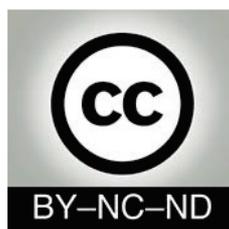




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°11

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 11 février 2020 par

M. BOUTIN Hugo

Né le 12 Août 1994

A Firminy

Les dispositifs d'autosurveillance de l'International Normalized Ratio (INR) des patients ayant une valve mécanique cardiaque traités par AntiVitamine K (AVK) : réalisation d'une enquête auprès des pharmaciens d'officine.

JURY

Mme VINCIGUERRA Christine, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Mme JANOLY-DUMENIL Audrey, MCU-PH

Mme GANDON Florence, pharmacien assistant spécialiste

Mme CHAMOULARD Valérie, Praticien Hospitalier

Mme CHOMETTE Marie-Hélène, Docteur en pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Jean François MORNEX
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

- Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
- Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- Madame Anne DENUZIERE (MCU)
- Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
- Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
- Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

- Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
- Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
- Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
- Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
- Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
- Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
- Madame Ghania HAMDJ-DEGOBERT (MCU-HDR)
- Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
- Madame Giovanna LOLLO (MCU)
- Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
- Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
- Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

- Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
- Madame Laurence HEINRICH (MCU)
- Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
- Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
- Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

- Madame Valérie SIRANYAN (PR)
- Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

- Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
- Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

- Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

- Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
- Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
 Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
 Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
 Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
 Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
 Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
 Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

 Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
 Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
 Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)
 Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)
 Madame Christelle MARMINON (MCU)
 Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
 Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
 Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
 Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
 Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
 Monsieur François HALLE (MCU)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
 Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
 Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
 Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
 Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
 Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
 Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
 Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
 Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
 Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
 Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**
 - Monsieur Christian BARRES (PR)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 - Monsieur Michel TOD (PU-PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 - Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 - Monsieur Philippe LAWTON (PR)
 - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)
 - Madame Camille LOURS (AHU)

Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur David GONCALVES (AHU)
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)

Madame Nadjet LEBSIR (ATER)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury :

A ma Présidente de jury,

Madame le professeur VINCIGUERRA Christine,

Merci à vous de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de m'avoir transmis vos enseignements tout au long de mes années universitaires.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A ma Directrice de thèse,

Madame le Docteur JANOLY-DUMENIL Audrey,

Je vous suis infiniment reconnaissant pour m'avoir guidé avec patience dans ce travail. Vos conseils et nombreuses relectures m'ont été d'une aide précieuse.
Veuillez trouver ici, mes plus sincères remerciement.

A mon jury,

Madame le Docteur GANDON Florence,

Je vous suis très reconnaissant pour m'avoir aidé au début de ce travail. Je suis très honoré que vous ayez accepté de faire partie de mon jury.
Veuillez trouver ici, mes plus sincères remerciement.

Madame le Docteur CHAMOULARD Valérie,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury.
Veuillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements.

Madame le Docteur ENGEL-CHOMETTE Marie-Hélène

Je suis votre débiteur pour les enseignements et conseils que vous m'avez procurés. Je vous suis très reconnaissant de m'avoir permis de m'épanouir dans mon travail. Je suis très heureux que vous fassiez partie de mon jury de thèse.

Aux équipes officinales :

La pharmacie Valette, La Pharmacie Humbert, La pharmacie du centre, La pharmacie Chomette, La pharmacie Robespierre

Un grand merci à chacune des équipes officinales pour m'avoir accueilli de mes années de collège jusqu'à mes années universitaires. Je leur suis reconnaissant de tout ce qu'ils m'ont transmis et enseigné.

A ma famille :

Mes parents,

Merci à tous les deux d'avoir fait de moi la personne que je suis. Vous m'avez tant appris, enseigné, fait découvrir et soigné. Comme dirais maman : « *Va, vis et deviens !* » Merci !

Mes grands-parents,

Je chéris les souvenirs passés avec vous et ceux qui sont à venir. Merci de votre soutien indéfectible.

Ma compagne

Je te remercie de m'avoir porté si haut, d'avoir pu bénéficier de ton soutien si souvent. Je me réjouis de nos projets à deux. Je t'aime.

Merci à l'ensemble de ma famille et de ma belle-famille pour leur soutien et leur encouragement.

A la mémoire également de nos parents et de mes amis disparus.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	8
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	15
PARTIE 1 : AUTOMESURE DE L'INR DES PATIENTS AYANTS UNE VALVE MECANIQUE CARDIAQUE	16
1-1 LA PHYSIOLOGIE VALVULAIRE CARDIAQUE	17
1-1-1 La valve aortique.....	18
1-1-2 La valve mitrale.....	18
1-1-3 La valve tricuspide.....	18
1-1-4 La valve pulmonaire	19
1-2 LES VALVULOPATHIES CARDIAQUES.....	19
1-2-1 Sténose aortique	19
1-2-2 Insuffisance aortique.....	21
1-2-3 Rétrécissement mitral	22
1-2-4 L'insuffisance mitrale	23
1-2-5 L'insuffisance tricuspidiennne	23
1-2-6 La sténose tricuspidiennne.....	24
1-2-7 Les prothèses valvulaires.....	24
1-3 PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE	26
1-3-1 Hémostase primaire	26
1-3-2 La coagulation.....	27
1-3-3 La fibrinolyse	31
1-4 TRAITEMENT DES PATIENTS AYANT UNE VALVE MECANIQUE CARDIAQUE.....	32
1-4-1 Les Antivitamines K	32
1-4-2 Surveillance du traitement : l'INR	36
1-4-3 Ajustement du traitement Antivitamine K	37
1-4-4 Facteurs pouvant modifier l'INR.....	38
1-5 L'AUTOMESURE DE L'INR	39
1-5-1 Les coagulomètres portatifs.....	39
1-5-2 Comparaison de l'automesure à la méthode de référence	41
1-5-3 Parcours de délivrance : l'éducation thérapeutique.....	43
1-5-4 Modalités pratiques d'utilisation du Coagucheck® INRange	45
1-6 ENCADRER LA DELIVRANCE DE CES DISPOSITIFS PAR LA QUALITE	48
1-6-1 Pourquoi mettre en place une démarche qualité ?.....	48
1-6-2 Les principes de la démarche qualité	49
1-6-3 La procédure : outil de la démarche qualité.....	50
PARTIE 2 : ETUDE DE L'ETAT DES CONNAISSANCES ET DES MODALITES DE DISPENSATION DES DISPOSITIFS D'AUTOMESURE DE L'INR, AVEC EN PERSPECTIVE LA PRODUCTION DE DOCUMENTS QUALITE	52
2-1 CONTEXTE	53
2-2 OBJECTIF.....	53
2-3 MATERIEL ET METHODE	54
2-3-1 Schéma de l'étude.....	54
2-3-2 Elaboration et validation du questionnaire de l'enquête	54
2-3-3 Modalités de diffusion.....	56
2-3-4 Analyse des données	58
2-3-5 Résultats attendus	58
2-4 RESULTATS	58
2-4-1 Données démographiques	58

2-4-2 Etats des connaissances.....	60
2-4-3 Démarche qualité liée à la dispensation de ce dispositif.....	61
2-5 DISCUSSION.....	62
2-5-1 Données démographiques	62
2-5-2 Etat des connaissances	63
2-5-3 Démarche qualité liée à la dispensation de ce dispositif.....	64
2-5-4 Limites du questionnaire	64
2-6 ELABORATION D'UNE DEMARCHE QUALITE	65
2-6-1 Procédure de dispensation du Coagucheck® INRange	65
2-6-2 Remis patient pour l'automesure de l'INR	66
2.7 CONCLUSION DE L'ETUDE.....	66
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE.....	69
ANNEXE.....	76
Annexe 1 : Photos des dispositifs d'automesures commercialisés. (86)	76
Annexe 2 : Exemple de procédure	77
Annexe 3 : Procédure de dispensation du COAGUCHECK INRANGE chez les patients ayants une valve mécanique cardiaque.	79
Annexe 4 : Remis patient.....	86

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : INDICATION DU REMPLACEMENT VALVULAIRE DANS LE RETRECISSEMENT AORTIQUE.	21
TABLEAU 2 : INDICATION DE LA CHIRURGIE DANS L'INSUFFISANCE AORTIQUE(10).....	22
TABLEAU 3 : COMPARAISON DES PROTHESES MECANIQUES ET BIOPROTHESES(17)	25
TABLEAU 4 : CIBLE DE L'INR POUR LES PATIENTS AYANT UNE VALVE MECANIQUE(10)	25
TABLEAU 5 : LES FACTEURS COAGULANTS(20)	27
TABLEAU 6 : TEMPS DE DEMI-VIE DES FACTEURS VITAMINE K DEPENDANTS(26).....	33
TABLEAU 7 : PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES AVK(25,29,30).....	35
TABLEAU 8 : DEMI-VIE ET DELAI D'EQUILIBRE DES AVK COMMERCIALISE EN FRANCE(25,29,30)	35
TABLEAU 9 : RECOMMANDATIONS CORRECTRICES SUIVANT L'INR CIBLE(34)	38
TABLEAU 10 : LES DISPOSITIFS D'AUTOMESURE DISPONIBLE SUR LE MARCHE AVEC EN VERT CEUX PRIS EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE(37)	40
TABLEAU 11 : ETUDE DE LA LITTERATURE AFIN D'APPRECIER LA FIABILITE RELATIVE A CES DISPOSITIFS D'AUTOMESURE DE L'INR.....	42
TABLEAU 12 : DESCRIPTION DES APPAREILS COAGUCHECK® INRANGE NECESSAIRE A LA REALISATION D'UN TEST D'AUTOMESURE DE L'INR	45

