une lettre, à leur attention, du directeur général de l'UNCAM relative à la mise en œuvre du dispositif (Cf. Annexe 15)
- les supports de l'accompagnement : guide d'accompagnement et fiche de suivi patient ;(Cf. Annexe 16)
- un remis patient, document élaboré par l'assurance maladie présentant le dispositif et destiné aux patients susceptibles de l'intégrer (Cf. Annexe 14).

3.4.1 Le guide d'accompagnement

Le guide d'accompagnement est un support pédagogique à destination du pharmacien, constituant un référentiel pour mener à bien l'entretien et assurer un accompagnement optimal du patient. Elaboré à partir des documents de références établis par l'ANSM, ce guide contient les éléments nécessaires pour aider le pharmacien à appréhender au mieux la conduite de l'entretien pharmaceutique dans le cadre de l'accompagnement des patients chroniques sous AVK. Il reprend, avec des précisions d'ordre pharmaceutique et clinique, les axes du questionnaire de la fiche de suivi patient. De plus, il oriente le pharmacien vers une méthodologie de travail concernant l'organisation et le déroulement de l'entretien pharmaceutique.

La caisse primaire d'assurance maladie de Toulouse a également édité une fiche pratique relative au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par antivitamines K qui synthétise l'avenant n°1 à la convention nationale. Elle précise également les modalités d'adhésion du patient et de déclaration des entretiens en ligne via l'Espace pro. En cas de question technique, les coordonnées des Conseillers Informatique Services (CIS) de la CPAM de Toulouse sont renseignées.

3.4.2 La fiche de suivi patient de l'entretien

La fiche de suivi de l'entretien est un support d'échange avec le patient et permet d'assurer la traçabilité et le suivi de ces entretiens. C'est une trame de 24 questions qui aborde l'ensemble des connaissances que le patient doit maîtriser concernant son traitement AVK. Ces points sont incontournables pour un suivi optimal du patient. Cette fiche de suivi patient doit ainsi être considérée comme un fil conducteur de l'entretien et ne pas être utilisée textuellement comme un questionnaire précis et fermé. Le pharmacien doit se l'approprier de manière à l'adapter en situation réelle au cours de l'entretien.

L'entretien doit débuter par le recueil des informations générales relatives au patient : Nom et Prénom, âge, poids, habitudes de vie, traitements médicamenteux en cours, etc. Puis le pharmacien aborde les notions générales et fondamentales concernant le traitement AVK et son suivi :

- **Les principes du traitement** : Ce thème détaille le rôle de l'AVK et la notion de marge thérapeutique étroite avec les risques hémorragiques et thrombotiques. Sont aussi abordés la posologie et l'heure de prise à respecter, la conduite à tenir en cas d'oubli et l'importance de l'observance et de la surveillance.
- **Les principes de la surveillance biologique** : Ici sont reprises les notions relatives à l'INR, sa cible thérapeutique, le rythme et les horaires de contrôles.
- **L'importance de la surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'un surdosage** : Le pharmacien s'assure que le patient sache reconnaître ces signes même banals.
- **Les interactions médicamenteuses** : Il est rappelé au patient les risques de l'automédication, la règle étant de ne jamais prendre un médicament qui n'ait pas été prescrit par le médecin ou conseillé par le pharmacien.
- **L'alimentation** : Cet item recommande un régime alimentaire équilibré et régulier sans apport excessif d'aliments riches en vitamine K.
- **La nécessité pour le patient de signaler à tous les professionnels de santé la prise d'un traitement AVK.**

L'appréciation par le pharmacien des connaissances du patient sur les informations essentielles de son traitement AVK se fait selon trois niveaux :

- Acquis (A) : la notion est « acquise » 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 (PA) : la notion est « partiellement acquise » dès lors que le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises,
- Non acquis (NA) : la notion est « non acquise » dès lors que le patient ne sait rien sur le sujet.

En conclusion à l'entretien, le pharmacien répond aux éventuelles questions du patient, lui remet un carnet de suivi de traitement s'il n'en a pas déjà un en insistant sur l'importance de le tenir à jour et fixe la date du prochain rendez-vous à plus ou moins brève échéance en fonction du niveau de connaissance constaté durant l'entretien.

Le pharmacien renseigne la fiche de suivi patient en fonction des items abordés puis rédige une courte synthèse de l'entretien, note sa durée, apprécie le niveau global des acquis du patient et relève les principaux points sur lesquels il sera nécessaire de revenir lors du prochain entretien. Le pharmacien tient cette fiche à la disposition du service du contrôle médical de l'assurance maladie.

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

Comme nous l'avons vu, dans la première partie, Le carnet de suivi « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK » a été élaboré en 2004, par l'ANSM, dans le but de prévenir le risque iatrogène des AVK. L'avenant n°1 à la convention incite les pharmaciens à promouvoir auprès des patients qui intègrent le dispositif d'accompagnement, l'utilisation de ce carnet d'information et de suivi du traitement par antivitamines K. Son utilisation est recommandée dans l'AMM des spécialités concernées. Il permet au patient de noter régulièrement les résultats de son INR. Les études d'impact réalisées en 2007 ont mis en évidence qu'environ un patient sur deux possède ce carnet, soit environ 250 000 carnets. Les malades utilisant cet outil y sont favorables, l'apprécient et il semble qu'il influence positivement les connaissances du patient envers son traitement. Généralement c'est le médecin prescripteur qui fournit le carnet à son patient. Afin d'étendre sa diffusion, les carnets sont distribués également par l'intermédiaire de la Fédération Française de

Cardiologie et le Cespharm (Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française). Le carnet comprend, depuis sept 2008, une carte détachable mentionnant le traitement par AVK que le patient peut conserver dans leur portefeuille. La dernière mise à jour de février 2013 compte une page supplémentaire informant le patient de la possibilité de réaliser des entretiens de suivi de traitement auprès du pharmacien.

Entretiens avec votre pharmacien

L'utilisation de ce carnet occupe une place centrale dans la surveillance et le suivi de votre traitement anticoagulant. La convention nationale, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie, prévoit que votre pharmacien puisse vous accompagner dans le suivi de votre traitement anticoagulant par AVK.

Ainsi, votre pharmacien, au cours d'au moins 2 entretiens par an, pourra vous aider à mieux maîtriser les notions qu'il faut bien connaître (rôle du traitement, motif de prescription, posologie, modalités de prise, risques, observance...). Il pourra également vous préciser les conditions de surveillance de votre traitement, en particulier ce qu'il faut savoir sur vos contrôles sanguins.

Les dates de ces entretiens avec votre pharmacien peuvent être notées ci-dessous :

Date d'entretien	Coordonnées du pharmacien réalisant l'entretien

Figure 16 : Nouvelle page faisant référence aux entretiens pharmaceutiques de la version de février 2013.

Malgré l'entrée en vigueur des entretiens pharmaceutiques pendant la période estivale, le nombre de pharmacies et de patients adhérents à ce nouveau service a augmenté très rapidement. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'avenant n°1 à la convention permettant de mettre en œuvre ce dispositif était initialement prévu pour le début de l'année 2013, les pharmaciens étaient donc dans les « starting blocks » depuis 6 mois. D'après les chiffres de l'assurance maladie, à la mi-septembre, on comptait 37315 adhésions de patients et 18989

entretiens pour 7341 pharmacies. Ces chiffres ont plus que doublé, deux mois après avec 86380 adhésions, 58332 entretiens et 11793 pharmacies à la mi-novembre soit plus de la moitié des pharmacies du territoire qui sont impliquées dans l'accompagnement du patient sous AVK.¹⁴⁹

En octobre 2013, 3 mois après la parution de l'arrêté sur l'accompagnement des patients traités par anticoagulants antivitamines K, plus de 7000 pharmacies se sont déjà engagées dans les entretiens pharmaceutiques avec plus de 37 000 patients pris en charge.¹⁵⁰ Début janvier 2014, 13300 officines avaient mis en place les entretiens pharmaceutiques faisant bénéficier du suivi près de 114 000 patients d'après la CNAMTS.¹⁵¹

Au 5 mars 2014, les pharmaciens ont réalisé 104 582 entretiens pharmaceutiques de patients sous AVK pour 13 848 pharmacies, et l'Assurance maladie comptabilisait 129 101 adhésions.¹⁵²

La nouvelle convention a institué les entretiens pharmaceutiques permettant aux pharmaciens de mieux accompagner et suivre les malades chroniques dans leur traitement au long cours. A l'heure actuelle, les pharmaciens d'officine remplissent pleinement leur nouvelle fonction, ils n'attendent plus que leur rémunération.

4 Les missions et la rémunération du pharmacien à l'étranger

En Europe, la santé représente 10 % du produit intérieur brut, et les professionnels de santé à eux seuls constituent 10 % de toute la main-d'œuvre. Dans les années à venir, cette ressource humaine de professionnels de la santé va manquer. En effet, des études ont montré que 15 % des soins pourraient ne plus être assurés si chaque État membre ne réforme pas son système de santé. Un seul but commun : Il faut gagner en efficience.¹⁵³ La pratique de la pharmacie, des sciences pharmaceutiques et la formation sont sujets à des changements mondiaux sans précédent. Les nouvelles fonctions étendues du pharmacien, en tant que représentant de services de santé et scientifique, sont reconnues et appréciées. Les pharmaciens dans le monde entier fournissent une expertise indispensable sur les médicaments en informant sur les bénéfices, les risques, interactions médicamenteuses, etc.¹³⁴

Cette aspiration à redéfinir le rôle du pharmacien n'est donc pas propre à la France, elle provient de l'apparition dans les années 90 de la notion de soins pharmaceutiques ou

"pharmaceutical care" qui se définit comme « la dispensation responsable des thérapeutiques médicales en vue d'un résultat défini qui améliore la qualité de vie du patient ». ¹⁵⁴ En 2000, une publication du Département de la santé britannique intitulée « Pharmacy in the Future » présentait la nécessité d'un soutien professionnel structuré qui pourrait être amené par les pharmaciens pour étendre les services aux patients tels que la coordination du renouvellement des prescriptions et des processus de dispensation, la révision et le suivi des traitements ciblés. Cette approche peut constituer un modèle pour l'avenir de la pharmacie dans d'autres pays. ¹⁵⁵ Ainsi, le pharmacien n'est plus seulement le professionnel du médicament, il possède également un rôle auprès du patient. Au travers de quatre exemples à l'étranger, le Québec, l'Allemagne, la Belgique et l'Angleterre, nous mettrons en évidence le développement des missions du pharmacien comme réponse à la pénurie du temps médical, à la promotion de la prévention primaire et à l'accompagnement des patients chroniques, et ce dans un contexte économique difficile où la rémunération du pharmacien pour ces actes est encore inadaptée. ¹⁰⁷

4.1 Le Québec

Le Québec a vu s'appliquer en septembre 2013 la loi 41 adoptée à l'unanimité par l'Assemblée nationale en 2011 et qui donne aux pharmaciens de nouvelles missions. En effet, trois nouvelles attributions sont venues enrichir les services des pharmacies québécoises envers les patients assurés à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) :

- L'évaluation du besoin d'un médicament pour le traitement de problèmes de santé mineurs,
- L'évaluation du besoin d'un médicament lorsqu'un diagnostic n'est pas requis,
- La prise en charge de l'ajustement pour l'atteinte de cibles thérapeutiques. Dans ce cas, pour vérifier l'atteinte d'une cible thérapeutique, le pharmacien doit parfois avoir recours à des tests en pharmacie, dont celui du temps de prothrombine à l'aide d'un coagulomètre portable, pour les patients sous anticoagulants. ¹⁵⁶

L'Ordre des pharmaciens du Québec a édité une brochure à destination du grand public pour informer des nouvelles activités professionnelles des pharmaciens d'officine. (Cf. Annexe 15). L'arrivée de ces nouvelles missions émane d'un constat : 25% de la population

québécoise n'a toujours pas de médecin de famille et parmi les patients qui se présentent aux urgences des hôpitaux, 30% savent que leur état ne nécessite pas l'accès à cette ressource, mais elles n'ont aucune autre façon d'obtenir des soins rapidement.¹⁵⁷ Jean THIFFAULT, président de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP), déclare que « Ces nouveaux services donneront aux patients un accès plus rapide à des soins de santé de première ligne tout en permettant une meilleure continuité de leurs traitements ». Mais il semblerait que seulement 40 % des Québécois auront accès aux consultations gratuites en pharmacie, parce qu'ils sont couverts par l'assurance médicaments publique. Quant aux 60 % restants, on ne sait pas si la note sera payée par le patient ou par l'assureur mais encore faut-il que le patient bénéficie d'une assurance privée.¹⁵⁷

Le pharmacien doit cependant suivre une formation auprès de l'Ordre des pharmaciens du Québec pour pouvoir réaliser certaines missions qui ont pour but de libérer les médecins et de désengorger le système de santé. C'est le cas pour pouvoir :

- Ajuster l'ordonnance d'un médecin,
- Substituer un médicament en cas de rupture d'approvisionnement,
- Administrer un médicament afin d'en démontrer l'usage approprié. C'est-à-dire que le pharmacien est habilité à administrer un médicament à un patient par inhalation ou par voie intramusculaire par exemple afin de lui montrer les bons gestes à faire une fois qu'il sera de retour chez lui.
- Prescrire un médicament pour certaines pathologies mineures.¹⁵⁸¹⁵⁹

Yves BOLDUC, ancien ministre de la Santé, père de la loi 41 et aujourd'hui président de l'Ordre des pharmaciens du Québec, a indiqué que les nouveaux pouvoirs des pharmaciens coûteraient environ 100 millions de dollars à l'État tout en précisant que cette réforme serait également source d'économies car elle présumerait une baisse de l'affluence des patients dans les cabinets de médecin, les cliniques médicales et les salles d'urgence.¹⁵⁷ Concernant la rémunération de ces actes, Jean THIFFAULT signale que « En plus de représenter une charge de travail supplémentaire, la mise en place de cette nouvelle pratique entrainera une hausse des frais d'exploitation pour les pharmaciens propriétaires qui devront employer davantage de personnel pour éviter l'allongement du temps d'attente des patients. Dans ces conditions, il est normal qu'ils perçoivent une rémunération ».¹⁶⁰ L'AQPP estime que ces

actes valent entre 12,50 et 30 \$ ¹⁶⁰, mais en janvier 2014, la négociation sur la rémunération des pharmaciens n'avait toujours pas abouti et elles ont été suspendues en mars 2014 pour cause d'élection. Selon l'Ordre des pharmaciens du Québec et son ancienne présidente Diane LAMARRE, les grands perdants de cette stagnation législative sont les patients québécois qui n'ont pas accès à un médecin de famille : «Inévitablement il y a des gens qui ont des problèmes de santé graves qui sont diagnostiqués tardivement», «Il faut que la loi entre en fonction». ¹⁶¹

4.2 L'Allemagne

En Allemagne, le pharmacien a également le monopole sur la vente des médicaments. Par contre, il n'a aucune restriction concernant l'implantation géographique de son officine. On comptait, une pharmacie pour 3800 habitants en 2011, ce qui place l'Allemagne en dessous de la France concernant la densité de pharmacie sur son territoire. Seuls un pharmacien ou des pharmaciens peuvent détenir une officine mais depuis 2004, un pharmacien est autorisé à posséder plusieurs pharmacies : une pharmacie principale et au maximum 3 pharmacies filiales de celle-ci. ¹⁰⁷

Jusqu'à présent la rémunération du pharmacien comprend une marge commerciale (3% du prix hors taxe du fabricant PFHT) et d'un forfait fixe par boîte de médicament. Notons que l'Allemagne applique une politique de "jumbo group" concernant la prise en charge de certains médicaments. C'est-à-dire que pour les médicaments d'un même groupe, le prix du remboursement est fixé communément pour tous les médicaments du groupe. Concernant le droit de substitution pour les pharmaciens, il existe une particularité dans le système allemand. En effet, si la caisse d'assurance maladie a conclu un accord de rabais avec le fabriquant d'un générique, les pharmaciens sont obligés de substituer le médicament prescrit par le générique de ce fabricant là.

Des "services pharmaceutiques" sont assurés par le pharmacien tels que :

- L'optimisation des prescriptions des médecins,
- La prévention et le dépistage de certaines pathologies,
- L'accompagnement des patients atteints de maladies chroniques,
- La revue de médication,
- La participation à des campagnes d'information et de promotion de la santé. ¹⁰⁷

Mais les pharmaciens allemands conscients eux aussi du besoin d'étendre le panel de leurs missions et de trouver de nouvelles sources de rémunération peinent à s'entendre sur des stratégies communes. En effet, l'association fédérale des pharmaciens allemands (ABDA) est en faveur du rôle de spécialiste du médicament qu'est le pharmacien avec la mise en place du suivi des patients chroniques rémunéré. Mais une partie des pharmaciens n'y croit plus car ces nouvelles missions ont déjà été annoncées, expérimentées même, mais jamais rémunérées. Quant aux opposants de l'ABDA, eux prônent une pharmacie aux missions de santé étendues y compris en matière de bien-être et de qualité de vie. La situation économique des pharmaciens allemands est préoccupante. En effet, si l'assurance maladie est excédentaire, les pharmaciens eux voient leurs ventes et leurs revenus diminuer depuis trois ans. De plus, l'âge moyen élevé des pharmaciens officinaux fait craindre des difficultés à venir pour le renouvellement de la profession. Mais la victoire d'Angela MERKEL aux dernières élections fédérales de septembre 2013, peut rassurer les pharmaciens allemands mais aussi les pharmaciens européens vu le poids de l'Allemagne en Europe car elle s'est de nouveau fermement prononcée pour le respect du monopôle pharmaceutique et contre la libéralisation à outrance.¹⁶²

4.3 La Belgique¹⁰⁷

La Belgique est organisée comme la France selon le principe d'un monopôle pharmaceutique. Jusqu'en 2010, la rémunération des officines était fondée sur le prix de vente des médicaments par un système de marge dégressive lissée à quatre tranches. En 2010, la rémunération des pharmaciens belges a été modifiée passant à une rémunération mixte : une partie en marge économique liée au prix fabricant du médicament et une partie en honoraires. Cette réforme provient des pharmaciens eux même, soucieux de voir évoluer leur rémunération vers un modèle basé sur des services rendus afin d'affirmer leur statut de professionnel de santé. Mais ce nouveau mode de rémunération a nécessité trois années de négociation et de nombreuses simulations ont été réalisées. Aujourd'hui, le système de rémunération repose sur trois piliers :

- Une marge économique sur 2 tranches qui représente 20% de la rémunération,
- Un honoraire fixe de délivrance par conditionnement délivré, représentant 75% de la rémunération,

- Des honoraires spécifiques pour des "soins pharmaceutiques" représentant 5% de la rémunération.

Des honoraires spécifiques ont été mis en place pour certains actes pharmaceutiques :

- L'accompagnement du patient dès lors qu'il se voit prescrire un médicament de l'une des 5 classes thérapeutiques suivantes : antibiotiques, antiplaquettaires, antidiabétiques oraux, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes inhalés. Chaque pharmacie touche un forfait de 500€ annuel pour ces accompagnements
- L'exécution d'une prescription en dénomination internationale (DCI). Contrairement aux pharmaciens français, les belges n'ont pas le droit de substitution.
- La dispensation de produits et de prestations prévus par l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). Citons par exemple : la dispensation de traitement de substitution aux opiacés, l'éducation ou l'autogestion, le trajet de soins lors d'insuffisance rénale chronique, etc.

La notion de "suivi des soins pharmaceutiques" est une évolution des missions du pharmacien d'officine qui date de 2009. Le pharmacien doit veiller à garantir la sécurité du patient lors de la prise de médicaments. L'accompagnement du patient suit un processus de bonnes pratiques avec des objectifs définis et en concertation avec les autres prestataires de soins. Il s'adresse aux patients atteints de pathologies particulières, susceptibles d'être sujets aux risques iatrogènes ou à la non-observance du traitement médicamenteux. Dans ce cadre là, les pharmaciens doivent mettre en place, en interne, un système qualité avec des procédures écrites et une auto-évaluation.

Neuf mois après la mise en place du nouveau système, un bilan montrait une baisse des rémunérations des pharmaciens mais moins importante que si l'ancien système avait été maintenu. La raison de cette baisse provient également de l'arrivée de grands conditionnements qui impactent la marge de manière négative.

A l'inverse de la France, en Belgique, le capital des pharmacies est ouvert aux non pharmaciens, ce qui a favorisé les chaînes de pharmacies et les regroupements. Et même si le nombre de pharmacies décroît depuis 1999, le maillage territorial des pharmacies belges est important, il reste dans la moyenne haute européenne avec une pharmacie pour 2115 habitants en 2011.

4.4 L'Angleterre

En Angleterre, les pharmaciens peuvent être propriétaires de leur officine, salariés de chaînes de pharmacie ou salariés des Primary Care Trust (PCT) ou encore de cabinets de généralistes et sont alors considérés comme membres de l'équipe de soins. En 2008, les chaînes de pharmacies possédaient 51% des pharmacies.¹⁰⁷ Le récent développement de ces chaînes de pharmacies qui ont une vision plus commerciale de l'activité de pharmacien inquiète et risque de menacer la qualité du maillage officinal. En effet, la diminution des pharmacies, résultante de ce développement, va limiter le choix du patient.¹⁶³

Concernant les missions des pharmaciens britanniques, on retrouve :

- **La prescription renouvelable ou "repeat prescribing"** : Le médecin émet une prescription et le pharmacien peut la renouveler dans la limite d'une année après avoir fait un bilan avec le patient. Ce service a pour but de faciliter l'accès aux médicaments des patients présentant une maladie chronique stabilisée. En effet, le patient n'a alors pas besoin d'une nouvelle prescription pour ses médicaments et les médecins généralistes voient leur charge de travail allégée, ce qui est pour eux intéressant car ils sont salariés du NHS (National Health Service) et rémunérés en grande partie à la capitation, c'est-à-dire en proportion de la clientèle inscrite dans leur cabinet et non à la consultation comme en France. Les officines perçoivent une allocation pour ce service qui est essentiel et dispensé par toutes les pharmacies. Cependant, l'absence de réelle collaboration entre médecins et pharmaciens freine le développement des renouvellements de prescription.¹⁶⁴
- **La revue de médication** qui consiste en un entretien du pharmacien avec le patient pour mettre en évidence d'éventuels problèmes médicamenteux. Le pharmacien conseille son patient et si cela est nécessaire, propose au médecin une modification de la prescription. Le NHS souhaite élargir le rôle des officinaux en matière de qualité de soins et, au travers de ces entretiens, favoriser l'observance et améliorer la qualité des prescriptions. Le pharmacien est rémunéré pour chaque revue de médication réalisée via un formulaire signé par le patient. Ce service est très répandu puisque 86% des officines étaient accréditées en 2010. Mais il n'est pas évident pour les pharmaciens de recruter des patients car certains sont réticents et ne voient pas

toujours l'intérêt de la revue de médication. De plus, c'est une activité chronophage et il n'est pas évident de dégager du temps pour ces entretiens.¹⁰⁷

- **Le droit à la prescription** : La possibilité de prescrire octroyée aux pharmaciens anglais émane d'une volonté d'améliorer les soins sans atteinte à la sécurité, de faciliter l'accès des patients aux médicaments et de faire un meilleur usage des compétences des professionnels de santé.¹⁶⁵ Il est à noter que les infirmières britanniques ont également le droit de prescription et assument la prise en charge de patients au sein même des cabinets de médecine générale. Généralement le pharmacien est un prescripteur complémentaire ou « supplementary prescriber" : Il est responsable de la continuité des soins d'un patient pris initialement en charge par un médecin. Le pharmacien suit alors une formation spécifique et il est, ensuite, soumis à des actions de développement professionnel continu. En 2009, on comptait 900 pharmaciens qualifiés mais peu de prescriptions, environ 0,008% de la valeur des prescriptions de ville.¹⁶⁶ De plus, il semblerait que ces prescriptions proviennent en majorité des pharmaciens salariés des cabinets médicaux et non des pharmaciens d'officines.

Les ressources des pharmacies anglaises sont issues, en moyenne, à 95% de rémunérations provenant du contrat général avec le NHS.

Nous venons de voir qu'en France, comme partout ailleurs, le développement des nouvelles missions du pharmacien émane d'une volonté du législateur d'améliorer l'accès des patients aux soins et aux médicaments. Mais des difficultés apparaissent et c'est principalement la nature concurrentielle de la relation entre médecins et pharmaciens qui en est la cause. En effet, étendre les services dispensés par le pharmacien revient à déplacer les frontières instituées par les deux professions.

Ceci dit, le dynamisme des pharmaciens français pour être reconnus comme acteurs de santé, reste entier et nous allons étudier comment les officines s'organisent pour mener à bien les entretiens pharmaceutiques, nouvelle mission rémunérée pour les officinaux en France.

CHAPITRE 2 : DE LA LOGISTIQUE MATERIELLE ET HUMAINE A LA REALISATION AVEC LE PATIENT : ORGANISATION D'UN ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE.

Prévu par la convention nationale pharmaceutique, l'arrêté d'application initialement attendu pour janvier 2013 est paru en juin 2013. Ceci a donné aux pharmaciens le temps de se préparer et de se former pour cette nouvelle mission auprès des patients. Cette expertise est soutenue largement par les laboratoires et les groupements pharmaceutiques, qui voient dans cette première mission rémunérée le tournant de la profession.

La base de la réussite des entretiens pharmaceutiques réside dans la capacité du pharmacien à se former, s'organiser, s'équiper et mobiliser du temps. Pour illustrer l'étude des moyens humains et matériels mis en place par les officinaux pour mener les entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK, nous allons baser cette réflexion sur les résultats des 62 réponses collectées suite au questionnaire envoyé à 200 pharmacies en Midi-Pyrénées par fax entre le 25 avril et le 10 mai 2014. (Cf. Annexe n°18) Parmi les 64 questionnaires reçus, 55 sont exploitables pour l'étude car ils correspondent à des pharmacies ayant intégré le dispositif d'accompagnement des patients chroniques sous AVK, 9 en sont exclus dont 6 questionnaires provenant de pharmacies ne réalisant pas les entretiens pharmaceutiques et 3 questionnaires ayant été reçus incomplets.