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : COUPE LONGITUDINALE DU CŒUR ET SURLIGNEMENT DES VALVES CARDIAQUES	17
FIGURE 2 : CASCADE DE REACTIONS ENZYMATIQUES INITIALE LORS DE LA COAGULATION(21)	29
FIGURE 3 : RETROACTION DE LA THROMBINE (FLECHE ROUGE) SUR LES CO-FACTEURS ENTRAINANT SON AMPLIFICATION(21)	30
FIGURE 4 : SCHEMA REPRESENTANT LA FIBRINOFORMATION(21)	31
FIGURE 5 : MODE D’ACTION DES AVK(26)	33
FIGURE 6 : ILLUSTRATION DE LA REALISATION D’UN TEST AVEC LE COAGUCHECK® XS(61)	46
FIGURE 7 : ARBRE DECISIONNELLE DES CONDUITES A TENIR EN CAS DE DISCORDANCE DE L’INR LABORATOIRE (INR LABO) ET L’INR DU COAGUCHECK® (INR CC)(62)	48
FIGURE 8 : ILLUSTRATION GENERALE DES PROCESSUS DE L’OFFICINE(69)	49
FIGURE 8 : LOCALISATION GEOGRAPHIQUE DES OFFICINES REpondantes	59
FIGURE 9 : FREQUENCE DES PRESCRIPTIONS D’ANTICOAGULANT ORAUX DES HOPITAUX DE CARDIOLOGIE, CAC, SSR, CRCV.....	60
FIGURE 10 : HISTOGRAMME REPRESENTANT LE NOMBRE DE REponses (EN %) A LA QUESTION : SUR UNE ECHELLE DE 0 A 5 COMMENT NOTERIEZ-VOUS VOTRE NIVEAU DE CONNAISSANCES SUR CES DISPOSITIFS ? .	60
FIGURE 11 : GRAPHIQUE DETAILLANT LE NOMBRE D’INDICATION REMBOURSE CONNUE PAR LES PHARMACIENS INTERROGES ; DANS LE QUESTIONNAIRE IL Y A 4 REponses JUSTES.	61

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVK : Antivitamine K

CAC : Clinique des Anticoagulants

CNEDiMETS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

CRCV : Centre de Rééducation CardioVasculaire

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FT : Facteur Tissulaire

HAS : Haute Autorité de Santé

INR : International Normalized Ratio

ISI : Indice de Sensibilité International

SSR : Soins de Suites et de Réadaptation

TROD : test rapide d'orientation diagnostic

TQ : Temps de Quick

INTRODUCTION

Le développement des technologies a permis la miniaturisation et la portabilité des dispositifs de mesure de constantes biologiques. Les patients peuvent ainsi surveiller les valeurs biologiques critiques liées à leurs maladies. Ils ont à disposition des glucomètres, des tensiomètres, balances connectées, oxymètres connectés...

Les patients traités par Antivitamine K (AVK) sont exposés à un fort risque iatrogène du fait des propriétés fortement hémorragiques de ces traitements et de leur marge thérapeutique étroite. Le suivi biologique est très important pour monitorer ces médicaments. Il est réalisé classiquement un INR (International Normalized Ratio) qui mesure le degré de coagulabilité du sang. Cette analyse est réalisée en laboratoire après un prélèvement sanguin veineux.

Or, il est possible de se procurer en France un dispositif d'autocontrôle depuis juillet 2008. Ces coagulomètres permettent aux patients de réaliser et d'obtenir facilement une mesure de leur INR. Certaines études ont montré que l'autocontrôle a permis de réduire les risques iatrogènes hémorragiques et thromboemboliques. Ainsi, depuis 2008 ces dispositifs sont remboursés chez les enfants traités au long cours par AVK. Ils sont également remboursés depuis août 2017 pour les adultes porteurs de valves mécaniques cardiaques traités par AVK.

Dans le souci de toujours sécuriser les pratiques de dispensation à l'officine, ce travail a pour but d'analyser les connaissances et pratiques des pharmaciens d'officine de ces coagulomètres, et de proposer dans un second temps des outils qualité pour améliorer les pratiques.

De ce fait, dans une première partie nous commencerons par une partie théorique sur l'automesure de l'INR des patients porteurs d'une valve mécanique cardiaque.

Dans une seconde partie nous verrons l'état des connaissances et des modalités de dispensation des dispositifs d'automesures de l'INR auprès des pharmaciens d'officines par une enquête des pratiques, avec en perspective la production de documents qualifiés.

PARTIE 1 : Automesure de l'INR des patients ayants une valve mécanique cardiaque

1-1 La physiologie valvulaire cardiaque

Le cœur est l'organe majeur du système cardiovasculaire. Il assure la circulation sanguine dans l'organisme. C'est un organe creux constitué de deux moitiés, droite et gauche, séparées par une cloison musculaire. Chaque moitié est divisé en deux, la partie supérieure est appelée oreillette et la partie inférieure ventricule. Ces deux oreillettes et deux ventricules constituent les quatre chambres cardiaques(1).

Le sang circule dans l'organisme dans un sens unique. Le sang veineux passe dans l'oreillette droite puis le ventricule droit. Le sang oxygéné passe dans l'oreillette gauche et enfin le ventricule gauche. Afin de permettre cette circulation dans un sens unique les valves cardiaques sont essentielles.

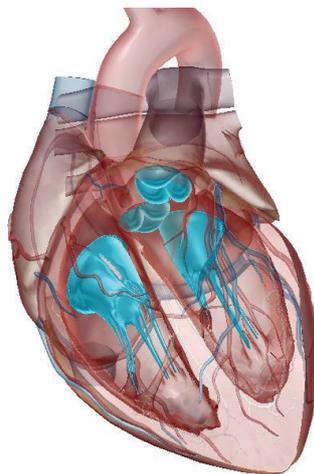


Figure 1 : Coupe longitudinale du cœur et surlignement des valves cardiaques

Le muscle cardiaque est composé de quatre valves. La valve mitrale et la valve tricuspide qui sont des valves auriculo-ventriculaires. Elles sont appelées ainsi car elles se trouvent entre leurs oreillettes et ventricules respectifs. La valve tricuspide régule le flux sanguin de l'oreillette droite vers le ventricule droit. La valve mitrale est responsable de l'afflux sanguin de l'oreillette gauche vers le ventricule gauche. On trouve également la valve aortique et la valve pulmonaire. La valve aortique est la cloison qui sépare le ventricule gauche de l'aorte. Enfin, La valve pulmonaire sépare le ventricule droit du tronc pulmonaire(1).

1-1-1 La valve aortique

La valve aortique régule et prend en charge la circulation à sens unique du sang provenant du ventricule gauche allant vers l'aorte. L'ouverture et la fermeture de la valve aortique se fait grâce à la variation de pression sanguine. La valve aortique se situe au niveau de l'orifice entre le ventricule gauche du cœur et l'aorte. Cette valve est tricuspide. Elle est formée de trois cuspidés (replis membraneux) en formes de demi-lunes. Les cuspidés de la valve aortique sont plus épaisses et plus résistantes que les cuspidés de la valve pulmonaire. Lors de la systole ventriculaire, la valve aortique s'ouvre et le sang part dans l'aorte. Lorsque la systole cesse la pression dans l'aorte est plus forte que dans le ventricule gauche, la valve se referme. En se refermant, elle empêche le sang de revenir en arrière(1).

1-1-2 La valve mitrale

La valve mitrale est une des deux valves auriculo-ventriculaires. Elle régule le sang s'acheminant de l'oreillette gauche jusqu'au ventricule gauche. La valve mitrale est la seule à être composée de deux cuspidés. Elle comprend deux cuspidés triangulaires. Les cuspidés de la valve sont reliées aux cordages tendineux qui sont fixés dans le ventricule gauche. Lorsque l'oreillette gauche se contracte, la valve mitrale s'ouvre et le sang va vers le ventricule gauche. L'oreillette gauche étant vide et la pression plus importante dans le ventricule gauche cela referme la valve mitrale(1).

1-1-3 La valve tricuspide

La valve tricuspide est l'autre valve auriculo-ventriculaire. Elle achemine le sang de l'oreillette droite au ventricule droit. Comme les autres valves elle empêche le retour de sang en arrière et assure la circulation du sang dans un seul sens. Elle est composée de trois cuspidés triangulaires. Les cuspidés sont reliées à des cordages tendineux, qui se fixe dans le ventricule droit. La contraction auriculaire (augmentation de pression dans l'oreillette droite) fait passer le sang dans le ventricule droit. Lorsque le ventricule droit se contracte, la valve tricuspide se ferme (la pression étant faible dans l'oreillette droite vide). Les muscles papillaires se contractent et tirent sur les cordages tendineux pour empêcher l'inversion des cuspidés de la valve(1).

1-1-4 La valve pulmonaire

Cette valve cardiaque contrôle l'afflux sanguin du ventricule droit vers le tronc pulmonaire. La valve pulmonaire transporte le sang désoxygéné qui est revenu au cœur vers les poumons. C'est une valve tricuspide. Elle est composée de trois cuspidés semi-lunaires. Les cuspidés de la valve pulmonaire sont plus fragiles que ceux de la valve aortique mais sont renforcés par des fibres tendineuses. La pression lors de la contraction du ventricule droit va ouvrir la valve pulmonaire. A la fin de la systole, la pression est plus importante dans le tronc pulmonaire et referme la valve(1).