1 Le recrutement et la phase administrative de l'adhésion du patient

1.1 Les patients intégrés dans le dispositif d'accompagnement

Les pouvoirs publics ont estimé que, en moyenne, chaque pharmacie prenait en charge une quarantaine de patient sous AVK. L'échantillon considéré pour l'étude en Midi-Pyrénées est donc représentatif puisque 54% des officines compte moins de 40 patients et 46 % en compte plus de 40.

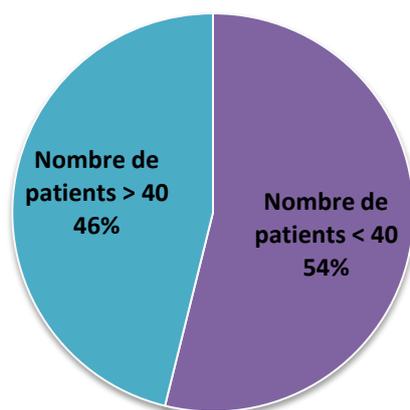


Figure 17 : Pourcentage de pharmacies en fonction du nombre de patients sous AVK.

Mais alors que la moyenne de patient sous AVK par pharmacie dans l'échantillon se trouve à environ 40 patients, seulement 2 % des pharmacies ont effectué plus de 40 entretiens et 10% en ont effectué entre 31 et 40. La majorité des pharmacies, soit 46% des officines ont procédé à moins de 10 entretiens.

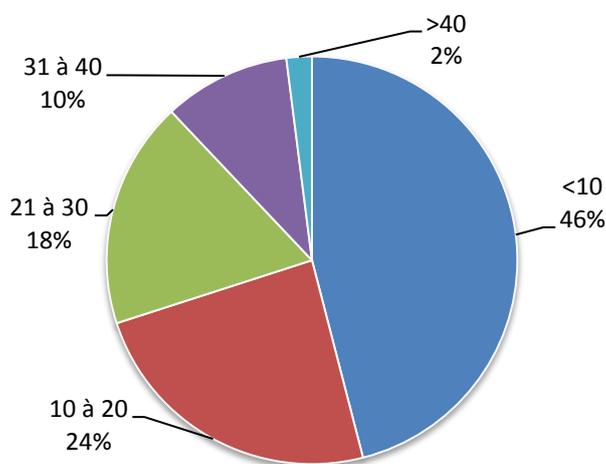


Figure 18 : Pourcentage de pharmacies en fonction du nombre d'entretiens réalisés.

Bien que le dispositif d'accompagnement soit dans sa première année d'existence et qu'il faille du temps pour que les pharmaciens se forment et s'organisent, il apparaît comme un problème dans le recrutement des patients. En fonction du type de patient de l'officine, toutes les pharmacies ne semblent pas être dans les mêmes conditions pour effectuer cette nouvelle mission. En témoigne ce pharmacien de l'étude : « *Dans ma patientèle, il existe*

deux groupes sous AVK : Des personnes très âgées qui sont en maison de retraite, donc ne prennent pas eux même leurs médicaments (infirmière). Des personnes très jeunes < 35 ans, très bien informés quant à leur traitement. Donc entretiens inutiles, le deuxième plus que superflu ». Au-delà de certains cas particuliers où le pharmacien est dans l'incapacité de pouvoir réaliser un entretien pharmaceutique avec son patient : cas des patients "invisibles" car c'est un membre de la famille ou un aidant qui vient chercher leurs médicaments ou des patients atteints d'Alzheimer ; pour que le patient accepte l'accompagnement, le pharmacien doit susciter l'intérêt de son patient. En effet le patient ne donnera son accord pour l'entretien pharmaceutique que s'il éprouve de l'intérêt et de la curiosité à l'égard du thème d'apprentissage et que cela lui apporte un plus dans sa qualité de vie et si possible à court terme. La motivation est un élément primordial que le pharmacien doit construire avec son patient.

1.2 Le recrutement des patients

Au sein des pharmaciens interrogés, seulement 8% des recrutements ont été faits au travers du courrier de l'Assurance Maladie, 44% grâce à la seule volonté du pharmacien et 48 % ont été issus à la fois du ciblage de l'Assurance Maladie et de la démarche personnelle du pharmacien.

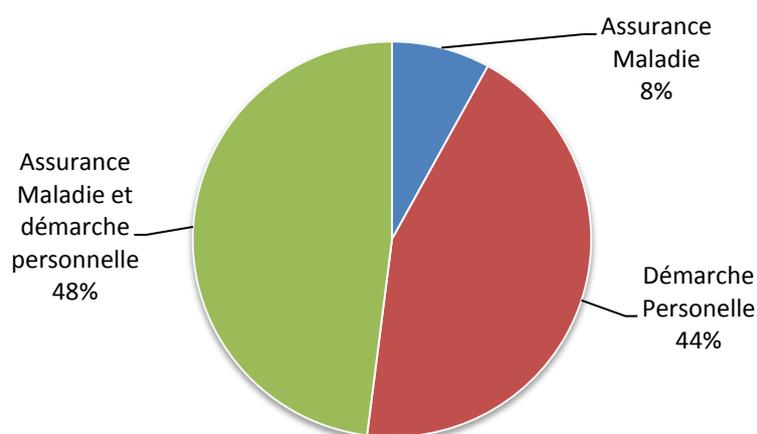


Figure 19 : Pourcentage de pharmacies en fonction du type de recrutement des patients chroniques sous AVK pour l'accompagnement.

Logiquement la part de patients recrutés via le courrier de l'Assurance Maladie devrait être plus importante du fait qu'il touche normalement l'ensemble des patients concernés par l'accompagnement puisque son envoi a été basé sur les remboursements par les caisses d'assurance maladie des divers régimes dans le cadre d'une délivrance d'AVK pour un patient sur une durée de plus de 6 mois au 28 juin 2013. Certes des patients peuvent être décédés, l'arrêt du traitement a pu être décidé par le médecin voire le « switch » vers les nouveaux anticoagulants oraux mais cela n'explique pas tout. A en croire ces chiffres, il semblerait qu'un grand nombre de patient n'ait pas reçu le courrier de l'Assurance Maladie ou plus probablement n'y ait pas prêté attention.

Un pharmacien de l'échantillon commente : « *Les patients ne sont pas au courant de notre nouvelle attribution à faire passer les entretiens. Ils préfèrent s'adresser au médecin* ». Si l'on veut que les missions portent leurs fruits auprès des patients qui en ont besoin il faut que l'information des patients soit plus conséquente et qu'elle ne soit pas entravée. En effet, il semblerait que certains médecins, hostiles à l'élargissement des fonctions du pharmacien, dissuadent ou dans tous les cas n'encouragent pas les patients à aller vers le pharmacien pour l'accompagnement et le suivi de leur traitement. Un pharmacien, témoignant dans Officines Avenir, déclare : « Des patients ont été "briefés" par leur médecin anti-suivi par les pharmaciens. Ils ont, par conséquent, refusé notre accompagnement » et une autre pharmacienne explique : « Certains patients ont également été découragés par leur médecin. La difficulté pour nous a été de convaincre les patients qui ne saisissaient pas d'emblée l'utilité des entretiens ». ¹⁶⁷

Ce problème de recrutement se retrouve également pour les pharmaciens qui n'ont pas intégré le dispositif, cela en est même la cause. Deux des six pharmaciens de l'étude n'ayant pas réalisé les entretiens attestent : « *aucun patient n'a été intéressé* », « *j'ai essayé plusieurs fois de pratiquer ces entretiens mais je n'ai pas rencontré l'adhésion de mes clients, voire même leur scepticisme* ».

Certains patients refusent l'accompagnement par le pharmacien car ils sont traités depuis longtemps et jusqu'alors ils estiment s'être « bien débrouillés » sans le pharmacien ou encore car ils ont bénéficié d'une formation, en quelque sorte, à l'instauration de leur traitement dans une clinique d'anticoagulant par exemple. Un pharmacien questionné, confirme : « *Les patients qui sont sous AVK depuis quelques années ne comprennent pas l'utilité d'un tel rendez-vous, nous avons beaucoup de refus* ». Un autre pharmacien ajoute :

« Parfois les patients en savent autant voire plus que nous. L'éducation thérapeutique est faite à l'hôpital et les plus jeunes refusent les entretiens pharmaceutiques. » Mais à ces patients, on pourrait répondre "Mieux vaut savoir bien que savoir beaucoup ; mieux vaut ne savoir rien que de savoir mal" Adolphe D'HOUDETOT.

La difficulté réside surtout dans le fait d'apprécier ceux qui en ont besoin et malheureusement c'est peut être ceux qui en auraient le plus besoin qui refusent l'entretien. Alors comment y remédier ? Voici une piste de réflexion : Si un patient refuse l'accompagnement et le suivi, le pharmacien se doit d'être patient et surtout à l'écoute. Il se peut qu'un acte concret constitue un déclic ou éveille l'intérêt du patient. En effet, par exemple, un patient amené à subir une intervention chirurgicale et donc à être dans le cas d'un relais par héparine peut avoir besoin des explications du pharmacien. Toujours présent pour le malade, le pharmacien en apportant ces informations peut profiter de cette situation où le patient est en demande pour proposer un entretien personnalisé pour suivre avec le patient, les contrôles fréquents de l'INR à la réintroduction de l'AVK ou encore la gestion de la douleur et les risques de l'automédication, etc. Un refus dans lequel le patient avance « qu'il connaît déjà tout de son traitement » ne signifie pas qu'il n'y aura pas d'opportunité pour le pharmacien de mettre en évidence le bénéfice de l'accompagnement et du suivi auprès du patient.

Autre problématique identifiée pour les pharmaciens qui ont recruté les patients pour la première vague d'entretien : Les motiver à revenir pour le deuxième entretien annuel. En effet, des pharmaciens de l'étude avancent que : « *Les patients sont satisfaits des rendez-vous mais ne jugent pas nécessaire de revenir pour un deuxième rendez-vous annuel.* » ; « *Les entretiens se sont bien déroulés mais les patients ne souhaitent plus revenir pour les suivants* » ; « *Si le recrutement du 1er entretien est relativement facile on a eu du mal à les convaincre de revenir 6 mois après.* »

Ici encore le pharmacien doit être ingénieux et créatif. Une solution pourrait être de résumer le premier entretien comme un premier échange sur les connaissances générales du patient vis-à-vis de son traitement AVK, une vue d'ensemble. Puis lui présenter les entretiens à suivre comme une approche plus précise de certains points au travers d'ateliers thématiques et ludiques. Par exemples, sur la saison estivale, l'entretien pourrait être présenté et centré sur :

- Les conseils en cas de départ à l'étranger et que faire en cas d'oubli ? Rappelons que le PREVISCAN® est l'AVK le plus prescrit en France mais qu'il n'est pas commercialisé à l'étranger.
- Connaissez-vous les aliments riches en vitamine K ? Le point serait alors fait sur l'alimentation et l'impact sur le traitement AVK, illustré ludiquement à la pharmacie avec un éventail de quelques fruits et légumes de saison sources de vitamine K.
- Le fractionnement des comprimés de PREVISCAN®. En effet, très peu de patients le savent mais ce comprimé quadrisécable bénéficie d'une technologie « snap-tab » c'est-à-dire que par simple pression du pouce sur le côté bombé du comprimé permet de le scinder parfaitement et simplement en 4 parties strictement égales. Cela évite au patient d'utiliser un couteau au risque de se couper, un comble pour la prise d'un médicament à risque hémorragique ! Et cela permet en même temps de faire un point sur la posologie et aider le patient en lui proposant un pilulier et un plan de prise par exemple.

Ce sont des idées pour rendre concrets les éléments incontournables du traitement AVK qui doivent être connus du patient et libre à chaque pharmacien de trouver les siennes, dans le respect du guide d'accompagnement de l'assurance maladie élaboré à partir des documents de références établis par l'ANSM et cela pourquoi pas autour d'un brainstorming avec l'équipe.

Dans notre échantillon d'officines, le recrutement des patients en vue des entretiens a été mené en majorité, 48% des cas, par le titulaire avec son équipe, adjoint et/ou préparateur. Mais remarquons également que dans 28% des pharmacies c'est le pharmacien titulaire seul qui recrute les patients. L'accompagnement des patients sous AVK représente, comme nous l'avons vu précédemment, la première mission rémunérée sur objectif pour l'officine, c'est donc un tournant important de la profession. Le titulaire, en tant que pharmacien acteur de santé proche de ces patients d'une part, et en tant que chef d'entreprise d'autre part, se doit de s'investir dans toute la démarche des entretiens pharmaceutiques. Quant aux pharmaciens adjoints, ils sont 24% à recruter les patients seuls ou avec l'aide des préparateurs, ce qui représente une part importante. Preuve en est que les adjoints sont très impliqués dans cette nouvelle fonction que ce soit de leur propre initiative ou par délégation du titulaire. Il est donc réellement nécessaire d'inclure toute l'équipe dans le dispositif d'accompagnement. Même si les préparateurs en pharmacie ne sont pas habilités

à mener les entretiens pharmaceutiques, ils ont un rôle prépondérant dans le recrutement des patients chroniques au comptoir. En effet, dans cette étude le préparateur est actif pour le recrutement des patients dans une pharmacie sur trois.

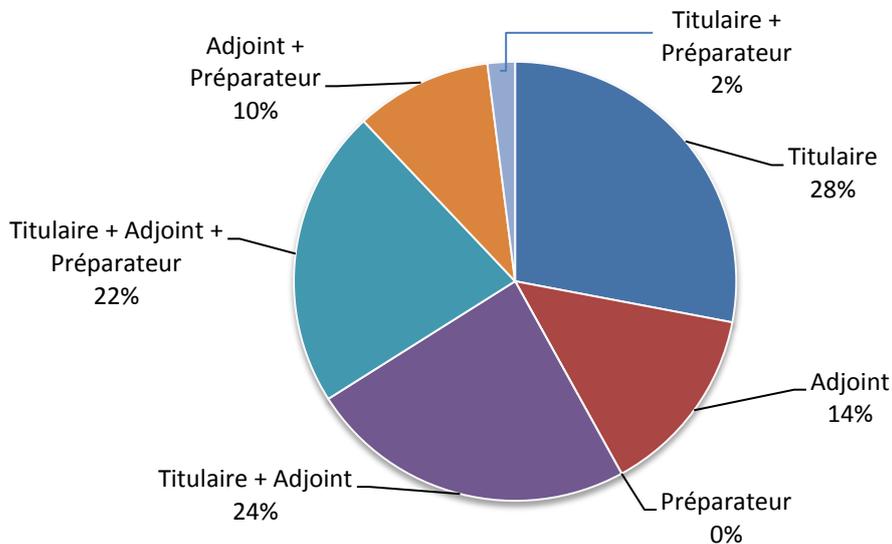


Figure 20 : Part du recrutement des patients en fonction du statut des membres de l'officine.

Ces données sont à corréler avec le statut des pharmaciens qui effectuent les entretiens. Dans cette continuité, on retrouve la forte implication du pharmacien titulaire qui effectue seul les entretiens dans 40% des cas et avec l'aide de son ou ses adjoints dans 32% des cas. Les adjoints eux aussi ne sont pas en reste puisqu'ils réalisent seuls les entretiens dans 28% des officines. Non seulement, ils relèvent le défi et la responsabilité de l'avenir de la profession mais ils montrent également que les titulaires peuvent compter sur eux.

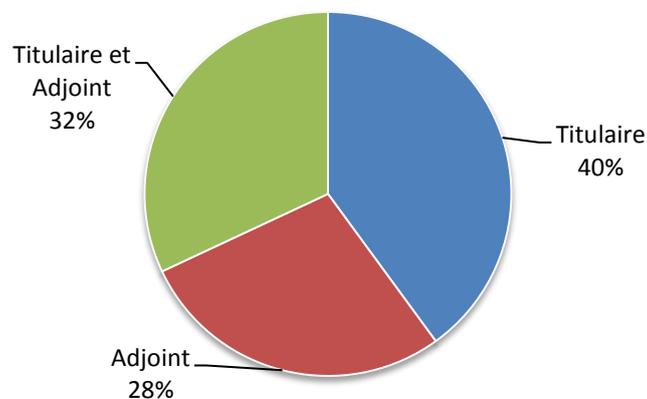


Figure 21 : Pourcentage des pharmacies en fonction du statut du pharmacien qui réalise l'entretien pharmaceutique.

1.3 L'enregistrement des adhésions des patients

Le pharmacien renseigne les informations relatives à l'accompagnement du patient sous AVK par le biais de l'espace « Suivi AVK » dans son Espace Pro du site www.ameli.fr ou à l'aide de son logiciel informatique. Cette étape est importante car elle conditionne la rémunération de la pharmacie pour les entretiens réalisés.



Le pharmacien accède ainsi à la page d'accueil du dispositif :

La page d'accueil du dispositif 'Accompagnement des patients sous traitement anti-vitamine K (AVK)'. Le titre est en rouge. Il y a un bouton 'Gestion des adhésions'. Le texte principal explique comment consulter un bulletin d'adhésion existant ou saisir une date d'entretien, et mentionne la possibilité de filtrer la liste par nom et n° RPPS. Il y a un bouton 'Adhérer' pour les nouveaux patients. Une section 'INFORMATIONS DU PHARMACIEN DÉSIGNÉ' contient deux champs de saisie : 'Nom de la pharmacie *' avec la valeur 'Pharmacie du Centre' et 'N° d'identification AM *' avec la valeur 'E23A567890'. À droite de cette section, il y a un bouton 'Nouvelle adhésion'. En dessous, il y a un champ 'Nb de résultats à jj/mm/aaaa :'. Une table de résultats est visible avec des colonnes : 'Nom Pharmacien', 'RPPS', 'Nom assuré', 'Prénom', 'N°SS', 'Date d'adhésion', 'Date d'adhésion', et 'Date dernier entretien'. Un bouton 'Retour' est en bas à gauche.

Figure 22 : Inscription d'un patient pour le suivi de son traitement AVK via l'espace pro du pharmacien sur www.ameli.fr.¹⁶⁸

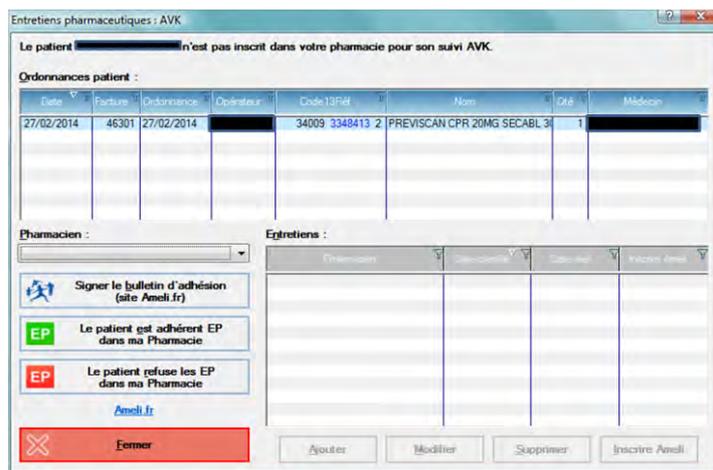


Figure 23 : Inscription d'un patient pour le suivi de son traitement AVK via le logiciel informatique
Win pharma version 8.2.33

Dans l'étude, 70 % des pharmaciens passent par leur Espace Pro sur le site de l'assurance maladie pour enregistrer leurs patients ayant adhéré au dispositif d'accompagnement et seulement 18% utilisent leur logiciel informatique.

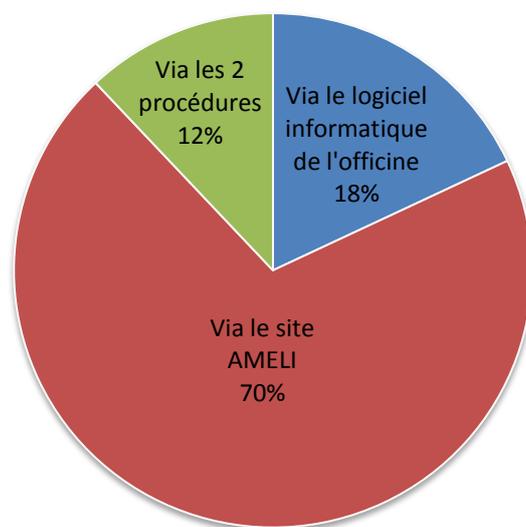


Figure 24 : Pourcentage de pharmacies en fonction de la méthode d'enregistrement des adhésions de patients au dispositif d'accompagnement.

La faible proportion d'inscription via les logiciels informatiques des officines peut s'expliquer par le fait que cette possibilité est en réalité très récente. En effet, les entretiens pharmaceutiques ont débuté en juin 2013 et l'inscription informatique via le logiciel Win pharma par exemple date du début de l'année 2014. De plus, tous les logiciels informatiques

ne proposent pas encore cette manipulation. Concernant, les 12 % de pharmaciens utilisant les deux procédures, il s'agit dans la plupart des cas de pharmaciens qui ont débuté par l'inscription par le site ameli puis qui sont passés par l'intermédiaire de leur logiciel une fois celui en place.

Un bulletin d'adhésion en ligne est rempli pour chaque nouveau patient entrant dans le dispositif, un exemplaire est obligatoirement remis au patient et un autre est gardé par le pharmacien. Ce bulletin en plus des informations relatives au patient contient les renseignements du pharmacien titulaire ou adjoint désigné pour le suivi de ce patient. Les données concernant le médecin traitant ou le médecin prescripteur sont facultatives et le patient doit donner son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance du médecin son adhésion au dispositif d'accompagnement et soit autorisé à le contacter si besoin. De plus le mode de recrutement doit être précisé c'est-à-dire : est-ce que le patient a été recruté suite au courrier envoyé par l'assurance maladie ou à l'initiative du pharmacien ?.¹⁶⁹

Ensuite le pharmacien enregistrera au fur et à mesure les entretiens réalisés à l'aide de l'onglet « suivi des entretiens pharmaceutiques » de l'Espace Pro du site www.ameli.fr.



Un courrier a été envoyé aux pharmacies le 6 mars 2014 leur demandant de vérifier les éléments saisis concernant le régime d'affiliation du patient. (Cf. Annexe n°19) En effet, chaque caisse d'assurance maladie rémunère le pharmacien pour leurs adhérents ayant été suivis. Si le pharmacien n'a pas correctement renseigné cet item, le versement qui lui est dû n'aura pas lieu.

2 La formation du pharmacien pour la réalisation des entretiens pharmaceutiques des patients chroniques sous AVK

L'unanimité des pharmaciens de l'échantillon s'est formée pour mener cette nouvelle mission conformément à ce que recommande la convention nationale.

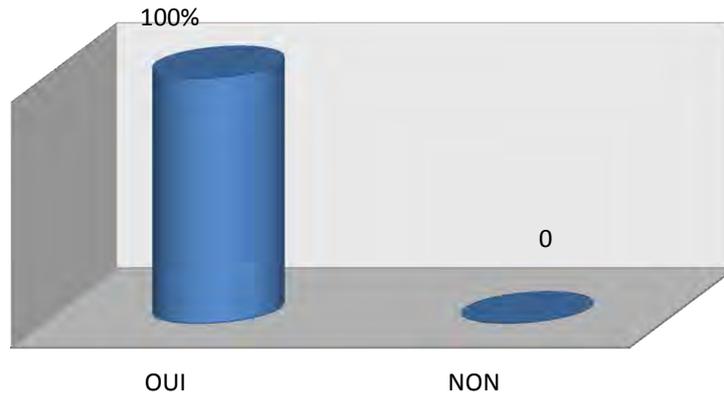


Figure 25 : Pourcentage de pharmaciens en fonction de la réalisation ou non de formation en vue des entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK.

Concernant les types de formations suivies, la grande majorité des pharmaciens, 64%, a participé à des formations à la fois scientifiques pour se remémorer les pathologies et leurs traitements par AVK et également des formations managériales pour la méthodologie et la conduite des entretiens pharmaceutiques.

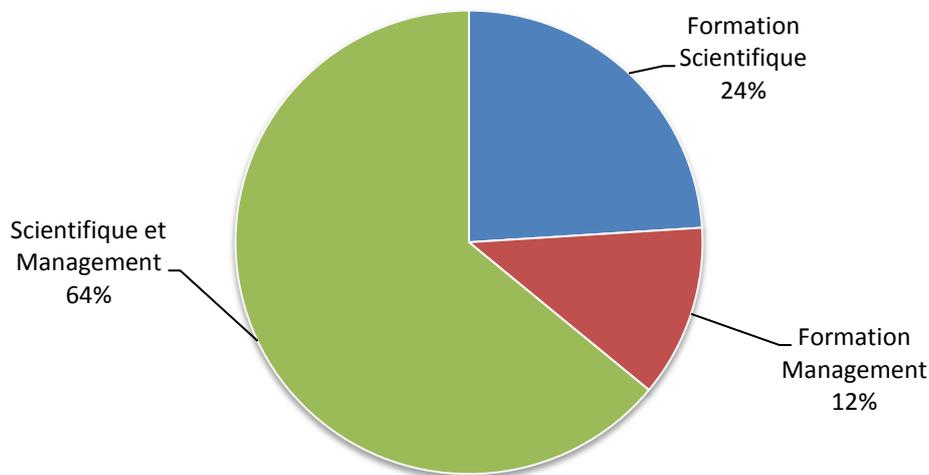


Figure 26 : Part des différents types de formations suivies par le pharmacien.

En effet, la formation du pharmacien doit s'orienter selon ces deux axes, une approche pharmacologique et une approche plus comportementale sur l'attitude à adopter envers le patient lors de l'entretien. La formation constitue une part importante de la préparation à l'accompagnement du patient. Au cours de ses études à la faculté de

pharmacie, il est impossible d'acquérir pour un pharmacien l'ensemble des connaissances et l'expérience qui lui seront nécessaires pour être à même de poursuivre son activité professionnelle. C'est pourquoi les officinaux doivent mettre à jour leurs acquis et leurs compétences. Entrant dans le cadre du DPC (développement professionnel continu), la formation sur le suivi des patients sous traitement AVK réunit autant les organismes de formation que les groupements de pharmacies et les laboratoires pharmaceutiques pour proposer les deux approches : le fond avec la formation scientifique sur la classe thérapeutique et la forme avec la formation sur la conduite des entretiens. L'un des principaux objectifs du DPC est d'améliorer la pratique professionnelle pour une prise en charge optimale du patient. La FIP a défini le DPC comme « la responsabilité de chaque pharmacien envers le maintien, le développement et l'élargissement systématique des connaissances, compétences et attitudes, afin de garantir une capacité continue en tant que professionnel tout au long de sa carrière ».¹⁷⁰

Le fait que le pharmacien se tienne informé, aussi bien sur le plan du manager que du scientifique, constitue probablement l'exigence la plus importante de sa vie professionnelle. Le DPC est une démarche individuelle, il appartient à chaque pharmacien d'identifier ses besoins en fonction de sa pratique personnelle et de définir l'activité pédagogique qui lui correspond. L'identification des besoins au niveau individuel est un processus continu, qui exige une attitude d'apprenant, c'est le cycle de l'apprentissage.¹⁵⁵

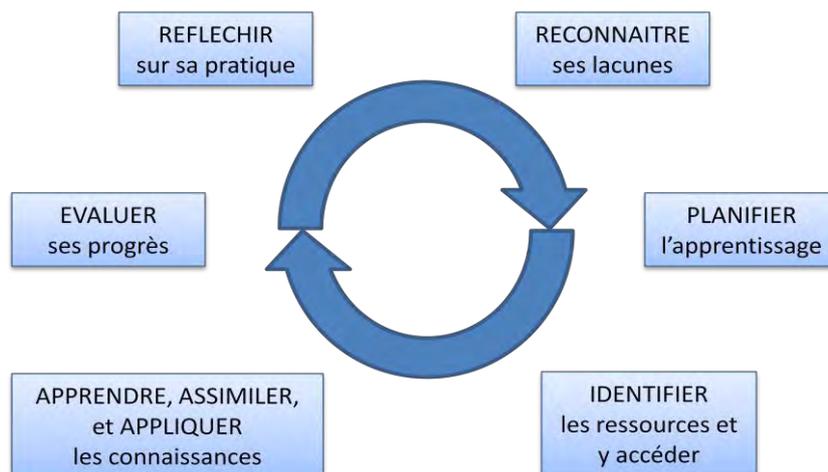


Figure 27 : Le cycle de l'apprentissage.¹⁵⁵

Pour mener à bien les entretiens pharmaceutiques, il faut donc certes posséder les connaissances pharmacologiques mais il faut également savoir étudier et décrypter le comportement du patient et savoir communiquer efficacement avec lui.

Konrad LORENZ a dit « Quand je dis quelque chose, cela ne veut pas dire que le patient a vraiment écouté. S'il a écouté, cela ne signifie pas qu'il a compris. S'il a compris, cela ne signifie pas qu'il est d'accord. S'il est d'accord cela ne signifie pas qu'il fera ce que je lui dis. S'il fait ce que je lui dis, cela ne signifie pas qu'il continuera à le faire ». En amont de l'adhésion et l'observance du patient il y a la communication et la compréhension. En effet, pour obtenir l'acceptation du patient au cours de l'entretien pharmaceutique, le pharmacien doit procéder à une écoute active. Ceci permettra de comprendre le patient et d'évaluer le degré d'accompagnement à mettre en œuvre.

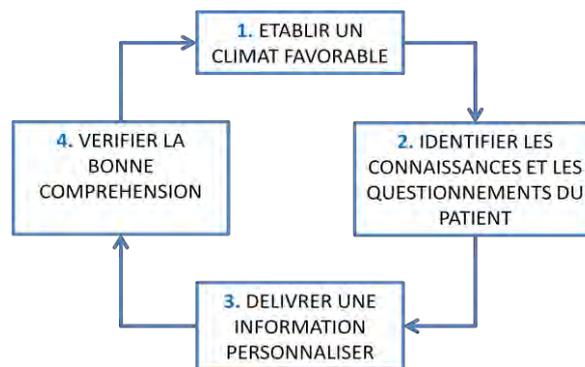


Figure 28 : L'écoute active.

Il est, en effet, important d'écouter attentivement le patient et d'établir un climat favorable à l'échange et la discussion. Il est impératif dans un premier temps de ne pas se lancer dans le traditionnel interrogatoire qui risque de placer d'emblée le patient en position d'accusé ou d'évalué. Il faut éviter à tout pris la transmission verticale des connaissances. A l'inverse, le pharmacien peut demander au patient de lui raconter une expérience particulière, témoignant d'une difficulté rencontrée. Le recours au récit permet de mettre en exergue les mécanismes sous-jacents du comportement du patient. A ce stade, il faut favoriser le dialogue en posant des questions ouvertes de manière à faire parler le malade, puis des questions plus précises voire fermées de manière à détailler, clarifier certains points importants. Le pharmacien doit adopter une attitude non verbale encourageante dans le but de montrer son intérêt au patient et reformuler ses propos pour lui faire comprendre qu'il a écouté ce qui était essentiel. Mieux vaut ne pas contredire le malade, respecter sa façon de voir les choses mais l'accompagner et lui apporter une vision nuancée. Promouvoir l'acceptation, la responsabilité et savoir faire exprimer au patient son droit à l'erreur, sont des éléments indispensables. Il est, dans notre cas, illusoire de penser qu'un patient sous anticoagulant antivitamines K au long cours n'oubliera pas une fois la prise quotidienne de

son médicament. Les patients apprécient lorsque les professionnels de santé expriment de l'empathie envers eux. En effet, cela prédispose le patient à l'ouverture, au dévoilement de soi et de ses craintes. L'éducation d'un patient atteint de maladie chronique se fait alors sur le mode de l'alliance thérapeutique : « Je suis là pour vous aider, mais je ne suis pas sûr qu'à votre place je ferais mieux que vous ! »⁹³ L'empathie, mélange d'honnêteté et de bienveillance, et l'engagement associant compétence et fiabilité, sont les deux piliers de la relation thérapeutique.⁹⁴

Le discours du pharmacien doit être adapté à la connaissance du patient. En effet, le langage utilisé doit être compris, il est donc préférable d'explicitier les termes médicaux. Il faut également être attentif à ce que souhaite savoir le patient et jusqu'à quel niveau de détail faut-il pousser ou pas l'information. La Process Com[®] est un outil d'aide au diagnostic de la personnalité de base d'un individu et a pour but de faciliter la communication. Elle définit 6 types de patients résumés dans le tableau ci-dessous :¹⁷¹

	Patient EMPATHIQUE	Patient REVEUR	Patient PROMOTEUR
Traits dominants de caractère	Chaleureux, compatissant, sensible, émotif	Calme, imaginaire, tranquille, introspectif	Convaincant, adaptable, fonceur, plein de ressources
Statistiques dans la population	30% (75% de femmes et 25% d'hommes)	10% (60% de femmes et 40% d'hommes)	5% (40% de femmes et 60% d'hommes)
Question existentielle	Suis-je aimable en tant que patient ?	Suis-je voulu ? sollicité par mon pharmacien ?	Suis-je vivant en tant que patient ?
Besoins psychologiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reconnaissance en tant que personne ▪ Environnement et relation répondant aux besoins sensoriels 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solitude ▪ Temps de réflexion ▪ Directives 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Action, challenge ▪ Forte dose d'adrénaline ▪ Prestige
Facteurs clés du succès pour l'entretien pharmaceutique	Relation chaleureuse et personnalisée par le pharmacien	Explication sobres et directives concrètes du pharmacien lui laissant un délai de réflexion	Entretien basé sur l'action, la nouveauté, la rapidité de prise de décision et le résultat

L'évaluation du comportement du patient n'est évidemment pas cantonnée à un seul type. Nous possédons tous un mélange de ces types en nous à des degrés différents variant selon notre vécu mais deux d'entre eux se précisent dès le plus jeune âge, ils sont acquis pour la vie et définissent notre base dominante.

	Patient TRAVAILLOMANE	Patient PERSEVERANT	Patient REBELLE
Traits dominants de caractère	Organisé, responsable, structuré, ponctuel	Observateur, consciencieux, engagé, respectueux des règles, attaché à ses valeurs.	Spontané, créatif, original, réactif
Statistiques dans la population	25% (25% de femmes et 75% d'hommes)	10% (25% de femmes et 75% d'hommes)	20% (60% de femmes et 40% d'hommes)
Question existentielle	Suis-je vivant en tant que patient ? mon pharmacien l'est-il ?	Suis-je digne de confiance ?	Suis-je acceptable dans ma différence ?
Besoins psychologiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reconnaissance du travail et de ses compétences ▪ Structuration du temps 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reconnaissance de ses opinions et de ses convictions ▪ Respect de ses valeurs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contacts ludiques et variés
Facteurs clés du succès pour l'entretien pharmaceutique	Informé et expliquer le pourquoi du comment. Le pharmacien doit être structuré et savoir de quoi il parle	Le pharmacien doit écouter et prendre en compte son avis pour le faire adhérer et le convaincre	L'entretien devra faire preuve d'originalité, de différence et le pharmacien de réactivité

Tableau 12 : Typologie des patients selon le Process Com^{® 171}.

En situation de stress intense, l'un de ses comportements de base va prendre le dessus, c'est en quelque sorte, notre « nature profonde ». Ce qui fait du pharmacien un bon communicant avec son patient, c'est sa capacité à faire « l'ascenseur » entre ses divers types pour adapter son mode de communication à celui du patient.

L'apport d'information requiert alors plusieurs étapes :

- Connaître le questionnement, les besoins du patient,
- Appréhender le style de communication en fonction du patient,
- Déterminer les réponses selon les éléments médicaux et psychosociaux.

Pour aider le patient et le rendre plus autonome, il faudra donc découvrir au cours de l'entretien pharmaceutique ce dont il a besoin et lui donner les conseils adéquats. Pour terminer l'entretien, il est important d'obtenir le feed-back du patient c'est-à-dire vérifier que l'on ait bien répondu aux problématiques de départ et que le patient satisfait puisse effectuer une analyse personnelle .

Pour les pharmaciens de l'étude, le challenge d'être éducateur de santé et de satisfaire le patient semble réussi : « 1) Travail très important pour le soutien et l'éducation des clients.

2) Renforcement de la confiance des clients pour le pharmacien. 3) Renforcement de la convivialité. » ; « La mise en place des entretiens sont une réelle opportunité pour la pharmacie. Toutefois cela demande un effort de formation et d'organisation pour l'équipe. Effet positif pour le patient ».

3 L'espace de confidentialité

Le code de la santé stipule que « l'accueil de la clientèle et la dispensation des médicaments s'effectuent dans les conditions de confidentialité (Art. R. 5125-9 du CSP) permettant le respect du secret professionnel imposé (Art. R. 4235-5 du CSP). Or selon un sondage de 2013 Opinionway/Pharmacien Manager⁵, 49 % des français estiment qu'il est impossible de dialoguer en toute discrétion avec son pharmacien.¹⁷² Le secret professionnel est un principe intangible qui s'impose à la profession c'est pourquoi l'espace dévolu aux nouveaux services apportés par les officinaux doit permettre une certaine intimité dans la relation patient-pharmacien. Cet espace doit permettre le dialogue sans que le patient se sente observé ou écouté par d'autres.

Les nouvelles attributions du pharmacien émanant de la loi HPST nécessitent donc une réorganisation de l'espace de l'officine pour s'adapter aux entretiens pharmaceutique. L'article 8 de l'arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens d'officine et l'assurance maladie stipule que «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 ». En 2012, une enquête Call Medi Call/Le quotidien du pharmacien réalisée auprès de 1066 pharmaciens montait que 72,4% d'entre eux avaient l'intention d'aménager un espace spécialement dédié à l'exercice de nouvelles missions dans leur officine.¹⁷³

⁵ Sondage « Les Français et leur pharmacie » réalisé en ligne par OpinionWay pour Pharmacien Manager les 27 et 28 février 2013 auprès d'un échantillon national représentatif de 1 002 individus de 18 ans et plus. Résultats complets consultables en ligne sur le site WK-pharma.fr, sur le portail de Pharmacien Manager.

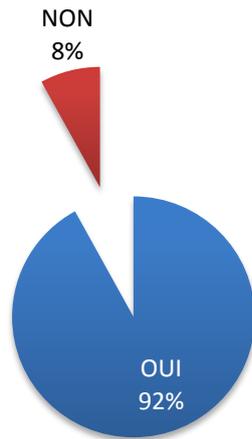


Figure 29 : Pourcentage de pharmacies ayant un espace de confidentialité.

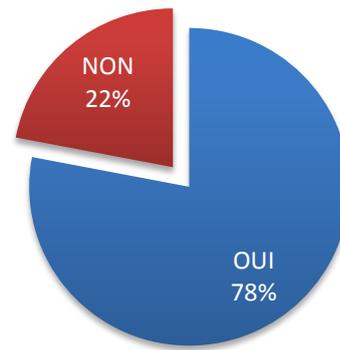


Figure 30 : Pourcentage de pharmacie ayant un espace de confidentialité avant la parution de l'arrêté approuvant l'avenant n°1 à la convention nationale.

Dans l'échantillon de l'étude, 92% des pharmaciens possèdent un espace de confidentialité conformément à la convention nationale et 78% d'entre eux l'avait déjà avant la parution de l'arrêté approuvant l'avenant n°1 à la convention. En effet, la mise à disposition de cet espace de confidentialité dans les officines, comme vu précédemment, provient de la loi HPST de 2009. Cela montre bien que les pharmaciens se sont organisés en amont pour pouvoir réaliser ces nouvelles missions.

Concrètement l'espace de confidentialité doit contenir une table et des chaises pour le pharmacien, le patient et éventuellement un accompagnant, le local doit donc mesurer au moins 4m² et répondre aux normes de sécurité et d'accessibilité aux personnes à mobilité réduite. Il est également recommandé de respecter des mesures d'hygiène et de bénéficier d'un point d'eau à proximité. L'idéal est que cet espace soit en lien avec la zone de vente de manière à ce qu'il soit visible par le patient, sachant qu'il doit quand même être isolé visuellement et phoniquement. Dans la mesure du possible, cet espace doit posséder un poste informatique de manière à pouvoir consulter le dossier pharmaceutique.¹⁷⁴ Pour les pharmacies de petites surfaces ou ne pouvant réaliser des travaux, il convient de s'adapter en utilisant le local orthopédie ou un bureau par exemple.¹⁷³ Ceci doit être le cas pour les 8% de pharmacies de l'étude qui n'ont pas d'espace de confidentialité, un pharmacien précise qu'il utilise une salle de réunion. Cependant les agences recommandent de différencier l'espace essai de l'espace de confidentialité mais sans trop empiéter sur l'espace de vente de manière à ne pas perdre en rentabilité au m².¹⁷²

Qui dit nouvelle mission dit communication. L'ordre des pharmaciens dans son guide « *Recommandation pour l'aménagement des locaux de l'officine* » indique que « *la signalétique de cet espace devra être pensée pour éviter que sa fréquentation ne permette la distinction de tel ou tel patient parmi d'autres* ». En effet cet espace de confidentialité doit être signalé via un affichage adapté sur le mur et/ou grâce à des affichettes pour sensibiliser les patients à ce nouveau service apporté par leur pharmacien. De plus le pharmacien doit afficher, pour répondre aux exigences de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), une mention d'information concernant le dispositif d'accompagnement et les données recueillies. (Cf. Annexe n°20)

Le pharmacien peut prévoir, dans son espace de confidentialité, de la documentation accessible aux patients notamment le carnet d'information et de suivi du traitement AVK.

4 Les outils à disposition du pharmacien pour optimiser les entretiens pharmaceutiques

Dans l'échantillon de pharmacies étudiées, on remarque que 80% d'entre elles utilisent pour les entretiens 2 à 3 sources de documents. Il s'agit principalement d'écrits provenant de l'Assurance Maladie (29%), du Cespharm (21%) et des groupements de pharmacies (20%). Concernant les deux premiers acteurs, on peut en conclure que ces documents correspondent respectivement à la fiche de suivi patient et au guide d'accompagnement, au carnet de d'information et de suivi de traitement AVK. Comme nous l'avons étayé précédemment, ce carnet doit systématiquement être proposé à tous les patients concernés. A savoir que les laboratoires d'analyses biologiques envoient maintenant le plus souvent les résultats de l'INR des patients par format électronique et fournissent des graphiques de suivi de l'INR au cours du temps. Il faut avouer que cela est bien plus visuel que le simple report des résultats dans le carnet de suivi.

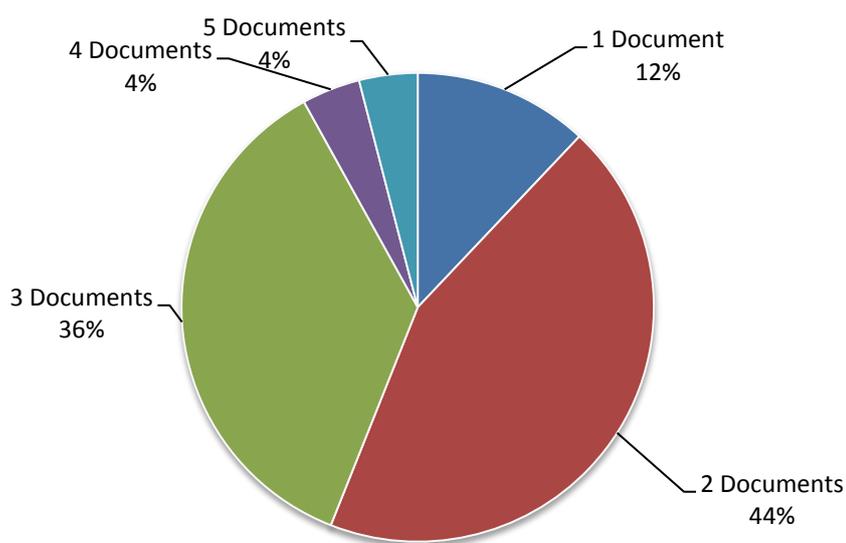


Figure 31 : Pourcentage de pharmacies en fonction du nombre de documents utilisés pour les entretiens pharmaceutiques.

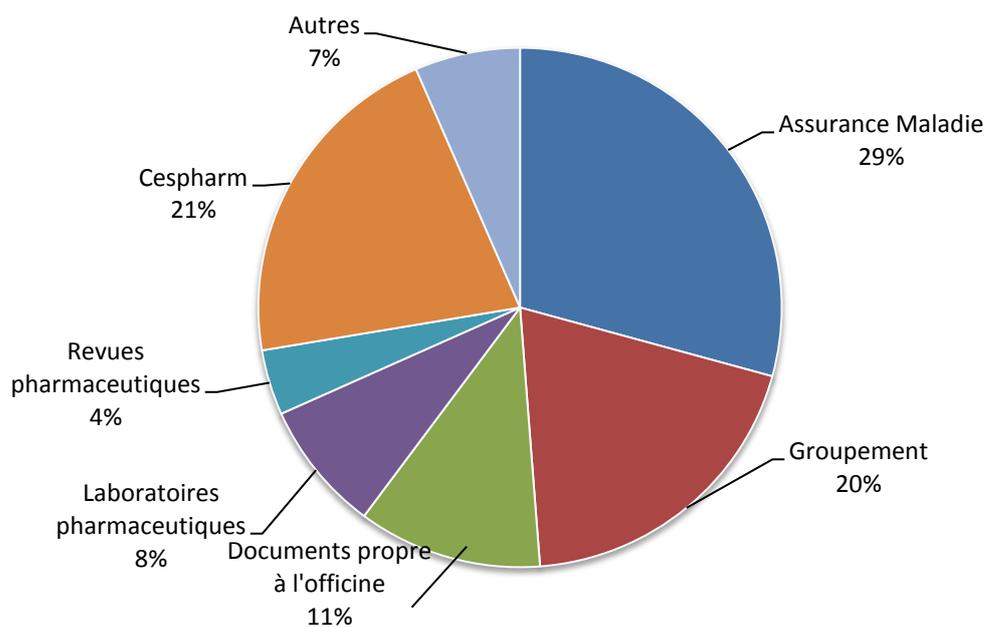


Figure 32 : Part des différentes sources documentaires utilisées par le pharmacien pour mener les entretiens de suivi du patient sous AVK.

Parmi les autres sources de documents, les pharmaciens ont cités la HAS, l'UTIP formation et d'autres organismes de formation. Remarquons que les pharmaciens éditent leur propre document (11% des sources), ceci est peut être lié à une démarche de qualité en interne que nous aborderons plus tard dans l'organisation des entretiens pharmaceutiques.

Les groupements et les laboratoires pharmaceutiques fournissent aux pharmaciens de nombreux documents pour les aider à mener à bien ces entretiens. Ils font en sorte que le pharmacien s'approprie la fiche de suivi de l'Assurance Maladie véritable fil conducteur de l'entretien et développent des outils de formation tournés soit vers le patient soit vers l'équipe pour les préparer et les guider à l'accompagnement du patient sous AVK. (Cf. Annexe n°21, 22 et 23) C'est l'exemple du laboratoire MERCK SERONO® qui a conçu pour le patient un livret sous forme de questions à choix multiples « Passez votre BAK : Baccalauréat des Anti-vitamines K » contenant également des rappels sur les notions générales du traitement et des espaces de notes à remplir avec son médecin.

L'utilisation de supports visuels est souvent recommandé, ils permettent d'illustrer et de rendre concret le discours du pharmacien. Le laboratoire MYLAN®, quant à lui, propose pour le pharmacien en charge des entretiens et l'ensemble de l'équipe, un jeu de cartes dont une partie contient le début d'une phrase concernant la pharmacologie des AVK et l'autre partie des cartes contient la fin de la phrase, le but étant bien évidemment de rassembler les éléments pour retrouver la phrase exacte. C'est un outil particulièrement ludique pour animer une réunion d'équipe en vue de la mise en place des entretiens.

Les groupements de pharmacies élaborent des éléments à vocation logistique tels que des cartes de prise de rendez-vous pour noter la date et l'heure de l'entretien au patient ainsi qu'un agenda associé ou de la signalétique pour l'espace de confidentialité et des brochures d'information grand public sur le dispositif d'accompagnement du patient.

A côté de ces éléments « papiers », il existe aujourd'hui des moyens numériques mis à la disposition des pharmaciens pour ces entretiens. Nous pouvons citer ici, à titre d'exemple, le logiciel OBSERVIA qui est une application pour la préparation, le déroulement et le suivi des entretiens pharmaceutiques. (Cf Annexe n°24). C'est un outil interactif et pédagogique qui contient une interface pour le pharmacien et une pour le patient qui peut donc revenir sur certains éléments directement de chez lui. Lors de l'entretien, le pharmacien peut faire apparaître des vidéos explicatives, de nombreux conseils et même un pilulier virtuel. Ce dispositif a pour qualité de rendre l'entretien pharmaceutique ludique et mnémotechnique par les illustrations qu'il présente. Tous les outils peuvent d'ailleurs être imprimés. Sur l'aspect logistique, un module agenda disponible permet de gérer les rendez-vous et de prévenir le patient de son entretien par rappel SMS 48 heures avant. Ce logiciel est

téléchargeable gratuitement et si besoin une tablette numérique peut être louée auprès d'OBSERVIA.

Le pharmacien a tout intérêt à varier les supports utilisés au cours des divers entretiens afin d'apporter du nouveau au patient, de solliciter son attention et surtout sa motivation à revenir pour les suivants.

5 La coopération interprofessionnelle autour des entretiens pharmaceutiques

La mise en œuvre de cette nouvelle mission ne peut se réaliser qu'en collaboration avec les autres professionnels de santé qui suivent le patient. La loi HPST prévoit une meilleure collaboration des acteurs de santé au travers des protocoles de coopérations soumis aux ARS, qui permettent aux différents professionnels de santé de s'organiser dans le but d'optimiser la prise en charge d'une pathologie en particulier.

Dans cette étude, un pharmacien sur deux n'a informé aucun professionnel de santé de la mise en place des entretiens de suivi des patients sous AVK dans son officine. Ceci pourrait s'expliquer par le frein que représente la relation concurrentielle avec les médecins que nous avons détaillée dans le premier chapitre de cette deuxième partie. En effet, dès qu'il est question d'étendre les missions du pharmacien, les médecins prônent le conflit d'intérêt du pharmacien à la fois professionnel de santé (code de déontologie) et commerçant (code du commerce). De manière générale, concernant l'évolution des missions pharmaceutiques, toute "promotion" du rôle des officinaux est vécue par les médecins comme une dévalorisation de leur rôle auprès des patients, une banalisation de l'acte médical. A cela s'ajoute une problématique économique, car si le pharmacien vient à réaliser des actes courts comme la vaccination par exemple, le médecin perdait en rentabilité puisqu'il est rémunéré à l'acte.