1-2 Les valvulopathies cardiaques

Le terme valvulopathie cardiaque regroupe les maladies, dysfonctionnements, liées aux valves cardiaques. On peut identifier deux types distincts de valvulopathies d'une part les rétrécissements valvulaires (ou sténose) d'autre part les fuites (ou insuffisance). La sténose correspond à une ouverture insuffisante de la valve, freinant ainsi le passage du sang. L'insuffisance valvulaire se caractérise par une mauvaise fermeture de la valve et résultant en un retour de sang en arrière(2).

Une même valve peut être atteinte de ces deux affections en même temps.

L'évolution des causes des valvulopathies acquises dans les pays occidentaux se caractérise par la diminution progressive de la fréquence des valvulopathies rhumatismales et l'augmentation de la fréquence des causes dystrophiques et dégénératives, alors que la fréquence des autres causes (infectieuses et inflammatoires) a peu évolué(3,4).

Le rétrécissement aortique et l'insuffisance mitrale sont les valvulopathies les plus fréquentes. L'insuffisance aortique ainsi que la sténose mitrale sont devenues plus rare(5). La prévalence du rétrécissement aortique augmente rapidement avec l'âge après 70 ans, le nombre de cas risque d'augmenter à cause du vieillissement croissant de la population(6).

1-2-1 Sténose aortique

Le rétrécissement aortique orificiel est la valvulopathie la plus fréquente, surtout à partir de l'âge de 70 ans. Cette pathologie peut être asymptomatique. La sténose aortique devient symptomatique généralement lorsque l'ouverture de l'orifice valvulaire ne peut se

faire à plus de 50 % de sa valeur normale(7).

La sténose aortique est dans la majorité des cas une affection acquise, qui peut avoir deux origines. Elle est soit d'origine dégénérative chez le sujet âgé ou bien une complication tardive d'une endocardite rhumatismale. Elle est rarement d'origine congénitale(7).

L'évaluation de la sévérité du rétrécissement aortique repose majoritairement sur un examen d'échographie-Doppler transthoracique. Un rétrécissement aortique est dit serré si la surface de l'orifice est inférieure à 1 cm², il est considéré comme modéré si la surface est comprise entre 1 et 1,5 cm²(8).

Le traitement de la sténose aortique a essentiellement pour but de traiter les symptômes (dyspnée d'effort, angor, lipothymie et syncope) et la mort subite. En fonction de la sévérité du rétrécissement aortique le risque de mort subite peut varier de 0,4 % à 4 %(9). Le traitement de la sténose aortique est chirurgical. Un remplacement valvulaire peut être réalisé ou bien une valve aortique artificielle est implantée par voie percutanée. Le caractère symptomatique ou non de la sténose, le degré de sévérité, l'âge et les comorbidités sont les critères de décision afin d'estimer s'il faut remplacer la valve(8). Les indications du remplacement valvulaire dans le rétrécissement aortique sont résumées dans le **tableau 1**.

Rétrécissement aortique serré symptomatique

Rétrécissement aortique serré ou modéré et chirurgie de l'aorte thoracique ascendante, d'une autre valve pontage aortocoronarien

Rétrécissement aortique asymptomatique serré et FEVG inférieure à 50 %, sauf si elle est due à une autre cause

Rétrécissement aortique asymptomatique serré et chute de la pression artérielle au-dessous de la pression artérielle initiale lors de l'épreuve d'effort

Rétrécissement aortique calcifié serré et progression de la vitesse maximale transaortique de plus de 0,3 m/s par an

Rétrécissement aortique avec gradient moyen inférieur à 40 mmHg et dysfonctionnement ventriculaire gauche avec réserve contractile sous dobutamine

Tableau 1 : indication du remplacement valvulaire dans le rétrécissement aortique. (Recommandations de classe I et de IIA de la société européenne de cardiologie.(10–14) FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche)

1-2-2 Insuffisance aortique

L'insuffisance aortique représente un manque d'étanchéité des valvules composant la valve aortique. Cette valvulopathie est difficile à détecter car elle peut rester longtemps asymptomatique(7).

Les causes de l'insuffisance aortique se sont modifiées au fil des trente dernières années. Ces modifications sont dues à la quasi-disparition de la syphilis et l'augmentation des causes dystrophiques. Parmi les insuffisances aortiques, 50% sont d'origine dégénérative, 15% d'origine rhumatismale et le reste est imputable à d'autres causes plus rares(15).

La fuite de sang fait apparaître plus ou moins précocement les symptômes suivants : dyspnée d'abord à l'effort puis au repos, angor d'effort ou de repos, syncopes, lipothymies, palpitations.

La régurgitation aortique occasionne un changement dans les bruits cardiaques car la

valve ne se ferme pas comme il faut. De ce fait, l'auscultation cardiaque permet de déceler une insuffisance aortique en mettant en évidence un souffle diastolique de régurgitation entre B1 et B2(7). Comme pour la sténose aortique la sévérité de l'insuffisance aortique sera évaluée essentiellement à l'échographie-Doppler(8).

Le traitement de l'insuffisance aortique est chirurgical. Il n'existe pas de traitements médicamenteux adéquates, bien que les agents vasodilatateurs et inotrope soient utilisés pour soulager les patients avant la chirurgie(10).

Insuffisance aortique sévère

- **Symptomatique**
- **Asymptomatique avec FEVG inférieure ou égale à 50 %**
- **Patients bénéficiant d'un pontage d'une chirurgie de l'aorte ou d'une autre valve**
- **Asymptomatique avec DTDVG > 70 mm ou DTSVG > 50 mm**

Quelle que soit la sévérité de l'insuffisance aortique

- **Diamètre maximal de la racine aortique supérieure ou égale à 45 mm pour les patients avec une maladie de Marfan**
- **Diamètre maximal de la racine aortique supérieure ou égale à 50 mm associés à une bicuspidie aortique**

Tableau 2 : indication de la chirurgie dans l'insuffisance aortique(10)

L'acte chirurgical consistera à remplacer la valve par une prothèse. Dans certains cas, où l'insuffisance aortique est associée à une dilatation de l'aorte initiale, il est possible de réaliser une intervention conservant la valve native (intervention de Yacoub, intervention de David). L'avantage de conserver la valve native est de ne pas nécessiter de traitement anticoagulant(8).

1-2-3 Rétrécissement mitrale

Le rétrécissement mitral est une valvulopathie plus fréquemment observée chez la femme. Son origine est majoritairement rhumatismale.

Les symptômes du rétrécissement mitral peuvent être : une dyspnée d'effort de degrés variables, un œdème aigu pulmonaire, une toux à l'effort, un subœdème pulmonaire, pleurésie, palpitations et enfin une image pulmonaire anormale sur la radiographie(7).

Depuis l'avènement de l'échocardiographie, la détection de rétrécissement mitral et l'évaluation de sa sévérité est devenue simple. Le rétrécissement est dit serré si la surface de l'orifice mitral est inférieure à 1,5 cm²(8).

Le rétrécissement mitral entraîne un risque embolique qui peut être plus important si le patient souffre en plus de fibrillation auriculaire. De ce fait, un traitement anticoagulant est indiqué. L'INR cible varie de 2 à 3 ou de 2,5 à 3,5(10).

Le traitement de la sténose mitrale est chirurgical. Il existe deux techniques, le remplacement valvulaire ou la valvuloplastie transcathédrique. Le remplacement valvulaire mitral est une opération à risque car la mortalité opératoire est de 3 à 10 %, de plus, environ 80 % des patients présentent au moins une complication liée à la prothèse dans les 15 ans qui suivent l'opération(8). Ainsi, sauf contre-indication on préférera réaliser une valvuloplastie transcathédrique.

1-2-4 L'insuffisance mitrale

L'insuffisance mitrale est la seconde valvulopathie la plus fréquente en Europe(15).

L'insuffisance mitrale peut-être primitive c'est-à-dire qu'elle est liée à des lésions de la valve. Elle peut être également secondaire à une atteinte du ventricule gauche qui provoque une dilatation de l'anneau mitral, une tension des cordages empêchant la bonne coaptation des valvules(8).

Comme pour les autres valvulopathies la sévérité de l'affection est identifiée à l'échographie Doppler.

Il existe plusieurs méthodes chirurgicales pour corriger la fuite de la valve. On peut procéder à un remplacement valvulaire par une prothèse ou bien la plastie mitrale. Le pronostic de la plastie mitrale est bien meilleur du coup c'est la méthode à privilégier. Le remplacement valvulaire, et surtout par prothèse mécanique, est à éviter à cause des risques supplémentaires et du traitement anticoagulant au long cours.

1-2-5 L'insuffisance tricuspидienne

L'insuffisance tricuspидienne est assez rare avec la sténose tricuspидienne. Elle peut être longtemps supportée de manière asymptomatique(10).

Elle est le plus souvent révélée grâce à l'échocardiographie.

Le traitement chirurgical ne sera effectué qu'après avoir vérifié la persistance de l'insuffisance tricuspide sévère après correction d'une surcharge hydrosodée éventuelle(8). La surcharge hydrosodée est traitée par des diurétiques.

1-2-6 La sténose tricuspide

La sténose tricuspide est très rarement observée dans les pays développés. Elle est d'origine rhumatismale dans la majorité des cas(10).

Elle est difficilement décelable car elle est souvent associée à une ou plusieurs autres valvulopathies rendant difficile sa détection.