Une pharmacienne explique dans le Quotidien du Pharmacien les difficultés qu'elle a rencontré avec les infirmiers de son secteur : « Ils l'ont mal vécu au début, car ils craignaient qu'on leur prenne leur travail. Le fait que le pharmacien soit rémunéré pour ces entretiens alors qu'eux ne le sont pas, était un sujet de discorde ». Un autre raconte ses déboires avec les médecins « Quand les patients leur ont montré le courrier de la Sécurité sociale en demandant ce que c'était, certains médecins l'ont jeté en leur disant de ne pas y faire attention ». ¹⁷⁵ Un pharmacien de l'échantillon déplore : « *Mission trop complexe pour*

débuter les rendez-vous personnalisés. Véritable frein des médecins. Rémunération ridicule vu le tps passé (>30 min). Phénomène à bout de souffle. »

L'information et la communication avec les autres professionnels de santé à proximité sont donc primordiales. Il ne faut pas hésiter à transmettre un compte rendu au médecin traitant après chaque entretien pharmaceutique avec l'un de ses patients. Plus il y aura d'échanges et meilleures seront les relations entre les professionnels de santé. Voici quelques arguments à développer, à titre d'exemples, pour prouver aux médecins l'intérêt des entretiens pharmaceutiques :

- Les AVK sont la première classe médicamenteuse en matière de iatrogénie donc médecins et pharmaciens doivent coopérer ensemble pour optimiser les efforts auprès des patients pour faire diminuer les statistiques.
- Mettre en avant qu'en aucun cas le pharmacien ne procèdera à une adaptation de la posologie du traitement du patient.

Attention tout de même, le pharmacien ne doit pas oublier que la motivation du malade passe tout d'abord par la confiance dans le médecin et par les autres professionnels de santé ensuite.⁶¹

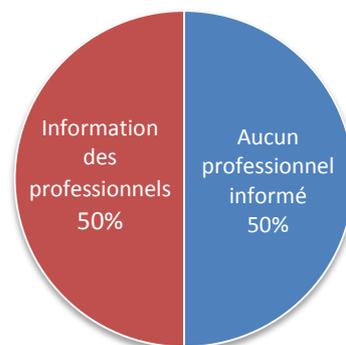


Figure 33 : Pourcentage de pharmacies ayant ou non contactées les autres professionnels de santé.

Parmi les 50% de pharmaciens qui ont annoncé aux autres professionnels leur mission d'accompagnement du patient, une grande majorité a contacté le médecin généraliste à 65% puis les infirmières dans 30% des cas. Cela semble cohérent puisque ces deux professions sont celles qui sont le plus en étroite collaboration avec le pharmacien au quotidien. Le trio médecin-pharmacien-infirmier représente la majorité des équipes

d'éducation thérapeutique. Il est clair que les actions d'accompagnement des patients propres au pharmacien ne peuvent s'effectuer qu'en collaboration avec les professionnels de santé proches du patient et dans l'esprit d'appartenance à un réseau pluridisciplinaire, synergique, centré sur le malade chronique.⁶¹

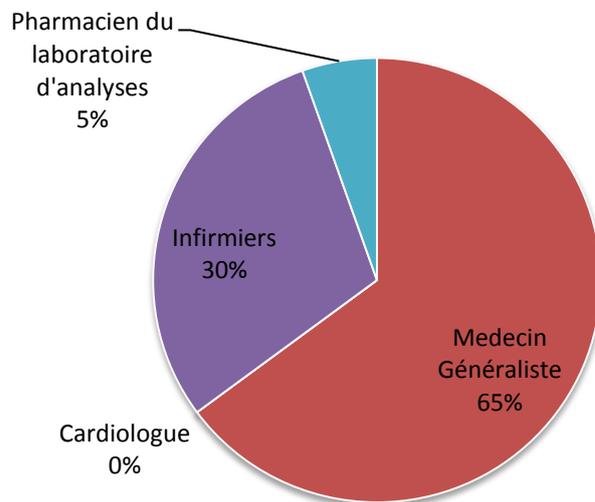


Figure 34 : Part des différents professionnels informés par le pharmacien des entretiens du suivi des patients AVK.

Il est important que le pharmacien prenne l'initiative de la démarche d'information des médecins, infirmiers ou pharmaciens de laboratoires d'analyses de manière à ce qu'ils ne l'apprennent pas en premier par les patients.

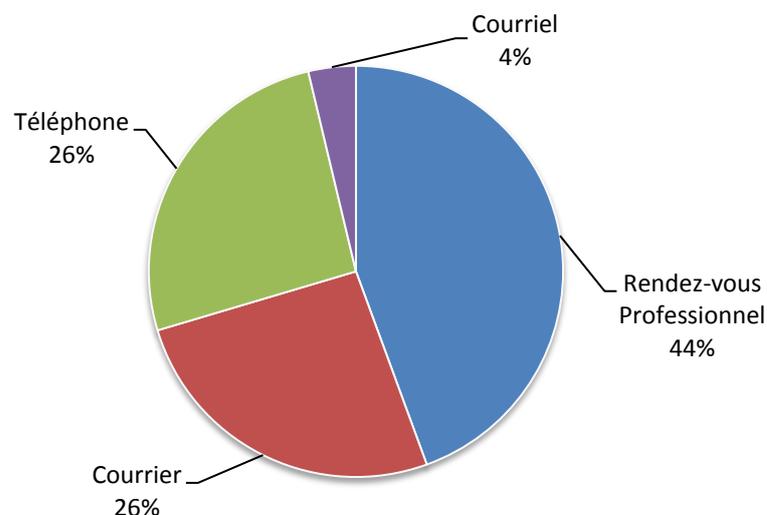


Figure 35 : Part des différentes voies d'information des professionnels de santé par le pharmacien.

Dans 44% des cas, les pharmaciens de l'échantillon ont choisi de prévenir les autres professionnels de santé lors d'un rendez-vous professionnel. Concernant les professionnels de proximité (médecin(s) généraliste(s) et infirmier(s) proche(s)), il va de soit qu'une information de visu est plus adaptée. Pour les autres un courrier est possible, c'est d'ailleurs la solution adoptée dans 24% des cas par les officinaux de l'étude à part égale avec l'appel téléphonique. Des courriers à personnaliser à destination du médecin et des autres professionnels de santé sont mis à disposition des pharmaciens adhérents ALPHEGA (Cf Annexe n°25).

6 L'organisation des entretiens : une méthodologie d'équipe

Les entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK ne s'improvisent pas. Une méthodologie de travail et un déroulement des étapes doivent être réfléchis en amont. L'accompagnement du patient, c'est le projet de tous ! Toute l'équipe doit se sentir impliquée, comprendre les objectifs et les enjeux. En effet, le titulaire doit expliquer à l'ensemble de l'équipe l'évolution de la prise en charge pharmaceutique du patient liée au nouveau modèle économique non plus uniquement basé sur la marge commerciale mais également dorénavant sur des objectifs de santé publique. La pharmacie d'officine devient un véritable acteur de santé avec un réel rôle dans la coordination des soins.

Le groupement Alphega pharmacie préconise dans un premier temps de cibler via le logiciel de la pharmacie les patients chroniques sous AVK et d'établir un listing des patients traités par PREVISCAN®, SINTROM®, MINI-SINTROM® ou COUMADINE® 2mg et 5 mg. Pour le recrutement le renouvellement de la prescription du patient est l'occasion d'entamer le dialogue sur l'accompagnement et le suivi de leur traitement au cours d'un entretien individuel et personnalisé. Comme plusieurs personnes, pharmaciens et préparateurs sont amenés à recruter les patients. Il est bon, afin de n'oublier personne ou de ne pas solliciter un patient à plusieurs reprises, d'établir et de tenir à jour un tableau par exemple qui reprend les patients sous AVK de l'officine, si l'entretien pharmaceutique leur a été expliqué et éventuellement s'ils ont fait part de leur refus.

ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES SUIVI DES PATIENTS SOUS AVK							
NOM PATIENT	AVK	TTT > 6 MOIS	MEDECIN TRAITANT/ CARDIOLOGUE	ENTRETIEN EXPLIQUE/ ABORDE	RDV PRIS DATE	1 ^{ER} ENTRETIEN REALISE 2013	COURRIER ENVOYE AUX PROFESSIONNELS DE SANTE

Tableau 13 : Tableau récapitulatif de la mise en place des entretiens pharmaceutique : état des lieux patient par patient.

Ce tableau sera rempli au fur et à mesure du suivi et pourra servir, avec l'aide des fiches de suivi patient, de débriefing pour l'équipe sur ce qui a été dit au patient pour qu'il y ait un lien lors du renouvellement d'ordonnance. En effet, il est important de suivre l'évolution du patient en faisant le point à chaque renouvellement quelque soit le membre de l'équipe qui délivre le traitement. L'élaboration d'une fiche patient, synthèse des points clés et objectifs de l'entretien grâce au logiciel informatique de la pharmacie paraît essentiel. Une telle communication, méthodique et efficace, au sein de l'équipe est la clé du succès. Ces exemples ainsi que les documents de formation propre à l'officine peuvent faire l'objet d'une procédure qualité certifiée de l'accompagnement et du suivi des patients sous AVK. Dans notre étude, 30% des pharmacies ont réalisé une procédure qualité pour les entretiens pharmaceutiques.

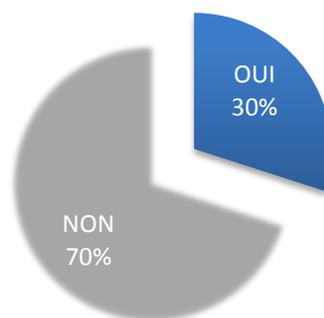


Figure 36 : Pourcentage de pharmacien ayant édité une procédure qualité pour la mise place et la réalisation des entretiens pharmaceutiques.

Concrètement dans le déroulement de cette mission, Il est préférable de commencer les entretiens par des patients déjà bien connus, cela permet d'aborder le dispositif d'accompagnement de manière plus sereine. De plus, généralement le pharmacien connaît bien leur historique médicamenteux, il peut donc déjà en déduire au préalable des objectifs

éducatifs. En 20 minutes (temps de l'entretien recommandé par la convention), on n'a pas le temps pour tout aborder, on ne peut pas tout faire. Il vaut mieux soulever un problème et prendre le temps de l'entretien pour résoudre ce point précis et convenir d'un prochain entretien dans un mois par exemple pour parler d'une autre problématique. Il faut avoir conscience que les entretiens sont chronophages et que le temps passé peut varier selon le profil du patient. Il est important de garder un fil conducteur, de se fixer un objectif pour que la discussion ne « s'évade ». Le temps de l'entretien peut alors être variable de 20 à 40min en fonction du degré de compréhension du patient, certaines personnes ont besoin de plus d'explications que d'autres. Le pharmacien titulaire devra prendre en compte ses horaires d'ouverture et le planning des collaborateurs mais également la fréquentation pour définir les créneaux horaires des entretiens afin de ne pas perturber la prise en charge du flux de patients aigus. Il serait judicieux d'éditer grâce au logiciel informatique les histogrammes de la fréquentation moyenne de la pharmacie par tranche horaire et en fonction du jour de la semaine afin de déterminer les meilleurs créneaux horaires pour les entretiens. Et ceci doit être corrélé avec l'emploi du temps du personnel de manière à avoir un effectif suffisant pour assurer le bon déroulement de l'activité de délivrance au comptoir. Un pharmacien de l'échantillon déclare : *« N'est-il pas plus intéressant dans l'avenir de faire le suivi des entretiens par téléphone ? En effet, cela sera compliqué de libérer du temps pour les entretiens et garder une qualité de délivrance au comptoir pendant qu'un membre de l'équipe est en entretien »*. En effet, dans l'avenant il est mentionné que les entretiens pharmaceutiques ne doivent pas entraver les actes professionnels du pharmacien au quotidien. D'où l'intérêt de s'organiser pour que les entretiens se déroulent dans la mesure du possible dans les plages horaires où l'activité de délivrance au comptoir est réduite. Les journées à l'officine sont très denses mais il est pourtant nécessaire de libérer du temps pour les entretiens pharmaceutiques. Dans cette configuration là, les petites pharmacies où officie un seul pharmacien pourront difficilement assurer ces nouveaux services. Pour ces titulaires d'officines qui n'ont pas d'adjoint, il est en effet impossible d'être à la fois au comptoir et à la fois en train de mener un entretien. Dans ce cas, le pharmacien peut éventuellement proposer les entretiens en dehors des horaires d'ouverture mais il doit vérifier que cette situation soit couverte par son assureur. Le pharmacien peut tout aussi bien se déplacer au domicile de son patient mais il n'est pas prévu de dédommagement pour les frais de déplacement.

Même s'il n'est pas obligatoire que ce soit le même pharmacien qui suive le patient, il est préférable que le malade n'ait qu'un seul et même référent pour son accompagnement au sein de l'officine. Cela permet une relation pharmacien-patient plus privilégiée et surtout plus pérenne. Idéalement le pharmacien doit choisir parmi son équipe le ou les collaborateur(s) ayant des traits de caractères prédisposés à l'éducation thérapeutique. C'est-à-dire quelqu'un doté de qualité d'écoute, de synthèse et d'empathie.

L'accompagnement des patients chroniques au travers des entretiens pharmaceutiques est une mission d'avenir pour la profession. Un pharmacien de l'étude affirme « Nous sommes encore en phase d'organisation mais les entretiens font désormais partie de notre vécu professionnel et apporte beaucoup à la relation patient-pharmacien ». Comme le dit Xavier DESMAS, président de la commission Exercice professionnel de l'Ordre national des pharmaciens, « il s'agit d'une prise en charge globale de nos patient traduisant notre volonté d'un exercice pharmaceutique toujours plus adapté à l'intérêt du patient ».¹⁷⁶ Le pharmacien ne doit pas passer à côté de cette opportunité et doit faire connaître ce nouveau service. Cela passe par une communication au sein de l'officine tournée vers le bénéficiaire patient mais attention comme l'indique l'article R 4235-30 du code de la santé publique, l'information destinée au public doit être réalisée avec tact et mesure, bien évidemment l'affichage en vitrine est strictement interdit. Par contre, ce service peut tout à fait être mentionné sur le site internet de la pharmacie.

7 La rémunération des entretiens pharmaceutiques

La mise en place des entretiens pharmaceutiques nécessitent des moyens techniques et humains. En effet, pour certains, l'aménagement de la pharmacie a besoin d'être repensé pour intégrer un espace de confidentialité. Dans tous les cas, les pharmaciens réalisant les entretiens doivent mettre leurs connaissances scientifiques à jour. Des formations sur la méthodologie de ces suivis peuvent être nécessaires. Il faut également du temps qui n'est plus employé aux tâches quotidiennes impliquant une redistribution des actions dans le temps de travail. Tout ceci a un coût non négligeable pour le pharmacien.

Une nouvelle mission implique donc une nouvelle rémunération. Nous l'avons vu précédemment, l'accompagnement des patients traités par antivitamines K s'inscrit dans le cadre du dispositif conventionnel de rémunération sur objectifs de santé publique. Il s'agit là

d'un enjeu économique car la rémunération de ces entretiens est financée par un déplacement de la marge commerciale du pharmacien sur le médicament, une redistribution en quelques sortes des économies réalisées par l'Assurance Maladie.

D'après les syndicats, les pharmacies inscrites dans ces nouvelles missions rémunérées d'accompagnement pourrait recevoir entre 1000€ et 1500€ par an.¹⁷⁵ Sachant que le pharmacien est rémunéré à hauteur de 40€ par an et par patient qui aura été suivi lors d'au moins deux entretiens, cela veut dire que les syndicats estiment que les pharmacies vont suivre entre 25 et 38 patients et donc réaliser au moins entre 50 et 76 entretiens par an. D'après notre enquête 46 % des pharmacies ont réalisé moins de 10 entretiens et 24 % entre 10 et 20 entretiens ce qui correspond respectivement à moins de 400€ et 800€ sur 90% des pharmaciens de l'étude. (Pour ce calcul, nous partons de l'hypothèse que pour l'instant les pharmaciens n'ont réalisé qu'un seul entretien par patient et ce majoritairement au cours du 2^{ème} semestre 2013 et donc un entretien correspond à un patient soit à une rémunération de 40€). Rappelons que notre échantillon est représentatif avec en moyenne 40 patients AVK par pharmacie. Nous sommes donc très loin de ce qu'annonçaient les syndicats, d'autant plus qu'à ce jour (soit 11 mois après la mise en place des entretiens par l'avenant n°1 à la convention du 26 juin 2013), cette rémunération n'a toujours pas été versée aux pharmaciens alors qu'elle était prévue pour le premier trimestre de 2014. Il semblerait quelle intervienne dans le courant du mois d'août 2014.¹⁵² Ce règlement sera non assujetti à la TVA.

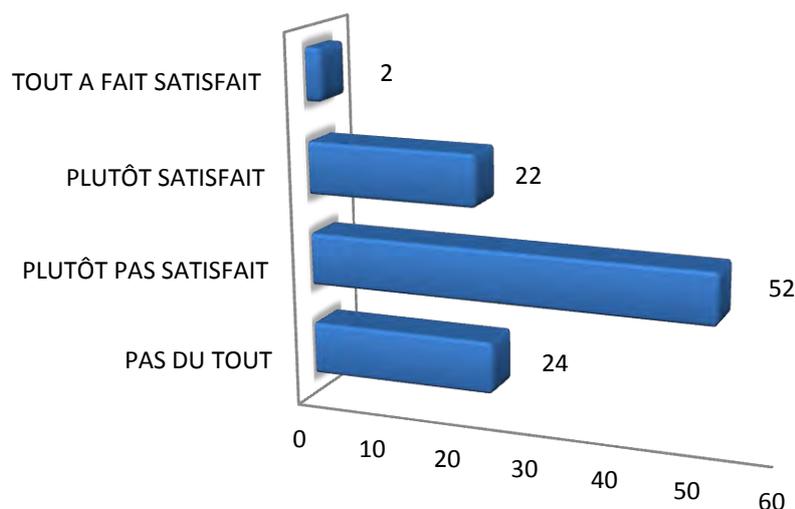


Figure 37 : Pourcentage de pharmacies en fonction de leur avis sur la rémunération relative aux entretiens pharmaceutiques.

A la question concernant cette rémunération, 76 % des pharmaciens de l'étude ne sont pas ou plutôt pas satisfait et la plupart des commentaires font référence à cet item. Ce n'est d'ailleurs pas forcément le montant de la rémunération qui est en cause mais bel et bien le délai et retard actuel de paiement:

- « *Rémunération sans intérêt et toujours pas payée* »
- « *Pas de rémunération encore effective de la CPAM* »
- « *Rémunération trop tardive. Pas d'évolution de la rémunération prévue. Point positif : relation avec le patient.* »
- « *Nous n'avons pas été payés pour les missions AVK.* »
- « *Versement de la rémunération non effective quasiment un an après avoir commencé les entretiens pharmaceutiques...* »

Comme le souligne très bien ce pharmacien de l'étude : « *On est payé 1 an après avoir fait les entretiens, c'est du jamais vu!! Qui accepte de se faire payer un an après avoir bossé!! Du moment que l'entretien est fait, on devrait être rémunéré de suite* ». En effet, aucun professionnel n'est rémunéré sur l'année suivante d'un acte qu'il a réalisé durant l'année.

Même ceux qui se disent « plutôt satisfait » de cette rémunération précisent « *mais le versement n'a pas été effectué à ce jour (mai 2014)* ».

D'autres commentaires ont attiré à la rémunération :

- « *Les patients sont satisfaits des rendez-vous mais ne jugent pas nécessaire de revenir pour un deuxième rdv annuel. Du coup pas de prise en charge par la sécurité sociale.* »
- « *Il est dommage que la rémunération soit liée à la réalisation de deux entretiens. Ce serait mieux d'avoir 20€ par entretien car il est assez difficile de mobiliser un patient deux fois dans l'année.* »
- « *Le plus triste c'est que les économies de la CPAM conditionnent les missions de la pharmacie et leur image...* »

Vu que les pharmaciens ont du mal à faire revenir leur patient pour un second entretien, il semble évident qu'il va y avoir un problème quant à la rémunération des accompagnements de l'année 2014.

Conscient que la revendication des pharmaciens d'étendre le champ de leurs missions a, en partie, pour but de diversifier les ressources économiques de l'officine, il est important d'avoir à l'esprit que ces nouvelles fonctions confiées aux pharmaciens ne seront bénéfiques financièrement que si elles exploitent les réserves de productivité de l'officine. En effet, si le

titulaire est contraint de recruter un pharmacien adjoint pour réaliser ces missions, cela n'améliorera pas la situation économique actuelle des pharmacies. C'est pourquoi, il est préférable d'organiser les entretiens sur les périodes creuses de la journée où les pharmaciens peuvent être plus disponibles, attentifs et donc productifs. Ce nouveau service ne représentera donc qu'une partie limitée des ressources financières de l'officine face à l'action de délivrance des médicaments, principale fonction rémunératrice du pharmacien à ce jour. Néanmoins gardons en tête que les entretiens pharmaceutiques vont surement constituer un facteur de fidélisation de la clientèle, source de revenus.

CONCLUSION

Dans un contexte politique mouvementé pour les professions libérales réglementées, nous assistons aujourd'hui à une remise en question des piliers fondamentaux de la pharmacie française : monopole de la vente des médicaments, capital des pharmacies réservé aux pharmaciens, numerus clausus semblent être en danger. Attaqué, le pharmacien doit plus que jamais défendre et conforter sa position d'acteur majeur du système de santé actuel. Alors que l'équilibre économique des officines est fragile, il est également important pour l'officinal d'entrevoir de nouvelles opportunités. Accompagner et suivre les patients sous traitement anticoagulants AVK au travers des entretiens pharmaceutiques semble être une mission émanant de la loi HPST particulièrement adaptée. En effet, ce nouvel acte officinal marque une évolution du métier dans ses missions mais également dans son mode de rémunération puisqu'il s'agit là de la première rémunération à l'acte pour le pharmacien d'officine.

L'entretien pharmaceutique qui a pour but de renforcer l'efficacité des traitements par une prise en charge individualisée répond à un besoin du patient mais également à la volonté des instances de santé de diminuer les accidents iatrogéniques induits par les anticoagulants AVK. De plus, cette fonction valorise la qualité du pharmacien dans son exercice comme son rôle de conseiller et d'accompagnant de proximité. Cependant cette nouvelle mission appelle à faire ses preuves. Le pharmacien doit répondre présent dans ce nouvel exercice faisant appel aux principes de communication, aux techniques d'écoute et de questionnement ainsi qu'au travail comportemental. La mise à jour des connaissances scientifiques est assurée par la mise en place récente du développement professionnel continu DPC. Ainsi la clé de ce nouveau rôle de professionnel de santé réside plus particulièrement comme nous l'avons montré lors de cette étude dans l'apprentissage, le management et l'organisation. Le métier de pharmacien change et en réponse à ces mutations, le pharmacien a tout intérêt à s'inscrire dans une démarche qualité, garante d'un travail efficace, mesuré et reproductible.

ANNEXE

ANNEXE 1 : Gradation des recommandations⁶

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS pour les études thérapeutiques (cf. tableau ci-dessous).

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">♦ Essais comparatifs randomisés de forte puissance♦ Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés♦ Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">♦ Essais comparatifs randomisés de faible puissance♦ Études comparatives non randomisées bien menées♦ Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">♦ Études cas-témoins	
Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">♦ Études comparatives comportant des biais importants♦ Études rétrospectives♦ Séries de cas	C Faible niveau de preuve

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein du groupe de travail réuni par la HAS, après consultation du groupe de lecture. Dans le texte, les recommandations non gradées sont celles qui sont fondées sur un accord professionnel. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

⁶ GEHT, Haute Autorité de Santé, *Recommandations professionnelles : Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier*, 2008.

ANNEXE 2 :

Le moniteur Alere INRatio®2.⁷



Exécution d'un test

Comment réaliser un test en trois étapes simples.

1. Insérer une nouvelle bandelette pour mettre le moniteur sous tension et confirmer le code de bandelette.
2. Prélever une grosse goutte de sang au bout du doigt et appliquer l'échantillon sur la zone cilde allumée.
3. Lire les résultats au bout de 60 secondes environ.



Les résultats sont généralement disponibles en 60 secondes environ.

Le CoaguChek®XS : L'appareil de mesure et ses lancettes.⁸



⁷ Alere INRatio®2 PT/INR Monitoring System, plaquette de présentation consultée le 14 mars 2014 sur <http://www.automasure.com/library/pdf/auto-INRatio.pdf>

⁸ Dispositifs d'automasure de la coagulation, consulté le 14 mars 2014 <http://www.automasure.com/Pages/avk-achat.htm>

ANNEXE 3 : Interactions médicamenteuses et cytochromes P450.

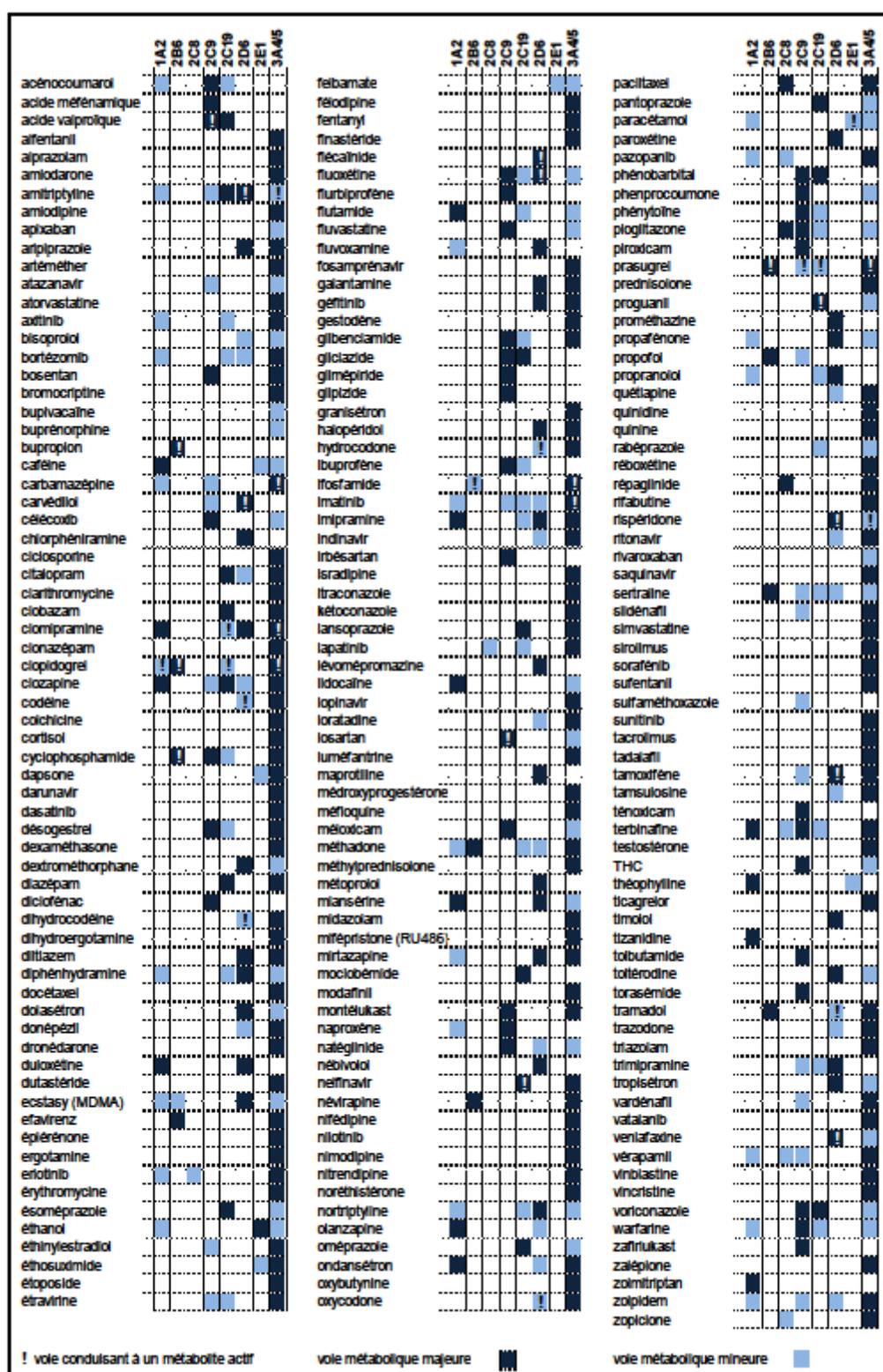
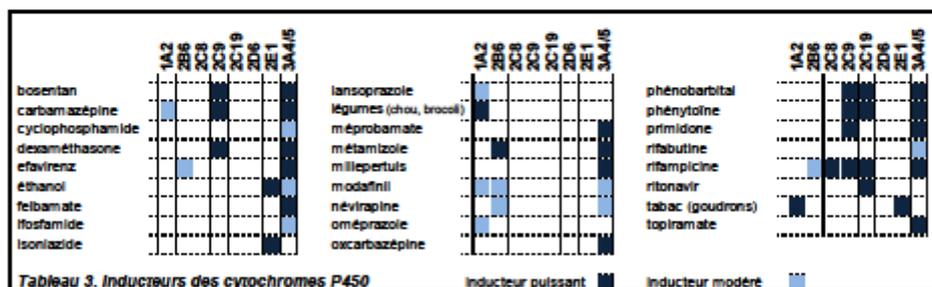
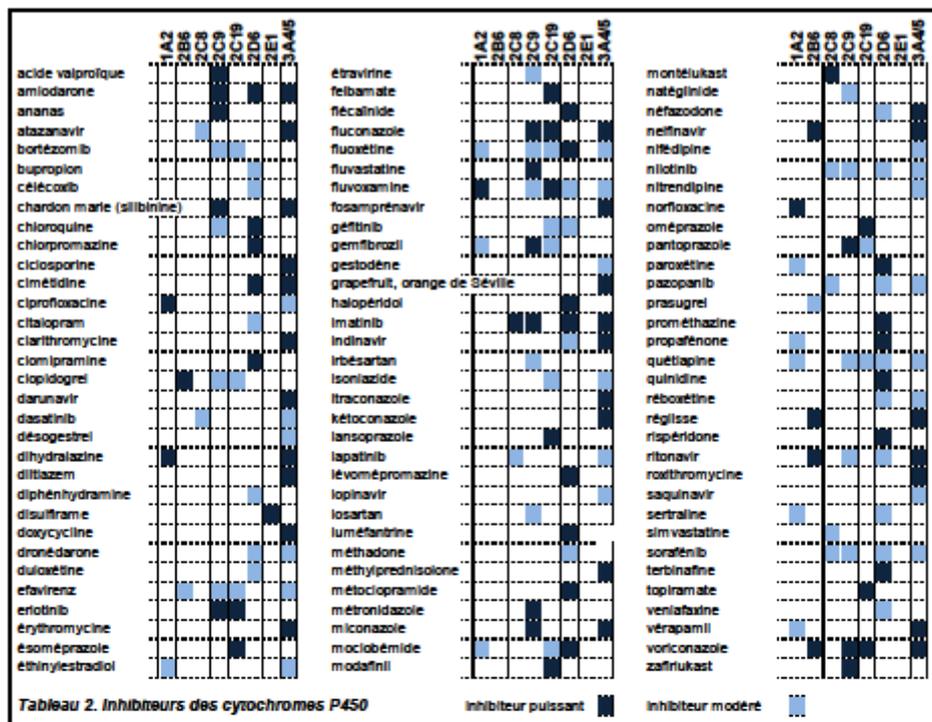


Tableau 1: Substrats des cytochromes P450



Inhibition
L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et a) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amlodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9. Associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, l'amlodarone en ralentira l'élimination, exposant à un risque d'hémorragie qui justifie l'adaptation posologique de l'acénocoumarol et le suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6. Associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, en l'occurrence la morphine).

Induction
L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale, b) la présence ou non de métabolites actifs et a) des concentrations d'inducteur. Si le traitement inducteur est stoppé, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (> 2 semaines après la disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. L'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, sera fortement accélérée en présence du millepertuis. Par conséquent, l'effet contraceptif ne sera plus assuré et il faudra prévoir un autre mode de contraception.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des Interactions médicamenteuses et CYP

ANNEXE 4 : Produits de médecine douce pouvant interagir avec les AVK.⁹

Produits de médecine douce renfermant des coumarines pouvant exercer des effets anticoagulants :

aigremoine ^e (<i>Agrimonia eupatoria</i>)	frêne épineux (<i>Zanthoxylum americanum</i>)
anis (<i>Pimpinella anisum</i>)	grande ortie (<i>Urtica dioica</i>)
amica	laitue sauvage (<i>Lactuca virosa</i>)
ase fétide (<i>Asarabacca</i>)	luzerne (<i>Medicago sativa</i>)
aspérule odorante (<i>Gallii odorati herba</i>)	mamonnier d'Inde (<i>Esculus hippocastanum</i>)
boldo (<i>Peumus boldo</i>) buchou (<i>Barosma boldo</i>)	mélilot (<i>Melilotus officinalis</i>)
camomille - allemande et romaine (<i>Anthemis nobilis</i>)	ményanthe ^a (<i>Menyanthes folium</i>)
cannelle ^e	persil (<i>Carum petroselinum</i>)
carotte sauvage (<i>Daucus carota</i>)	piment (<i>Capsicum</i>)
céleri (<i>Apium graveolens</i>)	pissenlit ^e (<i>Taraxacum officinale</i>)
Dong Quai (<i>Angelica sinensis</i>)	quassia (<i>Amaro</i>)
fenugrec (<i>Trigonella foenum graecum</i>)	raifort (<i>Cochlearia armoracia</i>)
fève tonka (<i>Dipteryx odorata</i>)	réglisse ^e (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)
fleur de la Passion (<i>Passiflora edulis</i>)	spirée blanche ^a (<i>Spiraea ulmaria</i>)
	trèfle des prés (<i>Trifolium pratense</i>)

Produits de médecine douce divers dotés de propriétés anticoagulantes :

fuscus fourchu (*Fucus vesiculosus*) pau d'arco (*Tabebuia velledanae*)

Produits de médecine douce renfermant des salicylates ou présentant des propriétés antiplaquettaires :

aigremoine ^e	peuplier (<i>Populigemma</i>)
ail ^d (<i>Tremuloideis</i>)	pissenlit ^e
cannelle ^e	policosanol
chrysanthème-matricaire (<i>Chrysanthemum parthenum</i>)	polygala de Virginie (<i>Polygala</i>)
cimicifuge (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	réglisse ^e
clou de girofle (<i>Eugenia caryophyllus</i>)	salsepareille allemande (<i>Corex arenaria</i>)
gel d'aloès	sauge (<i>Salix nigra</i>)
gingembre	spirée blanche ^a
Ginkgo biloba	tamarinier (<i>Tamarindus indica</i>)
ginseng (<i>Panax</i>) ^d	thé des bois (<i>Gaultheria procumbens</i>)
	tremble (<i>Populus tremuloideis</i>)
ményanthe ^a	viome à feuilles de prunier (<i>Viburnum prunifolium</i>)
oignon ^d (<i>Allium cepa</i>)	

Produits de médecine douce dotés de propriétés fibrinolytiques

ail ^d	ginseng (<i>Panax</i>) ^d	oignon ^d
bromélines (<i>Bromelainaum</i>)	nicotinate d'inositol	piment ^b

Produits de médecine douce dotés de propriétés coagulantes :

achillée mille-feuille (<i>Achillea millefolium</i>)	gui de chêne (<i>Viscum album</i>)
	hydraste du Canada (<i>Chrysanthemum</i>)

^aContient de la coumarine et de salicylate.

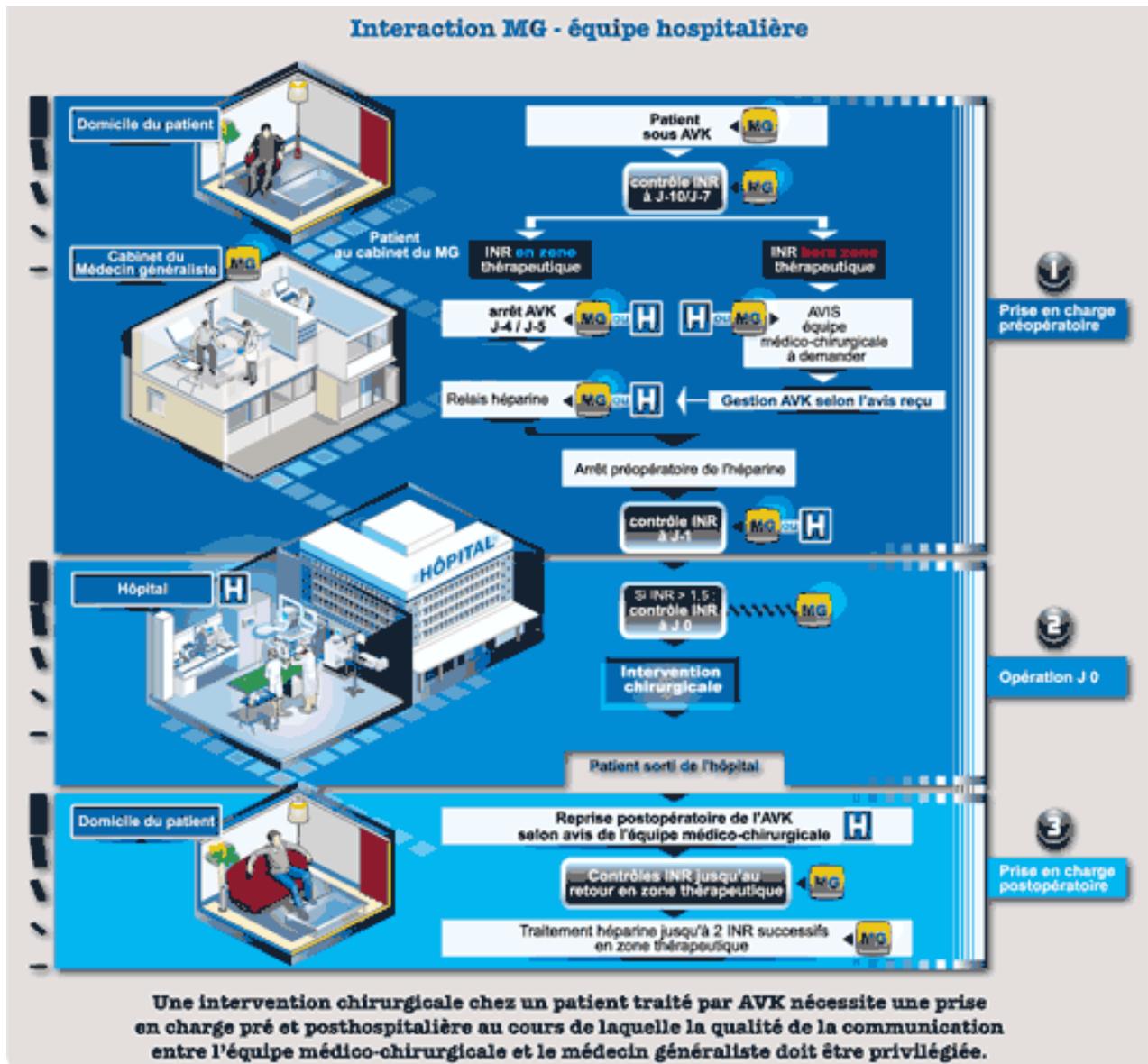
^bContient de la coumarine et de propriétés fibrinolytiques.

^cContient de la coumarine et de propriétés antiplaquettaires.

^dA des propriétés antiplaquettaires et fibrinolytiques.

⁹ Bristol-Myers Squibb Canada, Monographie de la COUMAD, Montréal, 2012 consulté le 24 nov 2013
://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/COUMADIN_FR_PM.pdf

ANNEXE 5 : Exemple d'un patient traité par AVK et dont l'intervention chirurgicale, programmée, requiert un relais par héparine : stratégie de prise en charge coordonnée ville/hôpital.¹⁰



¹⁰ Focus de la lettre HAS Actualités & Pratiques n° 4 : *De nouvelles recommandations sur la prise en charge de patients sous AVK* – Décembre 2008.

oraux ELIQUIS®, PRADAXA®, XARELTO®.



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2013

Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto® :

Mises en garde sur les facteurs de risque hémorragiques – Il est recommandé de vérifier leur posologie, leurs contre-indications et leurs mises en garde et précautions d'emploi pour limiter le risque de saignement.

Information destinée aux anesthésistes, cardiologues, chirurgiens orthopédiques, chirurgiens cardiothoraciques, chirurgiens vasculaires, médecins généralistes, internistes, gériatres, urgentistes, neurologues, phlébologues, angéiologues, pneumologues hospitaliers, hématologues, pharmaciens d'officine et hospitaliers

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran éxétilate) et Xarelto® (rivaroxaban) sont des anticoagulants oraux qui ont été autorisés au cours des dernières années dans des indications pour lesquelles les antagonistes de la vitamine K (warfarine, phenprocoumone et acénocoumarol) ou les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisés depuis des décennies. Contrairement aux antagonistes de la vitamine K, l'administration de ces nouveaux médicaments ne nécessite pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante en routine.

Cependant, les essais cliniques et l'expérience après la mise sur le marché ont démontré que les événements hémorragiques majeurs, y compris ceux ayant entraîné une issue fatale, ne concernent pas seulement les antagonistes de la vitamine K/ HBPM, mais sont aussi un risque important associés à l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. Par ailleurs, les signalements rapportés après la mise sur le marché de ces spécialités indiquent que tous les prescripteurs ne sont pas suffisamment informés de la prise en charge des risques hémorragiques telle que recommandée dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les informations contenues dans le présent courrier ont été revues et approuvées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Recommandations

Au vu des considérations ci-dessus, les prescripteurs doivent tenir compte du risque hémorragique pour chaque patient et respecter la posologie, les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi. Bien que certaines contre-indications diffèrent d'un nouvel anticoagulant oral à un autre, les nouveaux anticoagulants oraux ont en commun les contre-indications suivantes :

- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie considérée comme à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophthalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
- Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalléparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine ou autre), sauf en cas de relais par le nouvel anticoagulant oral ou inversement, ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

Veillez consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Eliquis®, Pradaxa® et Xarelto® (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) pour connaître les autres contre-indications spécifiques à chaque médicament.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Il est important de prêter attention à la posologie recommandée ainsi qu'aux mises en garde et précautions d'emploi afin de limiter le risque de saignement. Cela comprend une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/ risque chez les patients présentant des lésions, des maladies, subissant des interventions et/ ou recevant des traitements (tels que AINS et antiplaquetaires) qui augmentent le risque de saignement majeur. De plus, une surveillance clinique des signes et symptômes de saignements est recommandée durant toute la durée du traitement, particulièrement chez les patients à risque accru de saignement.

Une attention particulière doit également être portée à la fonction rénale. L'insuffisance rénale peut constituer une contre-indication ou une raison pour laquelle le traitement ne devrait pas être considéré ou un critère de diminution de dose. Veuillez vous référer à chaque RCP puisque les recommandations diffèrent entre les trois spécialités (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Il n'existe actuellement aucun antidote spécifique disponible pour Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto®. Le RCP de chaque produit contient des recommandations de prise en charge à suivre en cas de complications hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables

Les professionnels de santé doivent déclarer tout événement indésirable suspecté comme étant dû à l'utilisation d' Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto® au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les coordonnées des CRPV sont disponibles dans le dictionnaire Vidal ou sur le site Internet de l'ANSM ([http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/5)).

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de ces médicaments, un service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition, au numéro suivant :

Pour Eliquis® - Bristol-Myers Squibb et Pfizer : Information Médicale Bristol-Myers Squibb - n° AZUR : 0810.410.500 (prix d'une communication locale) ou 01.58.83.84.96.

Pour Pradaxa® - Boehringer Ingelheim : 03. 26. 50. 45. 33 ou par mail : infomedsiege.rei@boehringer-ingelheim.com

Pour Xarelto® - Bayer Santé : 0800 87 54 54

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Bristol-Myers Squibb / Pfizer, Boehringer Ingelheim et Bayer Santé

Spécialités :

Bristol-Myers Squibb / Pfizer

- Eliquis® 2,5 mg, comprimé pelliculé
- Eliquis® 5 mg, comprimé pelliculé (spécialité non disponible, non remboursée en date du 19/08/2013)

Boehringer Ingelheim

- Pradaxa 75 mg, gélules
- Pradaxa 110 mg, gélules
- Pradaxa 150 mg, gélules

Bayer Santé

- Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé (spécialité non disponible, non remboursée en date du 19/08/2013)
- Xarelto 10 mg comprimé pelliculé
- Xarelto 15 mg comprimé pelliculé
- Xarelto 20 mg comprimé pelliculé

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

ANNEXE 7 : Communiqué de l'ANSM (anciennement AFSSAPS) sur le risque de confusion entre les comprimés de PREVICAN® et de LISINOPRIL EG® :



Communiqué de presse

Risque de confusion entre comprimés de Previscan 20 mg et de Lisinopril EG 20 mg

L'AFSSAPS attire l'attention sur le risque de confusion entre deux médicaments, Previscan 20 mg et Lisinopril EG 20 mg, dont la présentation comprimés présente de grandes ressemblances. L'AFSSAPS recommande aux patients traités avec ces deux médicaments, de les conserver dans leur plaquette de présentation de manière à pouvoir les identifier au moment de la prise et éviter ainsi toute confusion.

Le médicament anticoagulant Previscan 20 mg (rivaroxane) est commercialisé depuis novembre 2009, en comprimés quadrilobés en forme de trèfle, destinés à faciliter le fractionnement pour obtenir quatre parts égales de comprimé, lorsque le traitement le nécessite.

L'AFSSAPS a été destinataire de plusieurs signalements faisant mention d'un risque de non-médicamentose lié à la étroite ressemblance des boîtes aux comprimés de Previscan 20 mg avec ceux de la spécialité Lisinopril EG 20mg (médicament antihypertenseur). L'un des signalements, traité par le Guichet Emergences Médicamenteuses de l'AFSSAPS, rapporte le récit d'un patient de 76 ans qui a pris un demi comprimé de Lisinopril EG 20 mg à la place d'un demi comprimé de Previscan 20 mg.

En conséquence l'AFSSAPS recommande aux patients traités avec Previscan 20 mg et Lisinopril EG 20 mg ou avec des médicaments dont la forme de comprimé présente de fortes ressemblances de les conserver dans leur plaquette de présentation, de manière à pouvoir les identifier au moment de la prise de médicament et éviter toute confusion.

L'AFSSAPS a par ailleurs demandé aux pharmaciens de veiller à informer les patients de ce changement de forme de comprimés, lors de la délivrance de Previscan. Elle a également demandé aux pharmaciens hospitaliers de relayer l'information auprès des professionnels de santé de leur établissement de santé. L'Agence a engagé avec le laboratoire Procter & Gamble Pharmaceuticals une réflexion pour améliorer rapidement l'identification des comprimés de Previscan.



Contact presse : presse@afssaps.sanite.fr - Magali Rodde - 01 56 87 30 22
15/187, bd Pasteur, Paris - P-45185, Seine-Saint-Denis (93) - 55 (9) 1 56 87 30 00 - www.afssaps.fr

ANNEXE 8 : Courrier du laboratoire MERCK SERONO sur les mesures visant à limiter le risque d'erreurs médicamenteuses avec le PREVISCAN®

Mercrèdi 27 mars 2013

Préviscan® 20 mg – Mesures visant à limiter le risque d'erreurs médicamenteuses

Information importante aux prescripteurs, pharmaciens d'officine et pharmacie à usage intérieur, directeurs de soins

Madame, Monsieur,

Le laboratoire Merck Serono, en accord avec l'ANSM, souhaite vous informer de la mise à disposition, à partir du 1^{er} Mars 2013, d'un nouveau conditionnement de Préviscan® (Mélidon®) en plaquettes pré-découpées permettant l'identification de chaque comprimé grâce à l'inscription au regard de chaque anneau du blister de nom de la spécialité, de la dénomination commune internationale (DCI) et du dosage (cf. annexe).

Cette mesure, mise en œuvre en accord avec l'ANSM, a pour objectif de faciliter et sécuriser la distribution des doses pour le patient, réduisant le risque d'erreur ou de confusion avec d'autres spécialités ayant des comprimés de forme similaire (comprimé quadrécabé en forme de trèfle).



A cette occasion, nous souhaitons insister, sur la nécessité, pour les professionnels de santé, de rappeler aux patients de :

- conserver les médicaments dans leur blister de façon à pouvoir identifier les comprimés jusqu'au moment de l'administration,
- lire attentivement l'étiquetage du médicament avant sa prise afin d'éviter toute automatisation de la forme du comprimé,
- replacer les éventuelles fractions non utilisées dans leur blister d'origine immédiatement après leur découpe.

La mise à disposition de ce nouveau conditionnement pré-découpé est une première étape. D'autres mesures visant à limiter les erreurs médicamenteuses associées au Préviscan sont en cours de développement. Nous en saurons plus lors de leur mise en œuvre.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être en lien avec ce médicament doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sanofi.fr) et dans le dictionnaire Vidal.

Restant à votre disposition,
Cordialement,

Valérie LETO
Pharmacien Responsable

Annexe 2

Au lieu d'un blister de 30 comprimés,
chaque boîte de Préviscan® 20 mg contient maintenant

2 blisters pré-découpés de 15 comprimés.

Code CIP : 340093484132

Code UC : 5075123

Le conditionnement secondaire et le prix sont inchangés.



Merck Serono SAS

Merck Santé France
11 rue de Valenciennes
75013 Paris Cedex 13
Tél : 01 47 00 00 00
Fax : 01 47 00 00 00
www.merck-serono.com

Merck Serono

Merck Santé France
11 rue de Valenciennes
75013 Paris Cedex 13
Tél : 01 47 00 00 00
Fax : 01 47 00 00 00
www.merck-serono.com

Merck Serono

Ce qu'il faut savoir

18. Points à retenir

Ce qu'il faut comprendre

1. Qu'est-ce qu'un anti-vitamine K ?

Un anti-vitamine K est un médicament anti-coagulant, c'est-à-dire un médicament qui ralentit la coagulation.

Il agit en s'opposant à l'action de la vitamine K qui favorise la coagulation sanguine. C'est la raison pour laquelle il s'appelle "anti-vitamine K".

Il se prend par voie orale, généralement sur une longue durée (plusieurs semaines, plusieurs mois, voire toute la vie pour certaines maladies).

Son effet s'installe progressivement en 2 à 4 jours et disparaît également progressivement quelques jours après l'arrêt du traitement.

2. Quand prescrit-on un anti-vitamine K ?

Un anti-vitamine K est prescrit pour empêcher la formation ou l'extension ou la récurrence d'une "thrombose" ou d'une "embolie".

Une thrombose correspond à la formation d'un caillot de sang (ou "thrombus") au niveau d'un vaisseau sanguin ou au niveau du cœur.

Une embolie correspond au détachement de caillot de sang lors de formation et à sa migration, par voie médiate de la circulation sanguine, dans un vaisseau sanguin situé à distance, en particulier au niveau du poumon.

Les principales circonstances nécessitant la prescription d'un anti-vitamine K sont :

- phlébite (caillot dans une veine) ou risque de phlébite,
- embolie pulmonaire ou risque d'embolie pulmonaire,
- certains troubles du rythme cardiaque (brillatoires auriculaires), anormaux ou profuse des valves cardiaques,
- certains infarctus de myocarde.

Il peut également être prescrit pour éviter qu'un cathéter ne se bouche.

3. Quels sont les risques d'un traitement anti-vitamine K ?

Chez un patient traité, la prise d'anti-vitamine K expose à deux risques principaux :

- l'hémorragie liée à un surdosage,
- la thrombose liée à un sous-dosage.

Il est donc important de bien suivre votre traitement pour qu'il soit équilibré.

4. Pourquoi faut-il surveiller son traitement ?

En début de traitement, il faut rechercher la dose appropriée à chaque patient car la même dose d'anti-vitamine K ne provoque pas le même ralentissement de la coagulation chez tous les patients.