Le traitement est chirurgical. On préfère utiliser les bioprothèses pour ce remplacement valvulaire car le risque de thrombose est moins important et leurs durabilités est satisfaisante(10).

1-2-7 Les prothèses valvulaires

Pour le remplacement valvulaire il existe deux types de prothèses. Les prothèses mécaniques et les bioprothèses. Les bioprothèses regroupent les homogreffes, autogreffes pulmonaires et les bioprothèses de porc, bovin et de cheval. Aucune des deux solutions n'est supérieure à l'autre car chacune a ses avantages et ses inconvénients. L'une ou l'autre de ces prothèses permet une survie à long terme similaire(16).

Prothèses mécaniques	Prothèses biologiques
<ul style="list-style-type: none"> • Risque thromboembolique élevé • Excellente durabilité • A favoriser si le patient a moins de 60 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de détérioration <ul style="list-style-type: none"> ○ Risque diminue si le patient a plus de 65 ans • A favoriser si : risque de saignement, >70ans, Femme en âge de procréer, choix du patient
<ul style="list-style-type: none"> • A double clapet (St-jude; CarbeMedics; ATS Medical) • A disque pivotant (Medtronic-Hall; Omnicarbon) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bioprothèse porcine avec montants (Mosaic) • Bioprothèse de péricarde bovin avec montants (Carpentier-Edwards ; Mitroflow) • Bioprthèse sans montants (« stentless ») • Homogreffe : Valve cadavérique • Procédure de Ross : autogreffe de la valve Pulmonaire du patient vers la valve aortique, utilisation d'une valve cadavérique pour la valve pulmonaire • Bioprothèse transcutanée (TAVI) (Edwards-Sapien ; Sapien XT ; Corevalve)

Tableau 3 : Comparaison des prothèses mécaniques et bioprothèses(17)

Les prothèses mécaniques cardiaques ont un risque élevé de thrombose. Il est donc absolument nécessaire d'initier un traitement anticoagulant par warfarine avec ces prothèses. Les prothèses mécaniques disponibles sur le marché n'ont pas la même thrombogénicité. Un traitement par anticoagulants oraux directs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) n'est pas recommandé chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques, car les essais cliniques sont absents pour le moment(10). D'ailleurs, l'agence nationale de sécurité du médicament a publié une lettre pour les professionnels de santé afin de ne pas autoriser la thromboprophylaxie par Xarelto® dans les remplacements valvulaires percutanées(18).

Thrombogénicité	Facteurs de risques du patient ^a	
	Pas de facteurs de risques	Au moins 1 facteur de risque
Faible (Carbomedics, Medtronic Hall, St Jude Medical, ON-X)	2,5	3,0
Moyen (Autres valves à double ailettes)	3,0	3,5
Elevé (Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjork-Shiley et autres valves à disques pivotant)	3,5	4,0

Tableau 4 : Cible de l'INR pour les patients ayant une valve mécanique(10)

^aFacteurs de risques : remplacement mitral ou tricuspide, thrombus antérieur, fibrillation auriculaire, sténose mitrale, FEVG < 35%

1-3 Physiologie de l'hémostase

1-3-1 Hémostase primaire

L'hémostase correspond à l'ensemble des phénomènes observés afin de maintenir la fluidité sanguine, stopper les hémorragies en cas de lésion vasculaire et éviter les saignements spontanés. C'est un processus physiologique en équilibre constant. Les corps étrangers thrombogènes comme les prothèses valvulaires mécaniques peuvent changer cet équilibre et créer un thrombus. On distingue trois étapes dans l'hémostase : hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse(19).

L'hémostase primaire est la première des trois étapes de l'hémostase. Elle a pour but l'obturation de la brèche vasculaire par la formation d'un « thrombus blanc ». Le thrombus blanc correspond à un amas de plaquettes entourées de quelques fibres de fibrine.

La première étape de l'hémostase primaire est une vasoconstriction réflexe et transitoire. Elle permet de réduire le débit sanguin, et favorise l'interaction cellulaire en concentrant les cellules, par perte de l'écoulement laminaire.

La seconde étape résulte d'une adhésion plaquettaire au niveau du sous-endothélium mise à nue par la brèche vasculaire. Cette adhésion est possible par la fixation de la glycoprotéine Ib-IX-V au facteur Willebrand lui-même fixé aux protéines de collagène du sous endothélium. Ce processus déclenche l'activation plaquettaire. Les plaquettes de formes normales discoïdes vont se transformer en plaquettes de formes sphérique recouvertes de fins pseudopodes. La dégranulation des plaquettes va activer à leurs surfaces les récepteurs GPIIb-IIIa. Les récepteurs GPIIb-IIIa ont une forte affinité pour le fibrinogène. Le fibrinogène va se fixer aux récepteurs GPIIb-IIIa grâce à la présence de Ca^{2+} relargué lors de la dégranulation. Il en résulte une agrégation plaquettaire. Enfin, l'activation plaquettaire va également réarranger la structure des phospholipides de la membrane plaquettaire, qui possèdent une structure pro-coagulante par leurs sites pour les facteurs de coagulation(19).

1-3-2 La coagulation

La coagulation a pour but de consolider le thrombus plaquettaire, une fois activé, par un réseau de fibrine insoluble. Cette étape est le résultat d'une cascade de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de coagulation, décrit dans le **tableau 5**. Elle fait également intervenir les structures phospholipidiques pro-coagulantes des plaquettes activées en présence de Ca^{2+} .

Numérotation	Nom du précurseur	Vitamine K-dépendance
I	Fibrinogène	
II	Prothrombine	+
V	Proaccéléline	
VII	Proconvertine	+
VIII	Facteur anti-hémophilique A	
IX	Facteur anti-hémophilique B	+
X	Facteur Stuart	+
XI	PTA : Plasma Thromboplastin Antécédent	
XII	Facteur Hageman	
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine	
	Prékallicroïne (facteur Fletcher) (PK)	
	Kininogène de haut poids moléculaire (facteur Fitzgerald) (KHPM)	

Tableau 5 : Les facteurs coagulants(20)

La coagulation peut se diviser en trois étapes : une étape d'initiation, d'amplification et de fibrinof ormation.

Dans la phase d'initiation, la lésion vasculaire va entraîner une libération du facteur tissulaire (FT). Il va former un complexe avec le facteur VII. Le Facteur VII va s'activer en présence du calcium libéré par les plaquettes. Ce complexe une fois activé va activer le facteur X en facteur Xa. Ces étapes de la cascade de réactions enzymatiques font partie de la voie extrinsèque (ou exogène). La coagulation fait intervenir également une seconde voie, la voie intrinsèque (ou endogène). Elle est déclenchée au contact des structures du sous endothélium chargées négativement. Elle implique une cascade d'activation de plusieurs facteurs. La prékalicréine et le kininogène active le facteur XII en XIIa, activant lui-même le facteur XI en XIa, activant le IX en IXa, qui lui va former le complexe IXa – VIIIa – Ca – PL qui va activer le facteur X en Xa. Les facteurs II, VII, IX et X sont vitamine K dépendants. Ils nécessitent une gamma-carboxylation par la vitamine K pour qu'ils soient activables. Enfin les deux voies de réactions enzymatiques se rejoignent pour déclencher la voie commune. Le facteur Xa, Va activé, le Ca²⁺ et les phospholipides des plaquettes vont former le complexe prothrombinase qui va activer la prothrombine en thrombine. La cascade de la coagulation est résumée dans la **figure 2(21)**.