Pis, il faut vérifier que sa valeur reste le tout au long du traitement pour éviter un surdosage avec risque d'hémorragie, ou un sous-dosage avec risque de thrombose.

Cette surveillance passe par le contrôle de l'INR.

5. Qu'est-ce qu'un INR ?

L'INR (International Normalized Ratio) est un examen de laboratoire réalisé à partir d'un prélèvement de sang.

L'INR permet d'évaluer l'efficacité du traitement par l'antithrombotique K.

Il mesure le temps de coagulation d'un patient et le compare à celui d'un sujet qui ne reçoit pas de traitement par l'antithrombotique K. Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1. Chez un patient traité par un antithrombotique K, plus le sang est "liquide, fluide", plus le temps de coagulation s'allonge et plus l'INR augmente (c'est-à-dire est supérieur à 2).

Il est conseillé de toujours faire mesurer son INR dans le même laboratoire.

L'INR "cible" est la valeur d'INR à rechercher pour obtenir un traitement équilibré (sans risque d'hémorragie ou de thrombose).

Ce qu'il faut surveiller

6. Quelles sont les valeurs d'INR à rechercher : INR "cible" ?

Chez un patient nécessitant un traitement par l'antithrombotique K, l'INR est adapté à chaque cas particulier. L'INR "cible" dépend de la maladie pour laquelle le traitement est prescrit.

Dans la plupart des cas, l'INR doit se situer entre 2 et 3 (ce qui correspond à un sang qui mettra 2 à 3 fois plus de temps à coaguler que celui d'un sujet non traité par l'antithrombotique K) :

- un INR inférieur à 2 reflète une dose insuffisante,
- un INR supérieur à 3 peut correspondre à une dose trop forte, avec un risque potentiel d'hémorragie.

Dans ces situations, il faut contacter son médecin traitant.

Dans certains cas pour être traité efficacement, il est souhaitable d'obtenir un INR plus élevé compris entre 3 et 4,5.

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

Un traitement équilibré correspond à un INR stable retrouvé lors de plusieurs contrôles consécutifs pour une même dose.

7. Quand doit-on contrôler son INR ?

En début de traitement, l'INR doit être mesuré fréquemment pour permettre de trouver la dose d'antithrombotique K qui convient jusqu'à ce que l'INR "cible" soit obtenu, et ce à plusieurs reprises.

Une fois que la dose appropriée est déterminée, la fréquence de contrôle de l'INR peut diminuer progressivement, mais il devra être effectué au moins une fois par mois.

Certaines circonstances particulières peuvent provoquer un déséquilibre de traitement, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet anticoagulant. Ces circonstances, principalement représentées par la prise simultanée de certains médicaments, nécessitent des contrôles supplémentaires de l'INR afin d'adapter la dose.

8. Dans quel(s) cas suspecte-t-on une hémorragie ?

Il faut suspecter une hémorragie dans les circonstances suivantes :

- *Apparition d'un saignement, même s'il semble mineur :*
 - saignement des gencives,
 - saignement du nez,
 - hémorragie conjonctivale au niveau de l'œil (œil rouge),
 - présence de sang dans les urines,
 - règles anormalement abondantes,
 - apparition d'hématomes ("bleus"),
 - présence de sang rouge dans les selles, ou selles noires pouvant tradire la présence de sang "digéré" dans les selles,
 - vomissements ou crachats sanglants,
 - saignement d'une plaie qui ne s'arrête pas.
- *Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :*
 - fatigue inhabituelle,
 - essoufflement anormal,
 - pâleur inhabituelle,
 - maux de tête ne cédaient pas au traitement habituel,
 - malaise inexplicable.

En cas de suspicion d'hémorragie, il faut contacter rapidement votre médecin traitant.

Ce qu'il faut faire et ne pas faire

9. Peut-on prendre des médicaments en même temps qu'un anti-vitamine K ?

Il est dangereux de prendre d'autres médicaments que ceux prescrits par un médecin, car nombreux sont ceux qui modifient l'action des anti-vitamine K :

- soit en augmentant le effet (sur-dosage), avec risque d'hémorragie,
- soit en diminuant le effet (sous-dosage), avec risque de thrombose.

La règle, très simple, consiste à ne jamais utiliser de médicaments qui n'ont été prescrits par un médecin. Il ne faut jamais prendre un autre médicament de sa propre initiative, même ceux obtenus sans ordonnance (par exemple, l'aspirine).

Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales, telles la survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection, qui doivent amener à consulter votre médecin traitant.

10. Faut-il signaler que l'on prend un anti-vitamine K ?

Oui, pour éviter tout risque d'hémorragie, il faut toujours signaler toute prise d'anti-vitamine K à toute personne médicale ou paramédicale :

- | | | |
|-----------------|---------------|---------------------|
| • médecin, | • dentiste, | • kinésithérapeute, |
| • chirurgien, | • pharmacien, | • infirmière, |
| • anesthésiste, | • sage-femme, | • biologiste... |

Portez toujours sur vous la carte mentionnant que vous prenez un anti-vitamine K figurant au dos du carnet d'information de suivi remis par votre médecin, votre biologiste ou votre pharmacien.

11. Que faire si on oublie de prendre son Anti-Vitamine K ?

Il ne faut jamais prendre de 1x prises d'anti-vitamine K dans la même journée (risque d'hémorragie). La prise médicamenteuse "oubliée" peut être "attrapée" dans le délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de "sauter" cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.

Exemples :

- Si vous avez l'habitude de prendre votre traitement le soir vers 20 heures, en cas d'oubli, vous pouvez prendre votre traitement jusqu'au coucher. Passé l'heure de coucher, il est préférable d'attendre le lendemain soir vers 20 heures pour prendre votre traitement.
- Si vous avez l'habitude de prendre votre traitement à 10 heures, en cas d'oubli vous pouvez prendre votre traitement jusqu'au coucher, sans dépasser minuit (10 h + 8 h = 24 h). Passé ce délai, il est préférable d'attendre le lendemain 10 heures pour prendre votre traitement.

Après d'éventuel oubli, il est recommandé d'utiliser le plus le lendemain.

Il faut prévenir votre médecin traitant en cas d'oubli.

Notez cet oubli dans votre carnet de suivi car il faut en informer votre médecin traitant.

12. Que faire en cas d'infection ?

En cas d'infection (fièvre, grippe, angine, ...), il faut consulter un médecin et lui signaler la prise d'anti-vitamine K, afin de ne pas déséquilibrer le traitement.

13. Que faire en cas de grossesse ou de souhait de grossesse ?

En général, l'utilisation des anti-vitamines K est déconseillée pendant la grossesse parce que ces médicaments peuvent avoir une influence néfaste sur le bon déroulement de celle-ci. Il est important que vous préveniez votre médecin si vous souhaitez entreprendre une grossesse ou si vous découvrez être enceinte.

14. Quelles sont les consignes à connaître pour éviter une hémorragie ?

Pour éviter une hémorragie, il faut :

- signaler la prise d'anti-vitamine K au personnel médical et paramédical,
- éviter les sports ou les comportements violents susceptibles d'entraîner des traumatismes qui pourraient déclencher un saignement,
- éviter les injections par voie intramusculaire susceptibles d'entraîner un hématome,
- manipuler avec beaucoup de précaution les objets tranchants.

15. Faut-il changer son alimentation lorsque l'on est traité par Anti-Vitamine K ?

Non, cependant il faut savoir que certains aliments sont riches en vitamine K : brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles.

En théorie, ces aliments peuvent diminuer l'effet de l'anti-vitamine K. Cependant, en pratique, ils ne sont pas interdits, à condition de les répartir régulièrement dans l'alimentation et de les consommer sans excès.

Le jeûne augmente l'effet anticoagulant.

En cas d'intoxication aiguë par le alcool, l'effet anticoagulant est augmenté ; en cas d'intoxication chronique, l'effet est diminué.

Ce qu'il faut savoir

16. Points à retenir

Pour une efficacité optimale tout en prenant un minimum de risque, il est essentiel de retenir les points suivants :

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

Tous ces points vous sont rappelés dans le carnet d'information et de suivi remis par votre médecin, votre biologiste ou votre pharmacien.



VOUS PRENEZ UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT

TESTEZ VOS CONNAISSANCES POUR LA SURVEILLANCE ET LA SECURITE DE VOTRE TRAITEMENT



Commencer

Questionnaire réalisé par le service de médecine vasculaire
de l'hôpital Européen Georges Pompidou 75015 Paris
avec la collaboration de l'Afssaps
Rédaction Janvier 2007

Test Médicament Anticoagulant

Votre médecin vous a prescrit un médicament anticoagulant de la famille des antivitamines K.

Pour surveiller votre traitement vous devez régulièrement faire des prises de sang.
Des changements de doses du médicament sont souvent nécessaires.
Le calcul des doses est fait en fonction des résultats de l'analyse de sang.

Avez vous bien compris les explications de votre médecin et des documents qu'il vous a remis ?

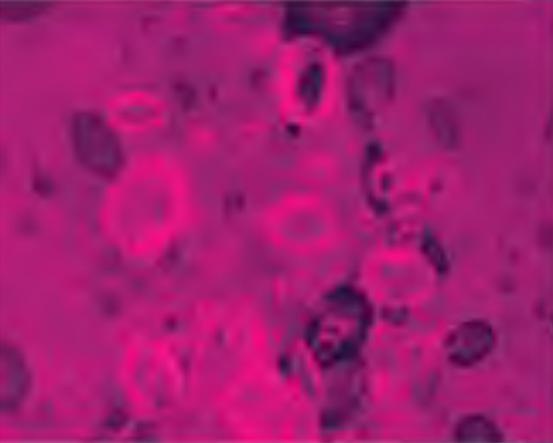
Pour le savoir, faites ce test.

Cochez la bonne réponse
Si vous hésitez, il vaut mieux répondre « je ne sais pas » que de se tromper.

Démarrer

ANNEXE 11 : Extraits du carnet d'information et de suivi du traitement « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK » (version de février 2013).

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)



Carnet d'information
et de suivi du traitement
Février 2013

Nom : _____
 Prénom : _____
 Adresse : _____
 Tél. : _____

Nous et votre médecin(e) de votre établissement : _____

Prescriptions et doses et modalités de prise de votre traitement
(à compléter après consultation de votre médecin(e) traitant(e))

➤ Nom de l'AVK prescrit : _____

➤ Durée prévisible du traitement : _____

➤ Votre AVK d'obé est de : _____
 il peut varier de _____ à _____

Si vous êtes hospitalisé(e) ou si vous êtes amené(e) à l'hôpital, rappelez-vous de votre traitement et de votre AVK. Il est important de continuer à prendre votre traitement même si vous ne vous sentez pas mieux. Si vous avez des questions, contactez votre médecin(e) traitant(e), votre pharmacien(ne), votre infirmière, votre aide-soignant(e) ou votre famille. Ils pourront vous aider à compléter correctement ce carnet.

Date	Dose journalière avant la prise de sang	Titre	Dose journalière modifiée après 100% (si nécessaire)	Symptômes éventuels : saignements, autres problèmes, etc.	Dose du prochain mois

* Ce carnet est un outil de suivi de votre traitement par AVK. Il ne remplace pas votre médecin(e) traitant(e) et ne doit pas être utilisé pour modifier votre traitement sans avis médical.

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

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

Entretiens avec votre pharmacien

Un état en de ce carnet vous sera communiqué dans la surveillance et le suivi de votre traitement anticoagulant. La consultation vous sera organisée en rapport avec les pharmacies d'officine et l'Assurance Maladie, afin que votre pharmacien puisse vous accompagner dans le suivi de votre traitement anticoagulant par AVK.

Ainsi, votre pharmacien, au cours d'un même 2 entretiens par an, pourra vous aider à mieux maîtriser vos antécédents et à bien connaître l'INR de traitement, ainsi que les symptômes, les effets, les modalités de prise, les effets secondaires... Il pourra également vous rappeler les conditions de surveillance de votre traitement, en particulier lorsqu'il faut savoir réaliser certains contrôles.

Les dates de ces entretiens, avec votre pharmacien, peuvent être notées ci-dessous :

Date d'entretien	Coordonnées de pharmacien réalisant l'entretien

- Carte à découper et à utiliser dans votre pharmacie

Je prends un traitement anticoagulant par AVK

NOM : _____

Médicament AVK prescrit : _____

Mon INR cible est de : _____

En cas d'urgence :

Adresse de mon médecin traitant : _____

Tel : _____

Interactions et contre-indications

==== Interactions =====
 (3348413) **PREVISCAN CPR 20MG SECABL 30**
 (3340848) **RHINADVIL CPR BT20**
 ASSOCIATION DECONSEILLEE *, **association déconseillée (4) !**
RCP L'interaction est décrite dans le RCP.
 - Nature du risque et mécanisme d'action :
 Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).
 - Niveau de contrainte :
 Association déconseillée avec les AINS autres que phénylbutazone.
 - Conduite à tenir :
 Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique .



Interactions et contre-indications

==== Interactions =====
 (3473590) **ASPEGIC 1000MG ADULTE SACHET 15**
 (3348413) **PREVISCAN CPR 20MG SECABL 30**
 CONTRE INDICATION *, **CONTRE-INDICATION ABSOLUE (6) !!!**
RCP L'interaction est décrite dans le RCP.

CONTRE INDICATION
 - Nature du risque et mécanisme d'action :
 majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
 - Niveau de contrainte :
 contre-indication avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour)
 - Conduite à tenir :
 aucune information recensée.
 - Nature du risque et mécanisme d'action :
 majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
 - Niveau de contrainte :
 contre-indication avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
 - Conduite à tenir :
 aucune information recensée.

=====

ASSOCIATION DECONSEILLEE
 - Nature du risque et mécanisme d'action :
 majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
 - Niveau de contrainte :
 association déconseillée avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
 - Conduite à tenir :
 Aucune information.
 - Nature du risque et mécanisme d'action :
 majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
 - Niveau de contrainte :
 association déconseillée avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
 - Conduite à tenir :
 nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

=====

A PRENDRE EN COMPTE
 - Nature du risque et mécanisme d'action :
 majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
 - Niveau de contrainte :
 A prendre en compte avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour).
 - Conduite à tenir :
 aucune information recensée.

1. Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses Afssaps
 ANTICOAGULANTS ORAUX : acenocoumarol, apixaban, argatroban, dabigatran, fluidione, phenindione, rivaroxaban, ticloomarol, warfarine.



ANNEXE 13 : Carte de coordination des soins pour les patients et leurs soignants d'Ile-de-France :

Améliorer le parcours de soins du patient chronique nécessite une coordination réussie entre les différents professionnels de santé. Il faut pour cela une communication rapide et efficace entre les différents acteurs. C'est pour optimiser cette communication, notamment ville/hôpital, que les URPS infirmiers, médecins libéraux et pharmaciens d'Ile-de-France ont conçu un outil simple à destination de leurs patients : la carte de coordination de soins.¹¹

✓ Mémo en cas d'hospitalisation

AVANT	<ul style="list-style-type: none"> Prévenir mon médecin traitant et mon infirmière de mon hospitalisation.
PENDANT	<ul style="list-style-type: none"> Dès mon entrée à l'hôpital, noter sur cette carte les coordonnées de mon médecin hospitalier référent responsable de mes soins. (voir encadré à l'intérieur de la carte) Demander que mon médecin soit informé régulièrement de mon hospitalisation et de mes soins. Mon médecin traitant tient à ma disposition toutes les informations relatives à mon état de santé.
AVANT MA SORTIE	<ul style="list-style-type: none"> Demander que mes soignants soient associés et prévenus de ma sortie d'hôpital. Demander, à l'intention de mes soignants, un résumé d'hospitalisation contenant des éléments utiles et les prescriptions indispensables à la continuité des soins. Demander qu'un compte rendu d'hospitalisation soit adressé à mon médecin traitant dans les 8 jours suivant ma sortie.
APRES	<ul style="list-style-type: none"> Reprendre contact dès que possible avec mon médecin traitant afin d'organiser mon suivi. L'informer de mes éventuels rendez-vous post-hospitaliers. Faire le point sur mes différents traitements dès que possible avec mon médecin traitant et/ou mon pharmacien et/ou mon infirmière.

CARTE DE COORDINATION DE SOINS



Vos soignants
sont unis

pour optimiser
votre retour à domicile
en cas d'hospitalisation.



Mes coordonnées

Nom :

Prénom :

Date de naissance :/...../.....





LES COORDONNÉES DE MES PRINCIPAUX SOIGNANTS

Ces professionnels sont à contacter
24h avant la sortie de l'hôpital afin d'assurer :

- le suivi et l'ajustement des soins
- la commande de matériel et de médicament
- la prise de rendez-vous
(médecin traitant, infirmier, kiné...)

Dès mon entrée à l'hôpital,
J'inscris ci-dessous les coordonnées
du médecin hospitalier :

Cachet de l'Infirmier(e)

Cachet du médecin traitant

Cachet de la pharmacie

Profession :

Autre professionnel de santé
(Médecin spécialiste, kinésithérapeute, etc.)

libéraux, Communiqué de presse : Lancement en Ile-de-France de la carte de coordination de soins pour les patients et leurs soignants, 24 septembre 2013.

ANNEXE 14 : Bulletin d'inscription au dispositif d'accompagnement par le pharmacien et brochure d'information à destination des patients édités par l'Assurance Maladie :



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

- **Parlez-en à votre pharmacien.**
- **Ensemble, inscrivez-vous directement en ligne.** Vous pouvez également remplir avec votre pharmacien l'imprimé d'adhésion prévu à cet effet.

CONSEIL DU PHARMACIEN
Pensez à apporter votre carnet de suivi à chaque entretien

CACHET DU PHARMACIEN

Suivi de votre traitement
anticoagulant oral par antivitamine K
Un accompagnement **personnalisé** proposé par votre pharmacien

L'accompagnement de votre traitement par votre pharmacien

Anticoagulant oral par antivitamine K

Votre médecin vous a prescrit un traitement anticoagulant oral par antivitamine K.

Afin d'assurer l'efficacité et la sécurité de ce traitement, votre médecin vous a prescrit un suivi biologique régulier (INR).

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

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

Concrètement, ce que votre pharmacien vous propose

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

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

Un dispositif d'accompagnement...

- ...**personnalisé** : votre pharmacien vous suit individuellement pour un entretien enrichissant.
- ...**confidentiel** : votre pharmacien vous reçoit dans un espace de confidentialité aménagé.
- ...**libre** : vous êtes libre de choisir le pharmacien que vous désirez, d'en désigner un nouveau à tout moment, ou de ne plus participer au dispositif. De même, si vous déclinez cette proposition, il n'y aura aucune incidence sur le niveau de remboursement de vos médicaments.
- ...**et gratuit** : vous n'avez rien à payer, l'Assurance Maladie rémunérera directement votre pharmacien une fois par an.





**Adhésion possible
en ligne avec votre
pharmacien**

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K. Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

OUI, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

NON, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K.

Identification de l'adhérent :

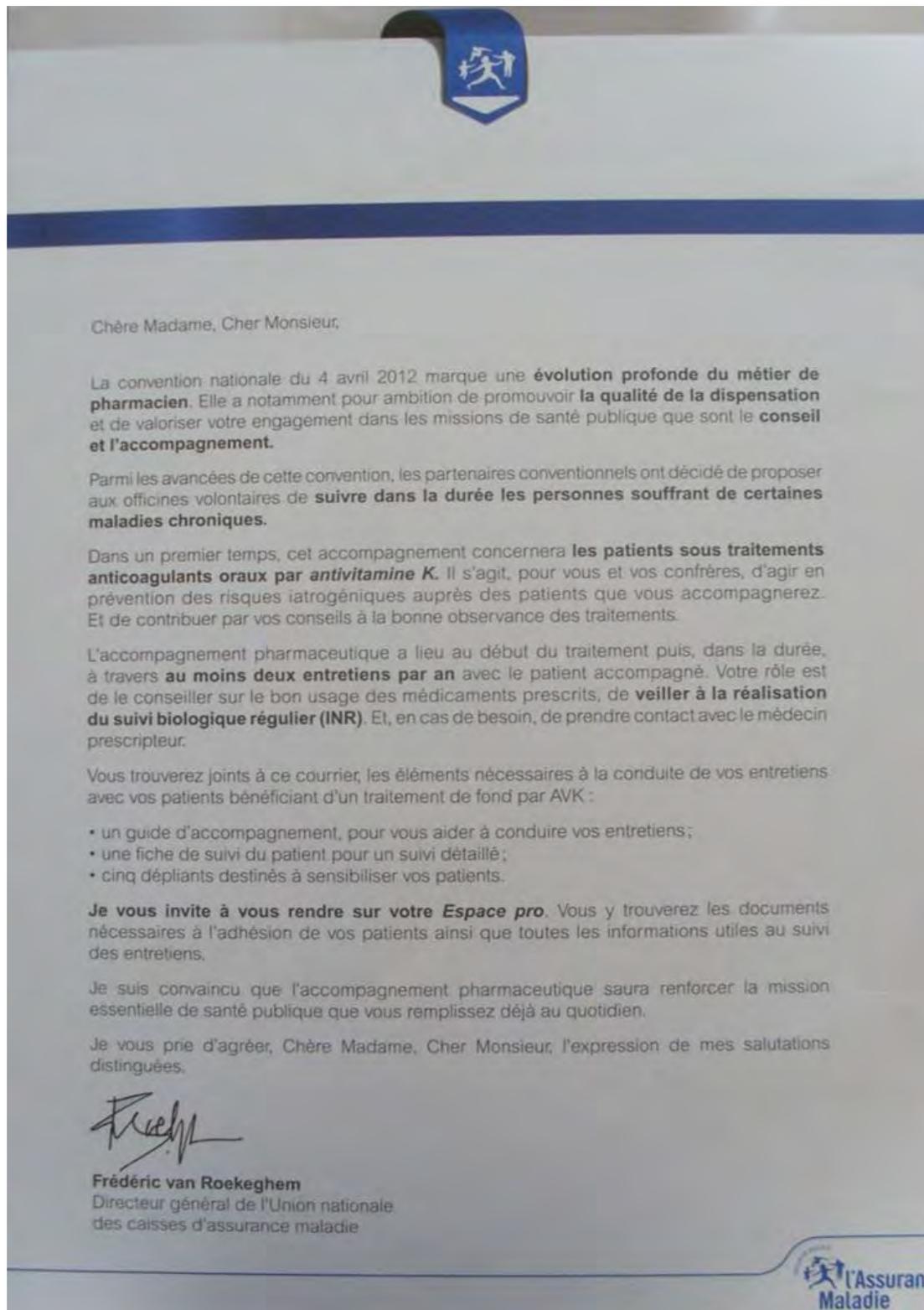
- Nom et Prénom :
- Date de naissance :
- N° d'immatriculation :
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) :
- Adresse :

Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

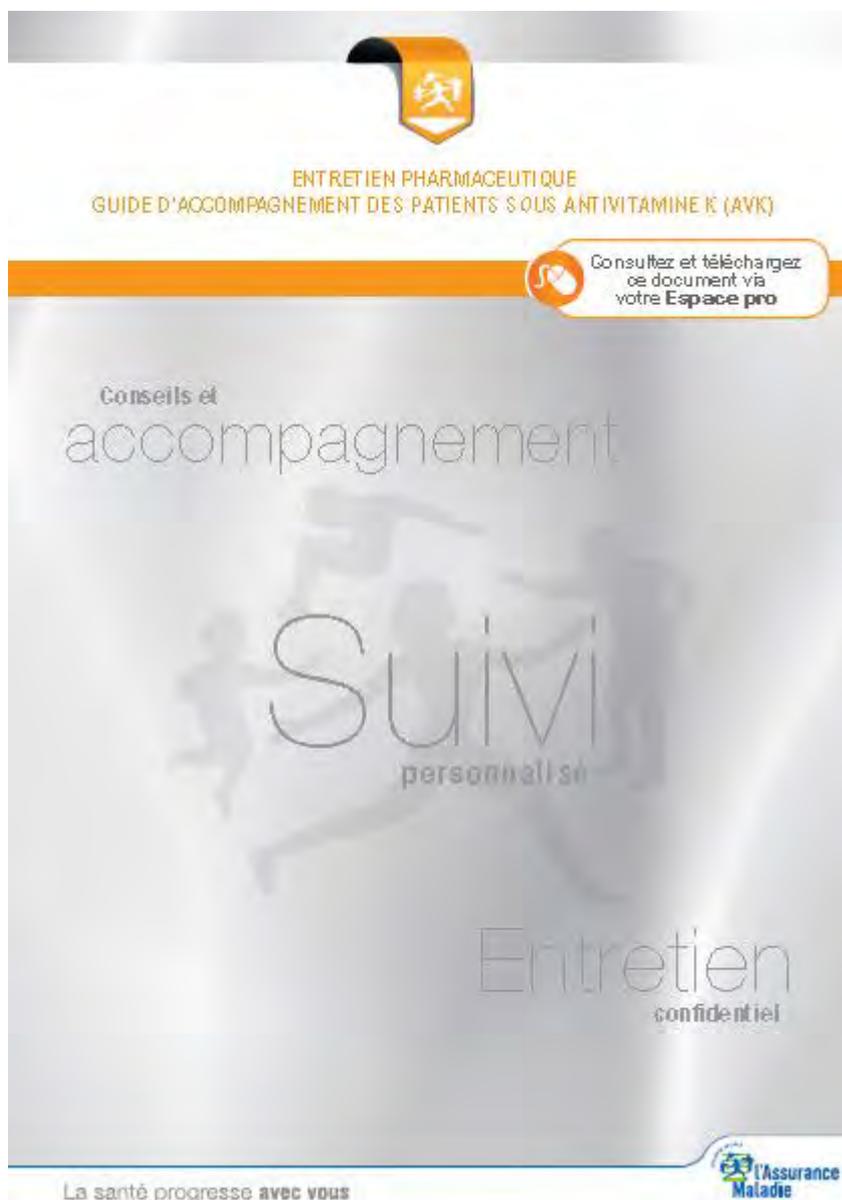
- Nom de la pharmacie :
- Adresse :
- N° d'identification Assurance Maladie :
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement¹ :

¹ En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.