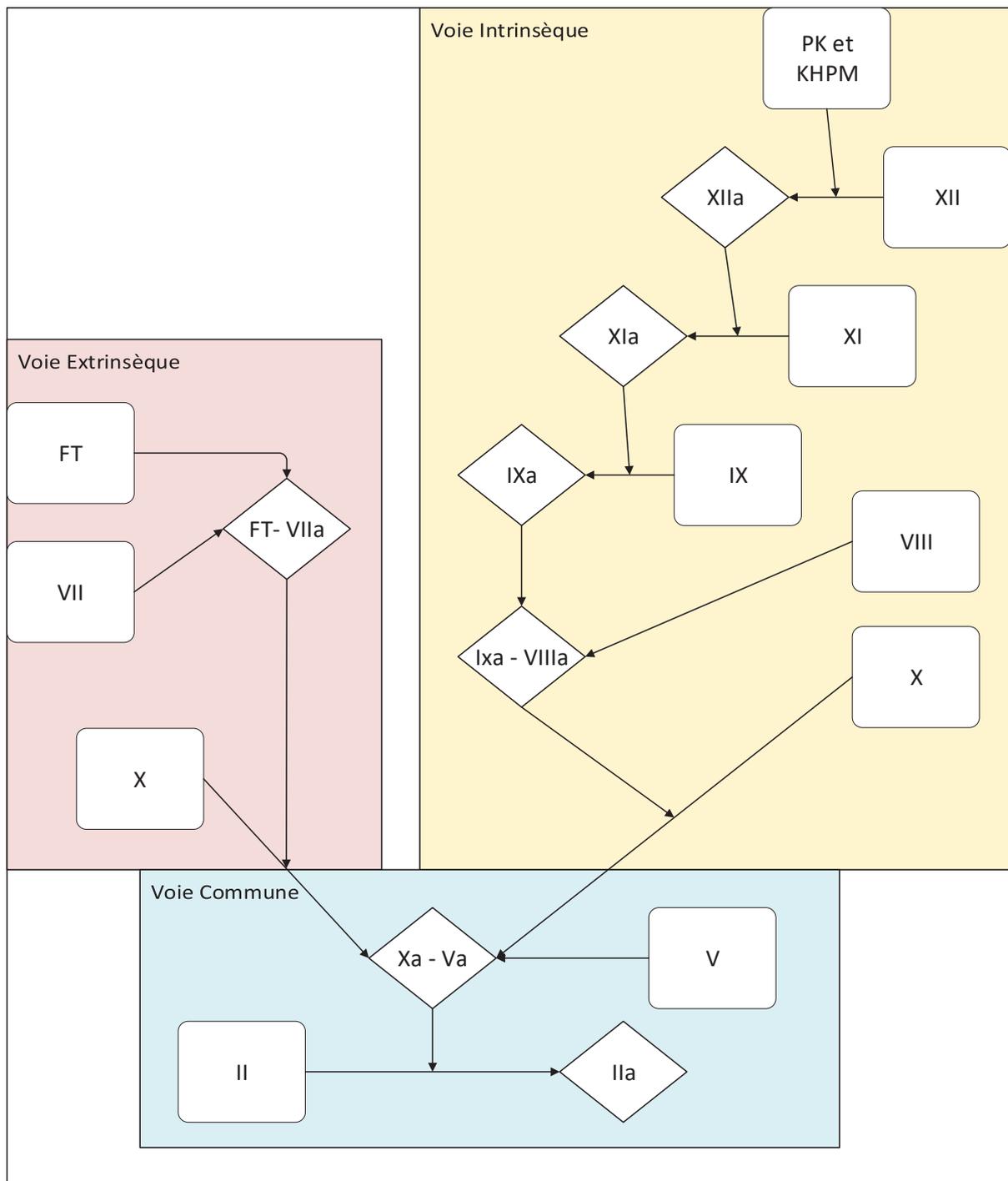


Figure 2 : Cascade de réactions enzymatiques initiale lors de la coagulation(21)

La thrombine est l'enzyme clé de la coagulation. Elle est produite en petite quantité lors de la phase initiale. Dans la phase d'amplification la thrombine est produite en grande quantité. L'augmentation du signal est dû à la formation de thrombine dans la première partie de la réaction. Une fois celle-ci initialement activée elle va activer les co-facteurs V et VIII en Va et VIIIa, le facteur IX par le complexe VIIa – FT, le facteur X par le complexe IXa – VIIIa et les

plaquettes. Il en résulte une boucle de rétroaction, illustré sur la **figure 3**.

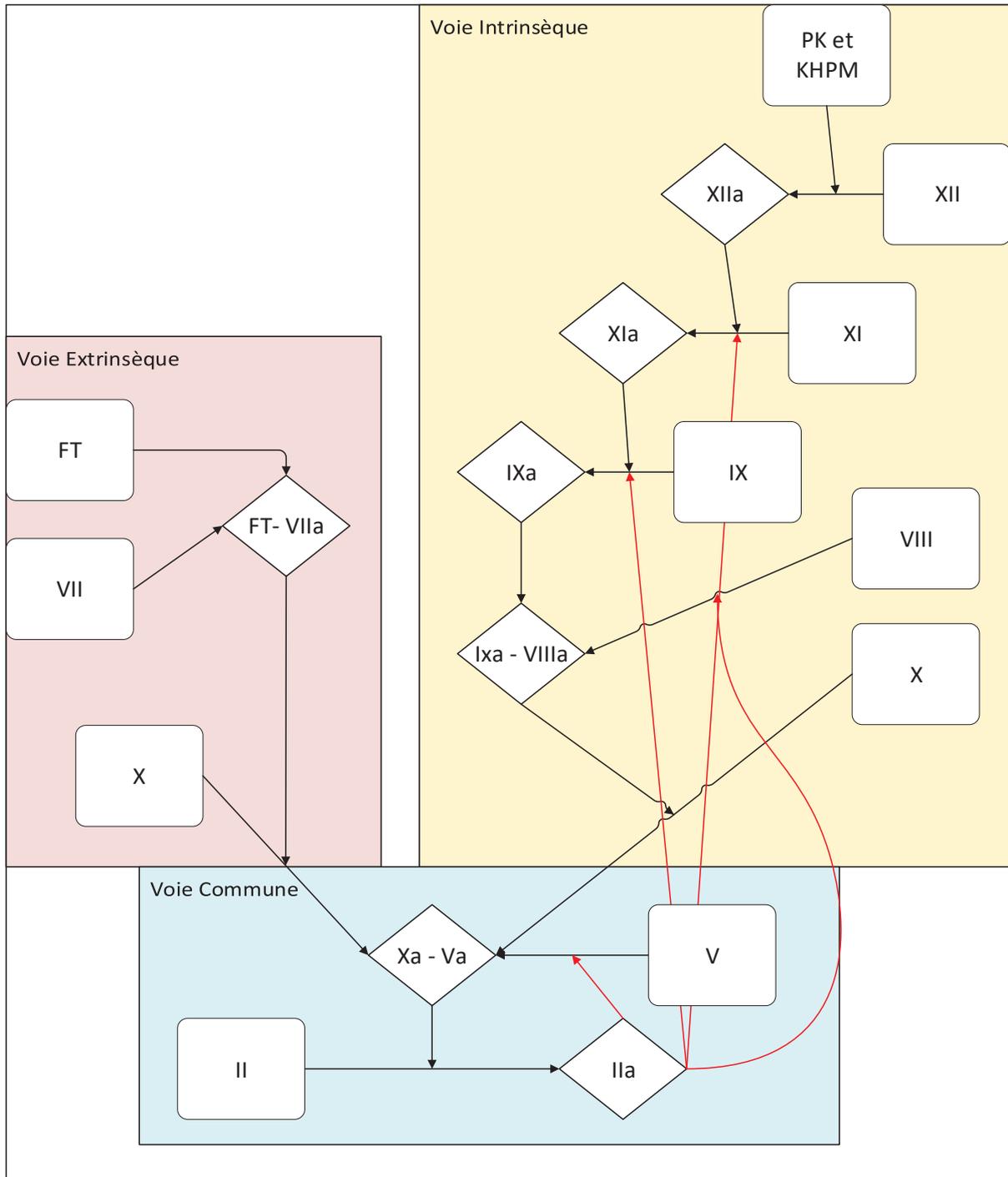


Figure 3 : Rétroaction de la thrombine (flèche rouge) sur les co-facteurs entrainant son amplification(21)

La dernière étape de la coagulation est la fibrinoformation. Le fibrinogène est transformé en un réseau de fibrine insoluble. Cette transformation est possible grâce à la

thrombine. Le fibrinogène est partiellement hydrolysé en monomères de fibrine. La thrombine va activer le facteur XIII en XIIIa. Les monomères de fibrine vont s'agréger puis devenir insolubles à cause de la stabilisation du réseau par le facteur XIII activé. La fibrinoformation est résumée sur la **figure 4**.

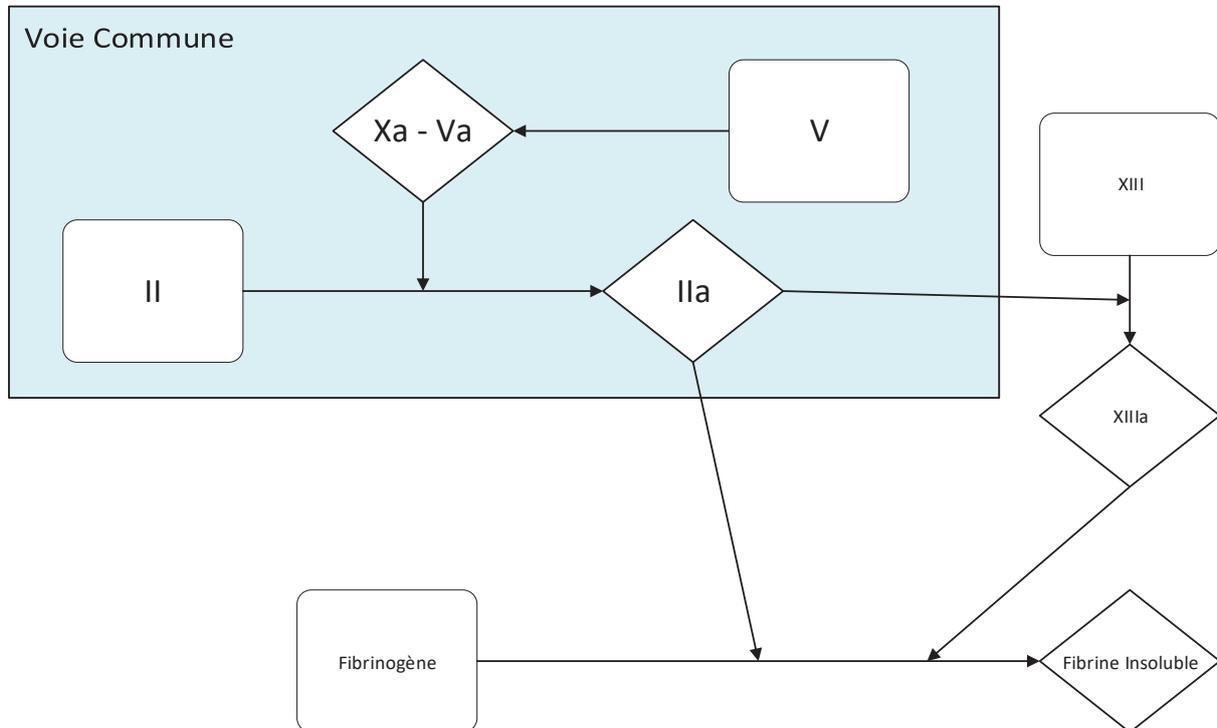


Figure 4 : Schéma représentant la fibrinoformation(21)

Les plaquettes vont se contracter au contact de la fibrine cela va entraîner une augmentation de la solidité du caillot. L'Inhibiteur de la Fibrinolyse Activé par la Thrombine (TAFI) est activé à la suite de la production de thrombine et permet la consolidation du caillot.