ANNEXE 15 : Lettre, à l'attention des pharmaciens, du directeur général de l'UNCAM relative à la mise en œuvre du dispositif d'accompagnement du patient :



ANNEXE 16 : Guide d'accompagnement des patients sous AVK et fiche de suivi patient dans le cadre de l'entretien pharmaceutique :





Téléchargez et renseignez
ce document via
votre **Espace pro**



FICHE DE SUIVI PATIENT DANS LE CADRE DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE ANTIVITAMINE K - AVK

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

Date entretien 1 et nom du pharmacien :
Date entretien 2 et nom du pharmacien :
Date entretien 3 et nom du pharmacien :

québécois.¹²

VOTRE PHARMACIEN, ENCORE PRÉSENT POUR VOUS



VOTRE PHARMACIEN EST MAINTENANT AUTORISÉ À EXERCER

7

NOUVELLES ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES.



ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC
Présent pour vous

QU'EST-CE QUE VOTRE PHARMACIEN

PEUT FAIRE DE POUR VOUS ?

1 PROLONGER L'ORDONNANCE D'UN MÉDECIN

Pour éviter que votre traitement ne soit interrompu avant votre prochain rendez-vous chez le médecin, votre pharmacien peut prolonger certaines ordonnances médicales pour une durée limitée.

7* ADMINISTRER UN MÉDICAMENT AFIN D'EN DÉMONTRER L'USAGE APPROPRIÉ

Si votre médecin vous a prescrit un médicament que vous devez prendre de façon particulière (par inhalation, voie orale, topique, sous-cutanée, intradermique ou intramusculaire), votre pharmacien peut vous administrer le médicament afin de vous apprendre à bien le faire, une fois que vous serez de retour à la maison.

6* SUBSTITUER UN MÉDICAMENT EN CAS DE RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT

Si le médicament qu'on vous a prescrit est temporairement indisponible, votre pharmacien peut le remplacer par un médicament de la même famille.

5* AJUSTER L'ORDONNANCE D'UN MÉDECIN

Pour que votre traitement soit efficace et sécuritaire, votre pharmacien peut ajuster une ordonnance médicale, c'est-à-dire modifier la forme, la posologie, la quantité ou la dose d'un médicament prescrit.

2 PRESCRIRE DES ANALYSES DE LABORATOIRE

Pour s'assurer que votre thérapie médicamenteuse est efficace et sécuritaire, votre pharmacien peut prescrire certaines analyses de laboratoire.

3 PRESCRIRE UN MÉDICAMENT LORSQU'AUCUN DIAGNOSTIC N'EST REQUIS

Dans certaines situations, votre pharmacien peut vous prescrire des médicaments lorsqu'aucun diagnostic n'est requis, par exemple, pour prévenir certains problèmes de santé.

4* PRESCRIRE DES MÉDICAMENTS POUR CERTAINES CONDITIONS MINURES

Pour certains problèmes de santé courants ou facilement reconnaissables et traitables, ayant déjà fait l'objet d'un diagnostic et d'une ordonnance médicale dans le passé, votre pharmacien peut prescrire un médicament.

* Une formation est nécessaire pour ces activités.

¹² Ordre des pharmaciens du Québec <http://www.opq.org/fr-CA/grand-public/nouvelles-activites-des-pharmaciens/des-outils-pour-comprendre/>

ANNEXE 18 : Questionnaire de l'étude de la logistique humaine et matérielle, mise en place en officine pour mener les entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK :

Bonjour,

Dans le cadre d'une thèse de doctorat en pharmacie, vous trouverez ci-dessous un questionnaire ayant pour but d'étudier la logistique humaine et matérielle, mise en place dans vos officines pour mener les entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK.

Je vous remercie, par avance, pour le temps que vous consacrerez à ce questionnaire. Vous pouvez le retourner complété par fax au 05 61 86 27 19 ou par courriel à

murielpouvillon@hotmail.fr.

1. Combien de patients sous traitement AVK comptez-vous dans votre clientèle ?
 <10 entre 10 et 20 entre 21 et 30 entre 31 et 40 > 40
2. Avez-vous déjà réalisé des entretiens pharmaceutiques pour le suivi des patients sous AVK ?
 Oui Non
3. Si oui, combien ?
 <10 entre 10 et 20 entre 21 et 30 entre 31 et 40 > 40
4. Quelle(s) personne(s) au sein de l'officine ont recruté les patients pour ces entretiens ?
 Pharmacien titulaire Pharmacien adjoint Préparateur
5. Comment s'est déroulé le recrutement de ces patients ?
 Recrutement via la feuille de l'assurance maladie que vous a présenté le patient
 Recrutement par votre démarche personnelle
6. Quelle(s) personne(s) au sein de l'officine mènent les entretiens pharmaceutiques ?
 Pharmacien titulaire Pharmacien adjoint
7. Vous êtes-vous formés en vue de ces entretiens ?
 Oui Non
8. Si oui, quels types de formations avez-vous suivies ?
 Formation scientifique (rappels sur les pathologies et les médicaments anticoagulants).
 Formation sur la conduite de ces entretiens, la méthodologie.
9. D'où proviennent les outils/documents que vous utilisez lors des entretiens ? (plusieurs réponses possibles)
 Assurance maladie Laboratoires pharmaceutiques
 Groupement Revues pharmaceutiques
 Documents propres à l'officine Cespharm
 Autres

10. Avez-vous un espace de confidentialité ?

- Oui Non

11. Si oui, existait-il tel quel avant la mise en place des entretiens pharmaceutiques (avenant n°1 de la convention du 26 juin 2013)?

- Oui Non

12. Utilisez-vous votre logiciel informatique pour réaliser directement l'adhésion de vos patients ou passez vous par le portail professionnel sur ameli.fr ?

- Inscription des patients par le logiciel informatique de l'officine (LGPI, Winpharma, etc)
 Inscription des patients sur le site ameli.fr, rubrique professionnels de santé (pharmaciens)

13. Avez-vous créé une procédure qualité pour mener à bien les entretiens pharmaceutiques ?

- Oui Non

14. Quels professionnels de santé avez-vous contacté pour les informer que vous allez mener des entretiens pharmaceutiques ? (plusieurs réponses possibles)

- Médecin généraliste Infirmiers
 Cardiologue Pharmacien du laboratoire d'analyses médicales
 Aucun

15. De quelle manière les avez-vous informés ? (plusieurs réponses possibles)

- Courrier Courriel
 Lors d'un rendez-vous interprofessionnel Téléphone
 Vous ne les avez pas informés

16. Que pensez-vous de la rémunération de ces entretiens pharmaceutiques ?

- Pas du tout satisfait
 Plutôt pas satisfait
 Plutôt satisfait
 Tout à fait satisfait

17. Commentaires :

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

Si vous souhaitez que les résultats de cette étude vous soient envoyés (version électronique ou papier), vous pouvez indiquer vos coordonnées ci dessous :

.....



Rémunération sur objectifs de santé publique : saisie des données des patients sous AVK



Madame, Monsieur,

Vous allez recevoir prochainement votre rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) pour l'accompagnement des patients sous AVK, pour la période allant du 28 juin 2013 au 31 décembre 2013.

Il s'avère, qu'à partir des données déclaratives relatives aux adhésions et aux entretiens que vous avez saisiés dans Espace Pro, un pourcentage de saisies erronées du code régime du patient a été relevé. Actuellement, la gestion du dispositif au niveau national, ne permet pas d'affecter automatiquement le bon code régime pour un patient identifié sans une affiliation au code régime correct.

Par conséquent, il est nécessaire que vous vous assuriez, **pour chacun de vos patients pour lesquels vous avez réalisé au moins un entretien, de la bonne saisie du code régime, et que vous procédiez aux corrections avant le lancement du calcul de la rémunération.**

Vous pouvez effectuer les corrections éventuelles sur Espace Pro, le champ régime étant modifiable, selon les modalités suivantes :

- dans le tableau récapitulatif des adhésions enregistrées sous le n°AM de la pharmacie, vous devez cliquer sur le nom du patient,
- vous accédez au suivi entretiens et devez cliquer sur l'onglet 'adhésion au dispositif d'accompagnement',
- le bulletin d'adhésion enregistré apparaît à l'écran,
- en bas du bulletin vous devez cliquer sur le bouton 'Modifier' : vous pouvez alors modifier le régime d'affiliation du patient :

INFORMATIONS DU PATIENT ADHÉRENT

Nom * : DUBOIS

Prénom * : JACQUES

Date de naissance * : 20/03/1941

N° d'immatriculation * : 185 420020004 02

Régime d'affiliation * : 01 - RG

MODIFIER REGIME

 Reporter le code figurant sur la carte Vitale ou sur l'attestation papier.

* champ(s) obligatoire(s)

- une fois la modification effectuée, vous devez cliquer sur "transmettre".

Il n'y aura pas d'envoi d'accusé de réception. Vous pouvez enregistrer le bulletin mis à jour sur votre poste. A noter que la donnée code régime n'apparaît pas actuellement dans les données du tableau récapitulatif, cet affichage étant prévu dans une évolution ultérieure de l'appli.

Vous avez jusqu'au 31 mars 2014 pour procéder à ces corrections. Dans le cas contraire, aucune rémunération ne pourra être versée pour les patients suivis pour lesquels aucun rattachement régime n'est possible.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

La Directrice par Intérim,
Marie-Pierre BARDIN

La santé progresse **avec vous.**

Dispositif d'accompagnement par les pharmaciens des patients

sous traitement anti-vitamine K

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

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

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

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

ANNEXE 21: Documents proposés par les groupements pour le suivi des patients sous AVK
 par leurs pharmaciens adhérents : Exemple des groupements Alphega et Giropharm

Pourquoi dois-je faire des prises de sang régulières ?

La prise d'un traitement anticoagulant nécessite une adaptation de dose dès le début du traitement et un contrôle régulier qui sera assuré par votre médecin.

Ce bilan sanguin se nomme l'INR (International Normalized Ratio). Il permet de déterminer le temps de coagulation et l'efficacité de votre traitement afin d'ajuster la dose de votre sang.

Votre médecin vous donnera le valeur recherchée de votre INR appelé l'INR cible qui sera évaluée lors de chaque prise de sang et servira de contrôle d'efficacité de votre traitement et déterminera la nécessité d'une adaptation éventuelle.

Exemple pour un INR cible de 2,5

INR < 2		→ contacter le médecin
INR compris entre 2 et 3		
INR > 3		→ contacter le médecin
INR > 5		→ contacter le médecin ou les urgences

Il est important de respecter la fourchette de valeurs de votre INR cible INR :

- si votre INR > valeur haute → risque de surignement (saignements, hématomes, hémorragie)
- si votre INR < valeur basse → risque de formation de caillots (stroke, crise cardiaque, infarctus)

L'ajout ou la suppression d'autres médicaments peut perturber l'équilibre de votre traitement anticoagulant en augmentant ou en diminuant son effet. **Prévenez systématiquement votre médecin en cas d'ajout ou de suppression de médicaments même pris sans ordonnance.**

Il est important de tenir un carnet de surveillance (enregistrement des valeurs de l'INR, des traitements anticoagulants et prescrits...) à portée en permanence sur soi, notamment en cas de voyages, vacances et déplacements.

Tout au long du traitement, vous devez contacter votre médecin si votre INR sort de la fourchette de valeurs.

Avec le soutien institutionnel de SANDOZ

SANDOZ
Une saine décision

Date: _____

Votre Pharmacie Alphega

Le suivi de votre traitement antivitaminé K

Votre santé est notre priorité

www.alphega-pharmacie.ch

alphega pharmacie

FICHE DE SUIVI PATIENT
 dans le cadre de l'entretien pharmaceutique antivitaminé K - AVK
 Cette FICHE DE SUIVI PATIENT inclut l'ensemble du questionnaire réalisé par l'assurance maladie

Nom : _____
 Prénom : _____
 Date de naissance : _____
 N° d'immatriculation : _____
 Régime d'affiliation : _____
 Téléphone : _____
 E-mail : _____
 Adresse : _____

	Date/Heure	Nom du pharmacien
Entretien 1		
Entretien 2		
Entretien 3		

Edition JUIN 2013

LES RÈGLES D'OR

- Respecter la dose prescrite et les heures de prise.
- Faites contrôler très régulièrement votre INR.
- Contactez rapidement votre médecin en cas de saignement.
- Ne prenez jamais un autre médicament sans en parler au préalable à votre médecin ou pharmacien même un médicament disponible sans ordonnance ou une solution cosmétique. Consultez votre médecin avant toute injection, extraction dentaire, soins de pédicure, petite chirurgie, projet de voyage.

URGENCE - MA CARTE SANTÉ

JE PRENDS UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT

giropharm

ANNEXE 22: Exemples de documents proposés par les laboratoires pharmaceutiques (MERCK SERONO® et SANDOZ® division de NOVARTIS®) ou les syndicats (USPO) pour le suivi des patients sous AVK



SANDOZ

CAP 100% • NOUVELLES MISSIONS

Réussir LA PRISE EN CHARGE
des patients sous AVK

Une division Novartis

SANDOZ

CAP 100% • NOUVELLES MISSIONS

Réussir LES ENTRETIENS
pharmaceutiques

De la proposition de rendez-vous à l'entretien
Organiser, planifier, puis optimiser son discours
Développer sa compétence de communication avec le patient

Une division Novartis

**LES PATIENTS
SOUS ANTICOAGULANTS
ORAUX**

GUIDE N° 1

**Conduite d'entretien
des patients
sous anti-vitamine K**

UNION DES SYNDICATS
DE PHARMACIENS D'OFFICINE

USPO
OFFICINE À IDEES

ANNEXE 23 : Exemples de documents de formation équipe pour le pharmacien pour
conduire les entretiens pharmaceutiques :



The screenshot displays the main interface of the 'Application entretiens pharmaceutiques'. At the top left, there is a navigation menu with a home icon and a list of options: 'Application entretiens pharmaceutiques' (highlighted), 'Infos Service Observance', 'Documents pharmaciens', 'Documents patients', 'Mon compte OBSERVIA', and 'Mes collaborateurs'. Below the menu is a circular profile picture of a man in a white lab coat. The main content area is titled 'Application entretiens pharmaceutiques' and features a grid of nine interactive cards:

- Entretien AVK**: -- entretiens / -- patients (Icon: Water drop)
- Entretien ASTHME**: Prochainement disponible (Icon: Lungs)
- Vidéo de présentation**: Présentation de l'outil (Icon: Play button)
- Outils**: Les outils de l'entretien (Icon: Wrench and screwdriver)
- Agenda**: Gérez vos RDV patients (Icon: Calendar with plus)
- Guide**: Manuel d'utilisation (Icon: Eye)
- Statistiques**: Rapports d'activité (Icon: Document with plus)
- Pharmacovigilance**: Déclaration d'E.I. (Icon: Pill and leaf)
- HOTLINE**: 0811 88 66 33 (Icon: Phone)

At the bottom right, there is a red 'DECONNEXION' button with a white 'X' icon.

ANNEXE 25 : Lettres d'information sur l'accompagnement des patients sous AVK à destination du médecin et des autres professionnels de santé par ALPHEGA : exemples à personnaliser.

Courrier à destination du médecin traitant :

Pharmacie

XXX XXXXX

Tél : XX XX XX XXX XX

Email :

Docteur

XXX, le XXX xxxx 2014

Objet : suivi du patient XXX XXX sous traitement AVK

Cher Docteur XXX,

Dans le cadre de la mise en place des entretiens pharmaceutiques des patients chroniques sous anti-vitamine K mis en place par l'Assurance maladie, j'ai réalisé un premier suivi avec Mme ou M. XXX (à compléter) le XX XXX 2014. En accord avec ce (cette) patient(e), je tenais personnellement à vous en informer et je tiens à votre disposition son compte-rendu. D'ores et déjà, voici le premier retour : Mme ou M. XXX a été conforté(e) dans l'intérêt d'être observant(e).

La prise en charge optimale du patient étant notre objectif commun, je me tiens à votre disposition pour définir ensemble le cadre de notre coopération et établir notre mode de communication sur les patients suivis en commun.

Dans l'attente de votre réponse, je vous prie d'agréer, Cher Docteur XXX, l'expression de mes salutations distinguées.

XXX XXX

Docteur en Pharmacie

Pharmacie XXXX

Courrier à destination des infirmiers ou des biologistes :

Pharmacie
XXX XXXXX

Madame / Monsieur
XXX, le XXX février 2014

Objet : Echanges sur l'accompagnement des patients sous AVK

Chère Madame, **OU** Cher Monsieur, A PERSONNALISER

Dans la continuité de la loi HPST, la CNAM et les syndicats de pharmaciens ont signé début janvier l'avenant de la nouvelle Convention Pharmaceutique concernant l'accompagnement des patients chroniques sous Antivitamine K – cf JO du XXX (à préciser).

Je serai heureux de vous rencontrer pour vous présenter plus en détail cette nouvelle mission et établir ensemble un mode de communication. En effet, il est fondamental de renforcer nos liens entre professionnels de santé dans l'intérêt des patients.

L'entretien pharmaceutique, que je serai à même de mener ou un pharmacien de mon équipe, vise à informer le patient et à s'assurer de la bonne compréhension qu'il a de son traitement.

C'est donc avec plaisir que je vous accueillerai au sein de notre pharmacie pour vous faire découvrir les locaux, l'espace de confidentialité pour accueillir les patients et les outils mis en place pour notre nouvelle mission.

Dans cette attente, je vous prie d'agréer, Chère Madame, **OU** Cher Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

XXX XXX
Docteur en Pharmacie
Pharmacie XXXX

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ TALBERT M, WILLOQUET Gérard. *Guide Pharmaco* - 5^{ème} édition, Rueil-Malmaison : Editions Lamarre, 2004.
- ² BONTEMPS F, *AVK et nouveaux anticoagulants oraux*: Le moniteur des Pharmacies n°2966, cahier 2, 2013
- ³ Pr SIE P, *Hématologie-Physiologie Formation commune de base*, Toulouse : Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 2004-2005.
- ⁴ LE BONNEIC B, La cible de la warfarine identifiée. *Médecine science*. 2004 ; 20 (5):512-514
- ⁵ MUELLER RL, SCHEIDT S. *History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future*. *Circulation*. 1994 Jan; 89(1) :432-49. [réf. du 24 novembre 2013] disponible sur www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8281678
- ⁶ LINK K. *The discovery of dicumarol and its sequels*. *Circulation*. 1959 ;19 :97-107. [réf. du 24 novembre 2013] disponible sur www.medicine.wisc.edu/~williams/warfarin_discovery.pdf
- ⁷ DAM H. *The discovery of vitamin K, its biological functions and therapeutical application*. Nobel Lecture, 1946. [réf. du 24 novembre 2013] disponible sur www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1943/dam-lecture.pdf
- ⁸ Pr CAULIN C, *VIDAL RECOS recommandations en Pratique* – 5^{ème} édition, Issy Les Molineaux : Vidal, 2014.
- ⁹ ANSM, *Bon usage des médicaments antivitamines K (AVK)*, ansm.sante.fr, juillet 2012
- ¹⁰ VITAL DURAND D, LE JEUNNE C, *Guide pratiques des médicaments DOROSZ* – 28^e édition, Paris : Maloine, 2009.
- ¹¹ AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE DES PRODUITS DE SANTE, *Fiche de transparence AVK*, décembre 2000.
- ¹² VIDAL® *Le Dictionnaire* – 86^e édition, Issy-Les-Moulineaux : Vidal, 2010
- ¹³ AGENO W, GALLUS AS, WITTKOWSKY A et Al. *Oral anticoagulant therapy : Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed: American college of chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012 Feb, 141 (2 suppl), e44S-e88S.
- ¹⁴ BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA, *Monographie de la COUMADIN*, Montréal, 2012 [réf. du 24 novembre 2013] disponible sur www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/COUMADIN_FR_PM.pdf
- ¹⁵ Pr SIE P, *Sémiopathologie, hématologie clinique et médicaments des affections hématologiques*, Toulouse : Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 2004-2005
- ¹⁶ RACHLINE C, *Utilisation des dispositifs de mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pour la gestion des traitements antivitamine K par le médecin généraliste : une étude de faisabilité-98* : Th : Méd. : Paris V, 2012.
- ¹⁷ ANSM, *Résumé des caractéristiques du produit SINTROM®4mg* [réf. du 03 mars 2014] disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61510352&typedoc=R&ref=R0192847.htm>
- ¹⁸ Communiqué de la société française de cardiologie, *la pharmacogénétique au secours des anti-vitamines K ?* [réf. du 03 mars 2014] disponible sur <http://www.sfc cardio.fr/activites/informations/communiques-de-la-sfc/en-direct-des-24es-journees-europeennes-jeudi-16-janvier-2014/actualites-sur-les-grands-essais-cliniques/la-pharmacogenetique-au-secours-des-anti-vitamines-k/?searchterm=avk>
- ¹⁹ LINDH JD, HOLM L, ANDERSSON ML, RANE A. *Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements— a systematic review and meta-analysis*. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;65(4):365-75
- ²⁰ VISSER L, VAN SCHAİK R, VAN VLIET M, TRIENEKENS P, DE SMET P, VULTO A, et al. *The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon*. *Thrombosis and Haemostasis*. 2004;92(1):61–6.
- ²¹ RIEDER MJ, REINER AP, GAGE BF, NICKERSON DA, EBY CS, MCLEOD HL, et al. *Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose*. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(22):2285–93.
- ²² ANSM, *Résumé des Caractéristiques Produits, PREVISCAN 20 mg* [réf. du 13 décembre 2013] disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68133651&typedoc=R&ref=R0234431.htm>
- ²³ ZIVELIN A, RAO LV, RAPAPORT SI. *Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors*. *J Clin Invest*, 1993, 92 (5),2131–2140.
- ²⁴ AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE, *Schéma commun ANTIVITAMINES K (AVK) 2011, Information destinée au professionnel de santé*, juillet 2011.
- ²⁵ AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE, *Notice des AVK 2011, information destinée aux patients*, juillet 2011.

-
- ²⁶ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, Comité OMS de la standardisation biologique. 33^{ème} rapport, série de rapports techniques n°687, Genève : 1983.
- ²⁷ HAUTE AUTORITE DE SANTE, *Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K*, octobre 2008.
- ²⁸ AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE, *Les médicaments antivitamine K(AVK) : Conseils pratiques pour le personnel soignant*, avril 2009.
- ²⁹ HENEGHAN C, ALONSO-COELLO P, GARCIA-ALAMINO JM et Al. *Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet, 2006 Feb, 367, 9508, 404-411.
- ³⁰ Base de données ALLIANCE HEALTHCARE, pharmathèque [réf. du 14 mars 2014]
- ³¹ MAKRIS M, WATSON HG. *The management of coumarin-induced over-anticoagulation*. Annotation. *British Journal of Haematology*. 2001 Aug;114(2):271-80.
- ³² GEHT, Haute Autorité de Santé, *Recommandations professionnelles : Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier*, 2008.
- ³³ SIMMONET V, CAMBUS JP, LEGER P, BONEU B, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, *Antivitamines K : utilisation pratique*, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2003, 13-022-D-50
- ³⁴ HOUSIEAUX E, *Les interactions médicamenteuses*, Reuil Malmaison : Le moniteur des Pharmacies n°2844, cahier II, 2010
- ³⁵ FAURE P, *AVK et autres anticoagulants oraux*, Reuil Malmaison : Le moniteur des Pharmacies n°2929, cahier 2, 2012
- ³⁶ Cartographie des cytochromes [réf. du 14 mars 2014] disponible sur www.pharmacoclin.ch/library/pdf/cytp450.pdf
- ³⁷ Table de composition nutritionnelle CIQUAL (2013) : vitamines K1 et K2. [réf. du 16 mars 2014] disponible sur www.ansespro.fr/TableCIQUAL/index.htm consulté le
- ³⁸ Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K). Carnet d'information et de suivi du traitement. Juillet 2012.
- ³⁹ FLEURANT C, *Education thérapeutique des patients traités par antivitamine K par un pharmacien d'officine*, Th D : Pharmacie, Toulouse, 2012.
- ⁴⁰ ANSM, Rapport thématique : *les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance*, ANSM, 2012, [réf. du 20 novembre 2013] disponible sur www.ansm.sante.fr.
- ⁴¹ SIMON L, *La déferlante des Naco* : Le pharmacien de France, 2013, n°1253, p38.
- ⁴² INSEE, *Évolution et structure de la population : population par âge*, [réf. du 30 mars 2014] disponible sur www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=T10F036.
- ⁴³ ROBERT-BOBEE I, *Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050, La population continue de croître et le vieillissement se poursuit*, Insee Première n°1089, juillet 2006, [réf. du 30 mars 2014] disponible sur www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1089/ip1089.pdf
- ⁴⁴ Le Pharmacien de France, *Les Nacos toujours surprescrits*, janvier 2014, n°1256 p10.
- ⁴⁵ *La revue prescrire édition spéciale*, 2003, 33, n°356 bis, p7.
- ⁴⁶ L'assurance maladie, *La iatrogénie médicamenteuse*, [réf. du 30 mars 2014] disponible sur www.ameli.fr
- ⁴⁷ CASTOT A., HARAMBURU F., KREFT-JAIS C., *Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale*, Les matinées avec la presse, le rendez vous presse de l'Afssaps, AFSSAPS, 25 septembre 2008.
- ⁴⁸ MICHEL P, MINODIER C, LA THELIZE M, et al. *Les événements indésirables graves associés aux soins dans les établissements de santé - ENEIS 2* - Sous la direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. 2009.
- ⁴⁹ SCHULMAN S. *Oral anticoagulation*. In : Bentler E., Lichtman M.A., Collen B.S., Kipps T.J., Seligsohn U. Eds, WILLIAMS HEMATOLOGY. 6th ed. New York : Mac Graw-Hill, 2001 : 1777-1792
- ⁵⁰ LEVINE M.N, RASKOB G., LANDEFELD S., KEARON C. *Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment*. CHEST, 2001 ; 119 : suppl. : 108 S - 121 S
- ⁵¹ AFSSAPS, *Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : facteurs de risque*, 2000. [réf. du 03 mars 2014] disponible sur www.ansm.sante.fr.
- ⁵² KOO S., KUCHER N., NGUYEN P.L., FANIKOS J., MARKS P., GOLDHABER S.Z. *The effect of excessive anticoagulation on mortality and morbidity in hospitalized patients with anticoagulant-related major hemorrhage*. ARCH. INTERN. MED. 2004 ; 164 : 1557-1560.