1-3-3 La fibrinolyse

La fibrinolyse a pour but d'éliminer le caillot de fibrine. Cette étape est initiée dès le début du phénomène d'hémostase, en même temps que l'hémostase primaire et la coagulation. Cependant, elle est inhibée au début de l'hémostase par le TAFI entre autres. Après l'apparition d'un caillot de fibrine et de thrombine le plasminogène est activé en plasmine. L'activation du plasminogène se fait par deux voies : la voie de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et la voie pro-urokinase (U-PA). Ces deux enzymes sont inhibées respectivement par le PAI-1 et le PAI-2. La plasmine est l'enzyme clé de la fibrinolyse. Elle va

dégrader le caillot de fibrine, le fibrinogène, les facteurs V, VIII, XIIIa et Willebrand. Étant donné son intense activité, cette enzyme est étroitement régulée dans l'organisme. Elle est principalement inhibée par l'alpha 2 antiplasmine qui la neutralise dans la circulation sanguine. Elle va agir au niveau du caillot une fois que les systèmes l'inhibant auront été débordés. Il y a une protéolyse de la fibrine une fois la plasmine fixée sur la fibrine. Les produits de dégradation de la fibrine (PDF et D-Dimères) vont à leur tour exercer une action inhibitrice sur la formation de fibrine et sur l'agrégation plaquettaire(19).

1-4 Traitement des patients ayant une valve mécanique cardiaque

1-4-1 Les Antivitamines K

Les effets de la vitamine K ont été décrits dans les années 30. Elle fut découverte par Carl Peter Henrik Dam et lui donne le nom de vitamine de la coagulation. Dix années plus tard, Link et Campbell isolent le diocoumarol qui possède une analogie structurale avec la vitamine K(22). Ces deux molécules seront les précurseurs à la découverte des AVK.

Les AVK sont des médicaments qui interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. Ils agissent sur deux enzymes inhibant la vitamine K, la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase(23).

La vitamine K réduite est le co-facteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique de l'extrémité NH₂ des précurseurs des facteurs en acide γ -carboxyglutamique(24). Cette gamma carboxylation permet la fixation d'ions calcium aux facteurs ainsi formés, ce qui est indispensable aux quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possédant des résidus γ -carboxyglutamiques, nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions. Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation(25). Le mode d'action est décrit dans la **figure 5**.

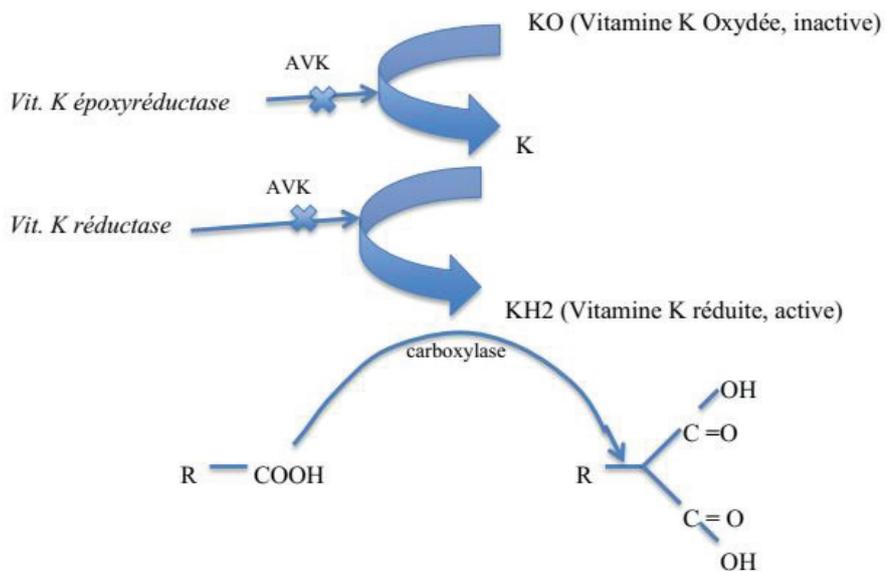


Figure 5 : Mode d'action des AVK(26)

L'effet anticoagulant des AVK dépend donc de la demi-vie des facteurs de la coagulation et des protéines inhibitrices. Les temps de demi-vie des facteurs vitamine K dépendants sont exposés dans le **tableau 6**.

		Demi-vie
Facteurs Procoagulants	II	60 heures
	X	40 heures
	IX	24 heures
	VII	6 heures
Facteurs Anticoagulants	Protéine C	6 heures
	Protéine S	60 heures

Tableau 6 : Temps de demi-vie des facteurs vitamine K dépendants(26)

Les anticoagulants entraînent, tout d'abord, une diminution du facteur VII et de la protéine C comme leurs demi-vies est la plus courte. Il en résulte un état d'hypercoagulabilité transitoire puisque le facteur VII n'intervient que très peu dans la

coagulation et que la diminution de concentration de la protéine C entraîne une diminution du potentiel inhibiteur du plasma sur la coagulation(26). De ce fait, un traitement par AVK est initié sous héparinothérapie. Les héparines sont des médicaments anticoagulants dont le délai d'action est plus rapide. Lors de l'initiation d'un traitement, on ne donne jamais de dose de charge d'AVK pour éviter l'effet d'hypercoagulabilité.

Ensuite, la concentration de facteur IX diminue, puis celle du facteur X et de la prothrombine et enfin la protéine S. C'est la diminution de la prothrombine qui constitue l'effet anticoagulant majeur. Étant donné les temps de demi-vie long des facteurs, il faut plusieurs jours pour arriver à l'état d'hypocoagulabilité souhaité. Le traitement s'équilibre habituellement après 7 à 12 jours de traitement(27).

Les AVK sont des médicaments indiqués lors d'un risque de thrombose (prothèses valvulaires, fibrillation auriculaire, troubles du rythme, infarctus du myocarde) ou pour éviter une pathologie thrombo-embolique (phlébite, embolie pulmonaire, déficits congénitaux en antithrombine, protéine C ou S).

Les effets indésirables des AVK sont dus à leur mode d'action. Un sous-dosage en médicaments peut entraîner des effets indésirables de type thrombotique (une embolie par exemple). Un surdosage peut entraîner, quant à lui, des effets indésirables de type hémorragique (banals : épistaxis, gingivorragie ; inquiétants : hématurie, rectorragie, méléna par exemple). Il peut également y avoir des réactions d'hypersensibilité qui sont plus fréquentes avec le Previscan®, de ce fait il n'est plus autorisé à l'initiation de traitement depuis fin 2018(28).

Depuis le 30 novembre 2018, ils sont tous contre-indiqués chez la femme enceinte sauf si celle-ci présente une valve mécanique cardiaque et un risque thromboembolique élevé. Les interactions médicamenteuses sont résumées dans le **tableau 7**(28).

POTENTIALISATION		ANTAGONISME
Contre-indication absolue	Association déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi	Association déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi
Aspirine > 3 grammes Miconazole DAKTARIN®	Certains antibiotiques (tétracycline, céphalosporine, pénicillines, métronidazol, chloramphénicol) Kétoconazole NIZORAL® AINS Cimétidine TAGAMET® Allopurinol ZYLORIC® Alcoolisme aigu Certains hypocholestérolémiants (simvastatine, clofibrate) Amiodarone CORDARONE® Hormones thyroïdiennes LEVOTHYROX®	Barbituriques Antiépileptiques Rifampicine RIFADINE® Griséofulvine GRISEFULINE® Ethinylestradiol, oestrogènes (pilule contraceptive) Vitamine K Alcoolisme chronique Sucralfate ULCAR® Carbamazépine TEGRETOL® Millepertuis Cholestyramine QUESTRAN®

Tableau 7 : Principales interactions médicamenteuses avec les AVK(25,29,30)

Il existe trois médicaments antivitamine K sur le marché. On distingue deux classes dans la famille des AVK, les coumariniques (Coumadine®, Sintrom®, Minisintrom®) et les dérivés de l'indanedione (Previscan®). Ils sont décrits dans le **tableau 8**.

DCI	Nom commercial	Demi-vie	Délai d'équilibre
Acénocoumarol	Sintrom® (4mg)	8-9 heures	32-48 heures
	Minisintrom® (1mg)		
Warfarine	Coumadine® (2 et 5mg)	35-45 heures	140-225 heures
Fluindione	Préviscan®	31 heures	120-150 heures

Tableau 8 : Demi-vie et délai d'équilibre des AVK commercialisé en France(25,29,30)

La demi-vie assez longue de ces molécules explique le délai pour obtenir un équilibre thérapeutique et l'effet rémanent après l'arrêt du traitement.

Ces médicaments sont administrés par voie orale. Ils ont une résorption digestive complète. Dans le sang, ils se lient à 97% aux protéines plasmatiques. Les AVK sont métabolisés au niveau du foie par le cytochrome P450 2C9 et leur élimination se fait de manière urinaire.

A cause des variabilités interindividuelles, des éléments environnant le patient (habitude de vie, alimentation, traitements autres, ...) la posologie est strictement individuelle et nécessite d'être étroitement contrôlée. Pour cela l'effet biologique est suivi par la mesure

du Temps de Quick (secondes), à partir duquel est calculé le Taux de Prothrombine puis l'INR.

1-4-2 Surveillance du traitement : l'INR

Il existe de nombreux tests et méthodes afin d'explorer la coagulation. Des tests globaux qui explorent une voie d'activation particulière ou des tests spécifiques où l'on dose un facteur particulier.

Nous nous intéresserons au test global du Temps de Quick (TQ) car c'est un test de choix pour la surveillance des traitements antivitamine K.

Le Temps de Quick, décrit par Armand Quick en 1935, correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté recalcifié en présence de thromboplastine (facteur tissulaire et phospholipides). Ce test explore les facteurs VII (spécifique de la voie extrinsèque) et les facteurs de la voie commune X, V, II, I. Parmi ceux-ci trois sont des facteurs vitamine K dépendants (II, VII et X). Le résultat du Temps de Quick est exprimé en secondes.

L'inconvénient de ce test est qu'il est tributaire de la sensibilité de la thromboplastine utilisé par le laboratoire comme réactif. Une thromboplastine plus sensible donnera un résultat plus bas qu'avec une autre moins sensible. Un système de calibration des réactifs de Taux de Thromboplastine a été développé afin de diminuer les différences entre laboratoires dans les résultats observés. Les réactifs commerciaux ont été comparés à l'une des quatre thromboplastines de référence de l'OMS en fonction de leur origine (humaine, lapin, bovine, combinée) à l'aide de 20 sujets normaux et de 60 plasmas de patients sous anticoagulation orale stable. Un Indice de Sensibilité International (ISI) a été obtenu pour chaque thromboplastine commerciale(31).

L'ISI permet de calculer un INR, à partir du Temps de Quick du patient rapporté à un Temps de Quick témoin. Le ratio est élevé à la puissance ISI de la thromboplastine utilisée par le laboratoire.

$$\text{INR} = (\text{TQ patient} / \text{TQ témoin})^{\text{ISI}}$$

Ainsi l'INR est le critère biologique de choix dans le suivi des traitements par AVK. Le

système de l'INR est loin d'être parfait mais il représente une avancée majeure dans la sécurité des traitements par anticoagulants antivitamin K(31).

Ce test est réalisé à partir d'un prélèvement de sang veineux. Ce qui implique que le prélèvement soit effectué par une personne compétente (infirmière, ...). Le prélèvement du patient est récupéré dans des tubes contenant du citrate de sodium, cela peut être fait à son domicile ou dans un centre adapté(32).

Ainsi, l'INR doit être fait au laboratoire dans les quatre heures si le tube a été centrifugé immédiatement, ou bien dans un délai de deux heures(33).

1-4-3 Ajustement du traitement Antivitamine K

Les patients ayant une valve mécanique cardiaque sont traités par AVK. Le suivi du traitement se fait grâce à l'INR, afin de vérifier que le traitement n'entraîne pas de risques thrombogènes ou hémorragiques. Pour cela, on définit une valeur cible ou un intervalle cible de l'INR à respecter.

Pour les patients ayant une valve mécanique cardiaque la cible de l'INR dépend du risque thrombogène des différentes prothèses, ainsi que des facteurs de risques tel que : remplacement mitral ou tricuspide, antécédent de thrombose, fibrillation auriculaire, sténose mitral et FEVG < 35%(10). Les cibles de l'INR sont regroupées dans le **tableau 4**.

Le traitement est initié à une dose initiale (5 mg pour la Coumadine®, 4 mg pour le Sintom®, 1 mg pour le Mini Sintrom® et 20 mg pour le Préviscan®). L'ajustement est effectué par palier de 1 mg pour la Coumadine®, le Sintrom® et le Mini Sintrom® ; par palier de 5 mg pour le Préviscan®. Depuis fin 2018, le Previscan® ne doit plus être utilisé en initiation de traitement(28). Dans l'ajustement du traitement, il faut tenir compte de l'INR qui reflète la dose prise trois jours auparavant. Après la première prise du médicament, on attendra 3 jours pour réaliser un INR. Ensuite suivant les résultats un INR sera réalisé tous les 2 à 4 jours. A la suite de deux mesures dans la zone cible de l'INR, les mesures suivantes peuvent être progressivement espacés jusqu'à un minimum d'un dosage par mois de l'INR.

Les recommandations correctrices en cas d'INR supratherapeutique, et sans signes d'hémorragies sont résumées dans le **tableau 9**.

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2.5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2.5-3.5 ou 3-4.5)
INR < 4	Pas de saut de prise Par d'apport de vitamine K	/
$4 \leq \text{INR} < 6$	Saut d'une prise Par d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Par d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Saut d'une prise Un avis spécialisé est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Tableau 9 : Recommandations correctrices suivant l'INR cible(34)

Après tout déséquilibre, le traitement doit être contrôlé par deux INR consécutifs dans la zone thérapeutique(34).

1-4-4 Facteurs pouvant modifier l'INR

Il existe de nombreux facteurs pouvant modifier l'INR :

- L'alimentation ; certains aliments sont riches en vitamine K et agissent en diminuant l'efficacité des AVK (Brocoli, chou vert, laitue, ...)(34).
- La dénutrition ; qui peut entraîner une hypoalbuminémie et augmenter la fraction libre en AVK(34).
- Le polymorphisme du cytochrome P450CYP2C9 ; qui peut rendre les personnes plus ou moins sensibles au médicament(35).
- Dans de rares cas, le patient peut être résistant au traitement par AVK. Cette résistance est liée à la mutation du gène VKORC1(35).
- Les interactions médicamenteuses : certains médicaments peuvent rapidement déplacer la fraction liée à l'albumine, entraîner une induction des cytochromes et les traitements antibiotiques altèrent la flore bactérienne saprophyte qui synthétise de la vitamine K.

- La température des tubes : après prélèvement la plage de température recommandée est entre 4 et 30°C(36).
- Le remplissage des tubes : la solution de citrate de sodium du tube de prélèvement ne doit pas diluer le prélèvement sans quoi cela peut augmenter l'INR(34).
- La centrifugation des tubes (34)
- Le délai entre la prise de sang et le test : Les recommandations stipulent que le test doit être fait dans les deux heures si les tubes ne sont pas centrifugés ou bien quatre heures(34).
- Le type de tube de prélèvement : Citrate trisodique 3,2% ou 3,8%, le deuxième pouvant augmenter l'INR(34).
- L'hématocrite du patient qui doit se situer entre 0,55 et 0,2 afin qu'il n'y ait pas une dilution trop importante du plasma dans le citrate(34).

1-5 L'Automesure de l'INR

1-5-1 Les coagulomètres portatifs

Le test de l'INR en laboratoire après prise de sang veineux est la méthode de référence. Cependant, il y a maintenant des appareils portatifs réalisant un dosage de l'INR grâce à un prélèvement de sang capillaire. Leur mode de fonctionnement évite d'avoir recours à l'abord veineux, ce qui peut être avantageux pour préserver le capital veineux ou bien être moins traumatique pour les enfants. Il existe quatre sociétés commercialisant des dispositifs d'automesure de l'INR : Roche Diagnostics (Coagucheck®), HemoSense (INRatio®), International Technidyne Corporation (ProTime®), Unipath (SmartCheck INR®). Le détail de leurs dispositifs commercialisés est résumé dans le **tableau 10**.

	Laboratoires	Méthode de mesure	Thromboplastine
Coagucheck® INRange (évolution incrémentale du Coagucheck® XS avec le Bluetooth®)	Roche Diagnostics	Détection électrochimique de l'activité thrombotique	Humaine recombinante (ISI ≈ 1.0)
INRatio® Monitor / INRatio® 2	HemoSense devenu Alere puis maintenant Abbott	Détection électrochimique du changement de l'impédance dans l'échantillon	Humaine recombinante (ISI ≈ 1.0)
ProTime®	International Technidyne Corporation	Arrêt de la circulation sanguine dans des canaux capillaires	Humaine recombinante (ISI ≈ 1.0)
SmartCheck® INR	Unipath	Oscillation d'un disque métallique (champ magnétique)	Cerveau de lapin (ISI non disponible)

Tableau 10 : Les dispositifs d'automesure disponible sur le marché avec en vert ceux pris en charge par l'assurance maladie(37)

Les illustrations des dispositifs exposées dans le tableau sont visibles en **Annexe 1**.

Le Coagucheck® XS (par extension(38) le Coagucheck® INRange) et l'INRatio® sont remboursés depuis juin 2008 pour les enfants de moins de 18 ans(39). Depuis l'arrêté du 28 juillet 2017, suite à l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) du 10 janvier 2017, le Coagucheck® INRange est remboursable chez les patients ayant une valve mécanique cardiaque(40). La base de remboursement est de 60% par l'assurance maladie obligatoire. Cette base de remboursement a été revue le 1^{er} juillet 2019, elle est de 650€ pour l'appareil et de 100€ pour les bandelettes(41).