- ⁵³ ROSENSTOCK I.M, *What research in motivation suggests for public health*. Am J Public Health., 1960, 50 : p.295-302).
- ⁵⁴ GIRARD A, MAISONNAVE M, ASSAL JP. *Difficultés du patient dans le suivi de son traitement*. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS, Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0035, 1998 : 1-6.
- ⁵⁵ REACH G, *la non-observance thérapeutique, révélatrice d'un conflit entre des principes éthiques*, Sang Thrombose Vaisseaux ; 18, n°9 :461-4.
- ⁵⁶ PRULIERE AS, *Eduction thérapeutique des patients à la clinique des anticoagulants*, Th : Médecine, TOULOUSE, 2001
- ⁵⁷ SCHEEN A.T, GIET D., *Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions*. Rev Med Liège 2010 ; 65 :5-6 :239-245.
- ⁵⁸ GROUPEMENT PHARMACEUTIQUE DE L'UNION EUROPEENNE 2012, *Livre Blanc de la pharmacie d'officine européenne*, p 6
- ⁵⁹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. 2003. [réf. du 30 mars 2014] disponible www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en/
- ⁶⁰ MURA C, *De l'observance à l'adhésion thérapeutique*, Interview du Pr D.VERVLOET, Expressions, Autour de l'immunothérapie spécifique n°24, avril 2006. www.stallergenes.fr
- ⁶¹ JACQUEMET S, CERTAIN A, *Education thérapeutique du patient : rôles du pharmacien*, Bulletin de l'Ordre n°367, juillet 2000, 269-275.
- ⁶² ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. 2003. réf. du 30 mars 2014] disponible sur www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en/
- ⁶³ LE GOFF N, *Santé : Bon usage AVK, attention renouvelée*, le Pharmacien de France n°1205, décembre 2008
- ⁶⁴ BOCCALON H, *La réduction de la iatrogénie d'un AVK est possible*, médecine vasculaire CHU Ranguéil.
- ⁶⁵ AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE, *Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement*. Etude de 2003, AFSSAPS, 2004.
- ⁶⁶ ARNSTEN JH, GELFAND JM, SINGER DE. *Determinants of compliance with anticoagulation : a case-control study*. Am J Med 1997 ; 103 : 11-7.
- ⁶⁷ GRAS-CHAMPEL V, VOYER A, LEMATTE C, PAKULA P et al. *Evaluation à l'occasion de leur hospitalisation de la qualité de l'anticoagulation orale chez des patients traités par antivitamine K*. Thérapie 2005 Mar-Avr ;60(2) :149-157.
- ⁶⁸ LEGER P, CAMBUS JP, BONEU B, BOCCALON H, *les cliniques d'anticoagulants*, Sang Thrombose Vaisseaux 2003 ; 15, n°6 :288-90.
- ⁶⁹ Pr LUNG B, *Les recommandations de l'HAS sur la prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier*, [réf. du 3 mars 2014] disponible sur www.sfcadio.fr le 03/03/14.
- ⁷⁰ ANSM, Dossier : Prévention des hémorragies provoquées par les traitements anticoagulants anti-vitamine K (AVK) [réf. du 14 novembre 2013] disponible sur [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/(offset)/0)
- ⁷¹ MINOZZO S, *Gestion du patient sous AVK : Rôle du pharmacien d'officine*, Th D : Pharmacie, TOULOUSE, 2010.
- ⁷² Ordre national des pharmaciens, *Le dossier pharmaceutique + de sécurité pour ma santé*. [réf. du 30 mars 2014] disponible sur <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique>
- ⁷³ ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, *Qu'est-ce que le dossier pharmaceutique ?* [réf. du 30 mars 2014] disponible sur <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/>
- ⁷⁴ REMILI H, Sécurité de délivrance : *Interactions médicamenteuses*, Le quotidien du pharmacien n°2908 du 22 mars 2012, p10-11
- ⁷⁵ *La démarche qualité : bonnes pratiques métiers-le double contrôle des ordonnances*, [réf. du 6 avril 2014] disponible sur www.alphaga-pharmacie.fr/group/b2b/bonnes-pratiques.
- ⁷⁶ *Carnet d'information et de suivi du traitement « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)* [réf. du 02 avril 2014] disponible sur [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Anti-vitamine-K-AVK/Carnet-d-information-et-de-suivi-du-traitement-par-AVK/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Anti-vitamine-K-AVK/Carnet-d-information-et-de-suivi-du-traitement-par-AVK/(offset)/3).
- ⁷⁷ De MOERLOOSE P, BONEU B, *Traitement anticoagulant et éducation thérapeutique : une nécessité*, STV mini-revues, Sang Thrombose Vaisseaux. Volume 11, 1999 ; 9 : 647-652.
- ⁷⁸ AFSSAPS, *Suivi biologique du traitement par antivitamine K* (étude 2003), janvier 2004.
- ⁷⁹ VAN WALRAVEN C, JENNINGS A, OAKE N, FERGUSSON D, FORSTER AJ. *Effect of Study Setting on Anticoagulation Control: A Systematic Review and Metaregression*. Chest. 2006 May 1;129(5):1155-66.

- ⁸⁰ STAVELIN A, MEIJER P, KITCHEN D, SANDBERG S. *External quality assessment of point-of-care International Normalized Ratio (INR) testing in Europe*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;50(1):81–8
- ⁸¹ AZARNOUSH K, CAMILLERI L, AUBLET-CUVELIER B, GEOFFROY E, DAUPHIN C, DUBRAY C, et al. *Results of the first randomized French study evaluating self-testing of the International Normalized Ratio*. *The Journal of heart valve disease*. 2011 Sep;20(5):518–25.
- ⁸² HENEGHAN CJ, WARD AM, PERERA R, and The Self-Monitoring Trialist Collaboration. *Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data*. *The Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):322–34.
- ⁸³ CHIQUETTE E, AMATO G, BUSSEY H, *Comparaison of an anticoagulant clinic with usual medical care*, *Arch Int Med*, 1998 ; 158 :1641-1647
- ⁸⁴ BOCCALON H, *La réduction de la iatrogénie d'un AVK est possible*, médecine vasculaire CHU Ranguel.
- ⁸⁵ POLLER L, SHIACH CR, MACCALLUM P, et al. *Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage*. *Lancet* 1998 ; 352 : 1505-9.
- ⁸⁶ CHATELLIER G, COLOMBET I, DEGOULET P. *An overview of the effect of computer-assisted management of anticoagulant therapy on the quality of anticoagulation*. *Int J Med Inform* 1998 ; 49 : 311-20.
- ⁸⁷ JOWETT S, BRYAN S, POLLER L, et al. *The cost-effectiveness of computer-assisted anticoagulant dosage: results from the European Action on Anticoagulation (EAA) multicentre study*. *J Thromb Haemost*. England; 2009:1482-90.
- ⁸⁸ BOCCALON H, *La clinique des anticoagulants : un concept incontournable*, *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 55 (2006) 22–26
- ⁸⁹ BOCCALON H, BURA-RIVIERE A, CAMBUS JP, VASSAL-HEBRARD B, *Gestion du traitement antivitaminé K : résultats d'une étude comparative entre attitude conventionnelle et clinique des anticoagulants*, Médecine vasculaire, Pôle Cardiovasculaire et Métabolique-CHU TOULOUSE.
- ⁹⁰ BONEU B, LEGER P, CAMBUS JP, BOCCALON H. *The first anticoagulation clinic in France: organisation, promises and difficulties*. *17 th international congress on thrombosis*, Bologne, Italy, October 26-30 2002. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002 ; 32 (Suppl 2) : 10 Abst.
- ⁹¹ Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, 1998, p.8.
- ⁹² Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Circulaire DHOS/DGS n° 2002-215 du 12 avril 2002 relative à l'éducation thérapeutique au sein des établissements de santé : appel à projets sur l'asthme, le diabète et les maladies cardiovasculaires
- ⁹³ GRIMALDI A, *La place de l'éducation thérapeutique dans le traitement des maladies chroniques, conférence lors de la XXIème Journée de l'Ordre*, Paris le 6 novembre 2008, Bulletin de l'ordre 401, décembre 2008 ; 341-353
- ⁹⁴ BOULEUC C et al, *Comment améliorer la satisfaction des patients sur l'information médicale en cancérologie ?*, Bulletin du cancer, Société Française du Cancer, vol 97, n°10, 2010, 1173-1181.
- ⁹⁵ BONEU B, MOERLOOSE P, *Traitement anticoagulant et éducation du patient : une nécessité*, STV mini-revue, Sang Thrombose Vaisseaux, 1999 ; 9 : 647-652.
- ⁹⁶ ANSM, Questions/Réponses Traitement anticoagulant oral par anti-vitamine k (AVK), 2009. [réf. du 1 avril 2014] disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fa4f250a5847152f27000746ef02baa5.pdf
- ⁹⁷ *Éducation thérapeutique du patient - Modèles, pratiques et évaluation*. Saint-Denis : INPES; 2010.
- ⁹⁸ LEGER L, ALLENET B, PICHOT O et al. *Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène : étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse*. *J Mal Vasc* 2004 Jul ;29(3) :152-8.
- ⁹⁹ BAUDIER F, BUTTER P, CASAGRANDE C. *Recommandations d'organisation et cahier des charges : Unités transversales d'éducation thérapeutique des patients (UTEP) atteints de maladies chroniques*, avril 2007.
- ¹⁰⁰ *L'historique du projet de loi*. [réf. du 17 janvier 2014] disponible sur www.santegouv.fr
- ¹⁰¹ *Santé : réduire les inégalités de la prévention*. [réf. du 17 janvier 2014] disponible sur www.vie-publique.fr Direction de l'information légale et administrative.
- ¹⁰² MINISTERE DE LA SANTE, DE LA JEUNESSE, DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE, *Présentation du projet de loi « Hôpital, patients, santé et territoires » Un projet de santé durable pour nos concitoyens*, Dossier de presse, Mercredi 22 octobre 2008
- ¹⁰³ ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, *loi HPST : l'Ordre explique les nouvelles missions dans un film*, le journal de l'ordre des pharmaciens du 14 mai 2012 p 5

- ¹⁰⁴ MINISTERE DE LA SANTE ET DU SPORT, *Hôpital, patient, santé, territoires : une loi à la croisée de nombreuses attentes*, [réf. du 24 avril 2014] disponible sur www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Loi_Hpst_07-09-09.pdf
- ¹⁰⁵ EVIN C : *le pharmacien doit participer à l'éducation sanitaire des patients*, ordre national des pharmaciens journal du 12 mars 2012 rubrique rencontre p10
- ¹⁰⁶ MINISTERE DU TRAVAIL, de l'emploi et de la santé, *HPST : Une ambition nécessaire pour préserver notre système de santé*, [réf. du 9 décembre 2013] disponible sur www.santgouv.fr
- ¹⁰⁷ INSPECTION GENERALE DES AFFAIRES SOCIALES, *Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau ; Rapport n°RM2011-090P*, juin 2011.
- ¹⁰⁸ *Dépistés à l'officine*, Le pharmacien de France, décembre 2010, supplément au n°1225.
- ¹⁰⁹ URPS PACA, Dépistage diabète, <http://urps-pharmaciens-paca.fr/depistage-diabete/>
- ¹¹⁰ *Les défricheurs de la loi HPST*, Pharmacien Manager n°110 du 1^{er} septembre 2011.
- ¹¹¹ ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, *le dépistage*, [réf. du 11 mai 2014] disponible sur www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-depistage
- ¹¹² MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE, *Plan antibiotiques*, [réf. du 11 mai 2014] disponible sur www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/
- ¹¹³ FREOUR P, *Dépister la grippe ou une angine chez le pharmacien*, le Figaro.fr santé [réf. du 11 mai 2014] disponible sur <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/07/04/20890-depister-grippe-angine-chez-pharmacien>
- ¹¹⁴ RIZOS-VIGNAL F, *Les test d'orientation diagnostique*, Profession Pharmacien n°94, mars 2014.
- ¹¹⁵ KOECK JL, *Couverture vaccinale dans les pays de l'Union européenne*, publié le 24 mai 2012 disponible sur <http://test.mesvaccins.net/web/news/2782-couverture-vaccinale-dans-les-pays-de-l-union-europeenne>
- ¹¹⁶ INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE, *la couverture vaccinale en France*, communiqué de presse publié le 23 avril 2013 disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communique-de-presse/2013/La-couverture-vaccinale-en-France>
- ¹¹⁷ DAVER C, *La télémédecine : les nouvelles technologies au service de la santé*, l'expert officinal n°66, janvier 2014.
- ¹¹⁸ Décret n° 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient.
- ¹¹⁹ Décret n° 2013-449 du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient.
- ¹²⁰ MICAS C, *Enquête au cœur de l'éducation thérapeutique*, Le quotidien du pharmacien n°3087 du 22 avril 2014.
- ¹²¹ CHAMBA G, *Evaluation de l'impact d'un entretien pharmaceutique structuré sur la prise en charge du patient asthmatique*. Rapport Final. Pharmakeion, décembre 2008.
- ¹²² URPS Pharmaciens de Lorraine, *La place du pharmacien d'officine en EHPAD : retours d'expérience en Lorraine et proposition de guide du pharmacien référent*, [réf. du 17 mai 2014] disponible sur <http://goldowag.o2switch.net/www.urpspharmacienslorraine.fr/uploads/Le%20pharmacien%20r%C3%A9f%C3%A9rent%20en%20EHPAD.pdf>
- ¹²³ Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie : *Rôle des Pharmaciens dans les Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD)* [réf. du 17 mai 2014] disponible sur http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_ROLE_pharmaciens_EHPAD_Vd_JPC_30.12.2009.pdf
- ¹²⁴ MOULUN AG, *EHPAD : le rapport Verger relève l'intérêt du pharmacien référent*, le quotidien du pharmacien.fr [réf. du 13 décembre 2013]
- ¹²⁵ Décret n°2011-375 du 5 avril 2011 relatif aux missions des pharmaciens d'officine correspondants.
- ¹²⁶ Décret n° 2011-375 du 5 avril 2011 relatif aux missions des pharmaciens d'officine correspondants publié au JORF n°0082 du 7 avril 2011
- ¹²⁷ HAS, *Coopération entre professionnels de santé*, mode d'emploi, avril 2012.
- ¹²⁸ MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS, *Coopération entre professionnels de santé*, fiches pédagogiques HPST http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Cooperation_entre_professionnels_de_sante_4.pdf
- ¹²⁹ DOUKHAN, *Coopération interprofessionnelle : travailler ensemble pour gagner plus ?*, Le quotidien du pharmacien n°3084 du jeudi 10 avril 2014.
- ¹³⁰ BOUZIGE B, *Coordination : Le rôle des pharmaciens*, Officines Avenir n°7, mars 2014.
- ¹³¹ CLAUSENER M, *Interview de Renaud Nadjahi*, Officines Avenir, n°7, mars 2014.
- ¹³² Décret n° 2010-585 du 2 juin 2010 relatif aux unions régionales de professionnels de santé paru JORF n°0126 du 3 juin 2010.

- ¹³³ *Le développement professionnel continu (DPC) : une démarche innovante au service des patients*, [réf. du 21 avril 2014] disponible sur www.sante.gouv.fr/le-developpement-professionnel-continu-dpc-une-demarche-innovante-au-service-des-patients.html
- ¹³⁴ FIP, *Rapport mondial 2012 sur les ressources humaines pharmaceutiques* disponible sur www.fip.org
- ¹³⁵ ASSURANCE MALADIE, *Convention : Une nouvelle dynamique pour le pharmacien*.
- ¹³⁶ CPAM des landes, diaporama présenté à la réunion collective pharmaciens du 18 septembre 2012 à Tartas sur la convention pharmaceutique, disponible sur www.cpam40.com/.../il43_reunion_collective_18092012.pdf
- ¹³⁷ ASSURANCE MALADIE, *Convention : les points clés à retenir*.
- ¹³⁸ ASSURANCE MALADIE, *La rémunération des engagements de santé publique : Les principes*. 2012
- ¹³⁹ ULMANN P, *Premier bilan de la nouvelle convention pharmaceutique*, Matinée thématique du CES – 21 mars 2013, Direction de l'Offre de Soins – CNAMTS [réf. du 29 avril 2014] disponible sur [www.ces-asso.org/.../CES_conv%20PH%201%20an%20après_21%2003%202013%20\[Mode%20de%20compatibilité\]_0_0.pdf](http://www.ces-asso.org/.../CES_conv%20PH%201%20an%20après_21%2003%202013%20[Mode%20de%20compatibilité]_0_0.pdf)
- ¹⁴⁰ Point de repère, N° 30 - *Les traitements médicamenteux en grand conditionnement*, 2 septembre 2010 [réf. du 17 mai 2014] disponible sur <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/points-de-repere/n-30-les-traitements-medicamenteux.php>
- ¹⁴¹ DSS/CEPS, *Note sur les modalités de calcul de la marge applicable aux conditionnements trimestriels*, 21 mai 2012
- ¹⁴² <https://www.sesam-vitale.fr/offre/industriel/actualites/actu-2014-04-03.asp>
- ¹⁴³ ASSURANCE MALADIE, *La modernisation des officines : Des avantages pour tous*, 2012.
- ¹⁴⁴ LORIOU M, POUZAUD F, *Rémunération le temps des honoraires*, Pharmacien Manager n°134, février 2014
- ¹⁴⁵ NOEL A, *Evolution de la rémunération : Réorientation inéluctable*, Profession Pharmacien n°94, mars 2014.
- ¹⁴⁶ *Remises générique : le plafond fixé à 40 %*, [Lequotidiendupharmacien.fr](http://www.lequotidiendupharmacien.fr), [réf. du 07 mai 2014] disponible sur <http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2014/05/07/remises-generique-le-plafond-fixe-40-175856>
- ¹⁴⁷ ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS : Communiqué de presse : *L'Ordre national des pharmaciens se réjouit de la conclusion de la convention pharmaceutique d'officine qui confirme le rôle indispensable du pharmacien*, Paris [réf. du 9 décembre 2013] disponible sur www.ordre.pharmacien.fr
- ¹⁴⁸ MOULUN A-G, *Les premiers entretiens pharmaceutiques*, le quotidien du pharmacien, lundi 6 janvier 2014.
- ¹⁴⁹ *Officines Avenir, Suivi des patients sous AVK : un démarrage réussi!* p13
- ¹⁵⁰ Le quotidien du pharmacien n°3037 du lundi 14 octobre 2013.
- ¹⁵¹ VANDENDRIESSCHE M., *Entretiens pharmaceutiques : lancements réussis !*, Pharmacien bien-être & santé, Paris février 2014.
- ¹⁵² USPO, *AVK : plus de 100 000 entretiens réalisés*, Officines Avenir n°7, mars 2014.
- ¹⁵³ MERCIER A-L, *Interview d'Isabelle ADENOT "L'Europe est très mal comprise"*, Le pharmacien de France n°1236, janvier 2012.
- ¹⁵⁴ HELPER D.D, STRAND L.M, *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care*, Am. J. Pharm; Educ. 53, 1989,75-155.
- ¹⁵⁵ OMS, *Elargir la pratique pharmaceutique : Recentrer les soins sur les patients*, Département Politique et Normes pharmaceutiques, Genève, 2006
- ¹⁵⁶ VAN DEN BRINKA H, NANTHINI HARIDASS I, SIRANYANC V, *The development and implementation of pharmaceutical care across borders*, Annales Pharmaceutiques Françaises (2012) 70, 82—87
- ¹⁵⁷ VILLENEUVE J, *Report de l'entrée en vigueur de la loi 41*, Ordre des pharmaciens du Québec, Montréal, 29 août 2013, <http://www.opq.org/fr-CA/presse/communiques-de-presse/communiques-2013/2013-08-29-report-de-l-entree-en-vigueur-de-la-loi-41/>
- ¹⁵⁸ ORDRE DES PHARMACIENS DU QUEBEC, *Nouvelles activités des pharmaciens*, [réf. du 8 mai 2014] disponible sur www.opq.org/fr-CA/grand-public/nouvelles-activites-des-pharmaciens/des-outils-pour-comprendre/
- ¹⁵⁹ SIRANYAN V, LOCHER F, *L'évolution de l'acte pharmaceutique : Enjeux et perspectives*.
- ¹⁶⁰ MAILLARD R, *Médicaments : nouveaux pouvoirs pour les pharmaciens*, [réf. du 28 avril 2014] disponible sur www.protegez-vous.ca/sante-et-alimentation/medicaments-nouveaux-pouvoirs-pour-les-pharmaciens.html
- ¹⁶¹ *Projet de loi 41 : Les pharmaciens a bout de patience*, [réf. du 8 mai 2014] disponible sur <http://www.lapresse.ca/le-soleil/actualites/sante/201401/04/01-4725666-projet-de-loi-41-les-pharmaciens-a-bout-de-patience.php>
- ¹⁶² DURAND DE BOUSINGEN D, *Les pharmaciens allemands peinent à dessiner leur avenir*, Le quotidien du pharmacien n°3032, jeudi 26 septembre 2013.

-
- ¹⁶³ GIDMAN W, *Exploring the impact of evolving health policy on independent pharmacy ownership in England*, Pharm World Sci. 2010 Aug;32(4):488-95.
- ¹⁶⁴ PSNC, BMA, *NHS employers, Guidance for the implementation of repeat prescription*, janvier 2009.
- ¹⁶⁵ DEPARTMENT OF HEALTH, *Improning patient's access to medicine. A guide to implementing nurse and pharmacist independent prescribing within the NHS in England*, avril 2006
- ¹⁶⁶ DEPARTMENT OF HEALTH, *Pharmacy in England. Building on strengths de livering the future*, avril 2008.
- ¹⁶⁷ CLAUSENER M, *Les entretiens pharmaceutiques sur le terrain*, Officines Avenir n°7, mars 2014
- ¹⁶⁸ CNAMTS/Direction déléguée à la gestion et l'organisation des soins (DDGOS), Note méthodologique relative à l'utilisation du téléservice mis en place pour le suivi du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous AVK, mai 2013.
- ¹⁶⁹ CNAMTS/Direction déléguée à la gestion et l'organisation des soins (DDGOS), Note méthodologique relative à l'utilisation du téléservice mis en place pour le suivi du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous AVK, mai 2013.
- ¹⁷⁰ Déclaration de la FIP définissant les normes professionnelles – Le développement professionnel continu. La Haye, Pays-Bas : Fédération Internationale Pharmaceutique, 2002. Disponible sur <http://www.fip.org>.
- ¹⁷¹ SANDOZ, *La Process Com® Pharmaciens-Patients, Comment mieux se comprendre ?*, Connexion Santé, 2012.
- ¹⁷² COLIN F : *L'officine sous le regard des Français*, Pharmacien Manager n°126 du 03/04/2013 [réf. du 12 janvier 2014] disponible sur www.wk-pharma.fr
- ¹⁷³ MOULUN A-G, *Aménager un espace de confidentialité*, Le quotidien du pharmacien, n°3010 du lundi 27 mai 2013 p24.
- ¹⁷⁴ ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, *Recommandations pour l'aménagement des locaux de l'officine*, Conseil central des pharmaciens titulaires d'officine, Février 2013.
- ¹⁷⁵ MOULUN AG, *Les premiers entretiens pharmaceutiques*, Le quotidien du pharmacien n°3057 du lundi 6 janvier p17.
- ¹⁷⁶ ORDRE DES PHARMACIENS : *Le suivi des patients sous antivitamine K*, le journal de l'ordre des pharmaciens, rubriques actualités du 21 janvier 2013.

RESUME : Nouvelle mission émanant de la loi HPST, les entretiens pharmaceutiques imposent au pharmacien une nouvelle organisation matérielle et humaine au sein de son officine et une approche différente de la relation patient-pharmacien. La première application de ce tournant pour la profession, au travers du suivi et de l'accompagnement des patients traités par anticoagulants AVK, constitue un défi important à relever pour le pharmacien en tant qu'acteur et éducateur de santé. En effet même si l'efficacité des AVK n'est plus à démontrer, cette classe médicamenteuse demeure par sa faible marge thérapeutique d'un maniement complexe et son impact en termes d'iatrogénie reste une problématique pour les instances de santé.

Supporting and monitoring of the AVK anticoagulant patient: Organization of a pharmaceutical care.

ABSTRACT: From the new mission released by the HPST law, the pharmaceutical relations impose the chemist's a new structure whether on resources or materials as well as a different approach interacting with the patient. Then tracking and supporting the AVK anticoagulant treatment, this first application to achieve a turn in the professional service is definitely a challenge for the chemist as an actor of the public health. Meanwhile the AVK cure is no more to demonstrate, this medicinal class is problematic for the Health institutions due to its low therapeutic margin of a complex manipulation and its impact on unexpected medicinal diseases.

DISCIPLINE administrative : Droit Pharmaceutique et Economie de la Santé.

MOTS-CLES : Pharmacie officine, entretiens pharmaceutiques, anticoagulants antivitaminés K, loi HPST, convention nationale pharmaceutique.

**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
35 CHEMIN DES MARAICHERS
31400 TOULOUSE**

Directeur de thèse : Pr TABOULET Florence