Le Coagucheck® INRange est un dispositif médical (directive Européenne 98/79/CE). Il utilise une méthode ampérométrique pour détecter le TP/INR. Il calcule le nombre d'électrons (signal) produits par l'oxydation de la prothrombine en thrombine puis en substrats de dégradation avec de la thromboplastine humaine recombinante(42). Le résultat est disponible en une minute environ. La mesure doit être effectuée dans des conditions de température allant de +15°C à 32°C, en absence de champs électromagnétiques puissants. La plage de

mesure de l'INR va de 0,8 à 8,0. Le volume de sang minimum nécessaire pour la mesure est de 8 microlitres. Les bandelettes utilisées pour ces appareils sont les COAGUCHECK XS PT Test PST (boite de 24). On peut les utiliser avec le INRange ou le XS. Contrairement aux autres appareils, le Coagucheck® INRange réalise un contrôle à chaque mesure, car toutes les bandelettes ont un dispositif électronique de contrôle. Tandis que les autres solutions sur le marché utilisent des solutions étalonnées pour contrôler les mesures des dispositifs(43).

1-5-2 Comparaison de l'automesure à la méthode de référence

Il existe de nombreuses études qui se sont intéressées à comparer la précision et la concordance entre l'automesure et le test réalisé en laboratoire.

Pour comparer ces deux méthodes, on calcule la « précision » qui correspond au degré de reproductibilité de la mesure. Ce paramètre est mesuré grâce au coefficient de variation. Il a été admis qu'il doit être inférieur à 3%(44). On calcule également « l'accuracy » qui correspond à la capacité à s'approcher de la valeur de référence. Celle-ci doit être inférieure ou égale à 0,2 INR(45) dans la cible thérapeutique de l'INR du patient. Le **tableau 11** résume une revue de la littérature concernant la « précision » et « l'accuracy » de ces dispositifs d'automesure.

Auteurs	Coagulomètre	« Precision » exprimé par le coefficient de variation (CV)	« Accuracy »
Plesch W et al.(46)	Coagucheck® XS (Coagucheck® INRange)	CV = 2,9-4,0	r = 0,94-0,97 (Exprimé par le coefficient de corrélation)
Nam MH et al.(47)	Coagucheck® XS (Coagucheck® INRange)	CV = 1,4	Concordance = 96% (Exprimé par la concordance entre l'automesure et celle du laboratoire en %)
Christensen TD et al.(48)	Coagucheck® XS (Coagucheck® INRange)	CV = 2,3	40% des mesures déviaient de 15% ou plus par rapport à la mesure du laboratoire
Taborski U et al.(49)	INRatio® Monitor / INRatio® 2	CV = 5,4-8,4	Concordance = 81% (Exprimé par la concordance entre l'automesure et celle du laboratoire en %)
Andrew M et al.(50)	ProTime®	CV = 5,4-8,4	Concordance = 8% (Exprimé par la concordance entre l'automesure et celle du laboratoire en %)
Gardiner C et al.(51)	SmartCheck® INR	CV = 3,7-6,3	Concorance = 88-97% (Exprimé par la concordance entre l'automesure et celle du laboratoire en %)

Tableau 11 : Etude de la littérature afin d'apprécier la fiabilité relative à ces dispositifs d'automesure de l'INR.

De plus, il a été montré dans une méta-analyse concernant entre autres le Coagucheck® XS que le coefficient de corrélation était compris entre 0,91 et 0,95, une concordance de 95% entre les INR du laboratoire et de l'automesure(52).

En résumé, les résultats des études montrent que(52–54) :

- L'automesure de l'INR peut être utilisée pour monitorer le traitement AVK d'un patient

- Le pourcentage de temps ou de valeur de l'INR passé dans l'intervalle thérapeutique cible serait plus élevé chez les patients suivis en automesure comparativement aux

suivis réalisés par le professionnel de santé référent avec une analyse en laboratoires

- Les différences seraient statistiquement moins significatives lorsque l'automesure est comparée au suivi réalisé en cliniques d'anticoagulants

Les différences observées dans les études peuvent être dues aux facteurs pouvant modifier l'INR. Ces facteurs, vus plus haut, n'influencent pas tous l'automesure de l'INR ou l'analyse en laboratoire. Dans les études on retrouve souvent que les INR capillaires sont plus bas que la mesure faite en laboratoire. Une hypothèse pourrait être la dégradation des facteurs avec le temps avant l'analyse en laboratoire.

Enfin, la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et la HAS se sont montrées favorables à l'utilisation et au remboursement du Coagucheck® XS et INRange dans les modalités définies dans l'avis du 10 janvier 2017. Ainsi la HAS privilégie le parcours de soins et l'éducation thérapeutique du patient (ETP) plutôt que l'utilisation en elle-même du dispositif(38).

1-5-3 Parcours de délivrance : l'éducation thérapeutique

En France, le point d'orgue de la délivrance de ces dispositifs concerne l'éducation thérapeutique du patient. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle est un processus continu, qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient(55).

La structuration des programmes d'ETP repose sur l'approche systémique, comportant quatre étapes reliées entre elles dans un cycle(56) :

- l'identification des besoins, à l'origine du programme d'éducation ;
- la définition des objectifs pédagogiques à faire atteindre au patient au terme de l'éducation ;
- le choix des contenus d'enseignement et des méthodes pédagogiques appropriées à l'atteinte des objectifs ;
- l'évaluation du degré d'atteinte des objectifs.

La prescription d'AVK, pour quelques pathologies que ce soit, ne doit pas être dissociée d'un programme d'ETP pour le patient. En effet, ces traitements comportent de nombreux risques et sont à même de causer de nombreux accidents iatrogènes pour le patient. En France, 900 000 patients sont concernés par un traitement anticoagulant oral de type antivitamine K avec un risque d'iatrogénie non négligeable puisqu'au premier rang des hospitalisations (18 000/an) pour complications hémorragiques (EMIR 2007) : hémorragie majeure 1,2 à 5,6 pour 100 patients par année de traitement, hémorragie fatale 0,24 à 0,8 pour 100 patients par année de traitement(57).

Le programme d'ETP grenoblois « Educ'AVK » a montré que les patients éduqués avaient quatre fois moins d'évènements indésirables que les patients non éduqués(58). Les patients intégrés à ce programme avaient des traitements de courte durée par AVK.

L'éducation thérapeutique peut être faite en milieu hospitalier, dans une clinique des Anticoagulants (CAC), dans un établissement de Soins de Suites et de Réadaptation (SSR) ou d'un centre de rééducation cardiovasculaire (CRCV). Les CAC sont peu développées en France. La première a vu le jour à Toulouse en 1998, il en existe maintenant une dizaine. La CAC de l'Île de France est devenue le Centre de Référence et d'Education des Antithrombotiques d'Île de France. Ces structures spécifiques permettent une meilleure éducation des patients. L'efficacité de la CAC toulousaine a été démontrée avec une augmentation à la limite de la significativité du temps passé dans l'intervalle thérapeutique d'INR (54% avant la CAC à 72% ; $p = 0,05$)(59).

Aujourd'hui, seul le Coagucheck® INRange est pris en charge en France(41). La prise en charge du dispositif et des bandelettes est de 60% par l'assurance maladie, les complémentaires santé peuvent prendre en charge la partie supplémentaire. Depuis le 1^{er} janvier 2019 le prix public est fixé à la base de remboursement qui est de 650€ pour le dispositif d'automesure et 100€ pour les bandelettes.

Afin qu'il soit délivré au patient en effectuant le tiers-payant, le pharmacien doit s'assurer(38) :

- d'avoir une prescription d'un médecin hospitalier spécialiste en cardiologie ou chirurgie cardiaque

- que le patient est mineur et présente un traitement par AVK au long cours
- Ou bien que le patient soit un adulte ayant une valve **mécanique** cardiaque
- d'avoir le **certificat attestant de la réussite du contrôle de connaissances théoriques et pratiques de l'éducation sur les AVK et de la formation à l'automesure** (incluant les parents si le patient est mineur)
- d'avoir une lettre adressée aux professionnels de santé impliqués dans le suivi anticoagulant du patient expliquant le traitement du patient et le suivi biologique
- de s'assurer que les coordonnées d'un référent professionnel de santé ont été données au patient en cas de problème

1-5-4 Modalités pratiques d'utilisation du Coagucheck® INRange

La description des appareils nécessaire à la réalisation d'un test d'automesure de l'INR est exposée dans le **tableau 12** (42) :

	Kit dispositif COAGUCHECK INRANGE (EAN : 4015630942268 / DM CE 0123 / LPPR 11127712)	Kit bandelette COAGUCHECK INRANGE (EAN : 4015630943050 / DM CE 0123 / LPPR 1171689)
Composition	<ul style="list-style-type: none"> - Le coagulomètre COAGUCHECK INRange - Le stylo piqueur COAGUCHECK XS Softclix - 20 Lancettes COAGUCHECK Softclix - Une sacoche de transport - Guide de l'utilisateur - Cable USB - 4 piles AAA 	<ul style="list-style-type: none"> - Bandelette COAGUCHECK XS PT Test PST (boite de 24) - Puce d'étalonnage fourni avec la boite de bandelette

Tableau 12 : Description des appareils Coagucheck® INRange nécessaire à la réalisation d'un test d'automesure de l'INR

Autres matériels à fournir :

- Bac collecteur DASRI®
- Compresses, coton, ...

Pour réaliser la mesure le patient doit, avant chaque test, se laver les mains à l'eau tiède avec du savon, puis bien les sécher. La puce d'étalonnage présent dans la boîte de bandelettes doit être insérée sur le côté gauche de l'appareil. Ensuite il faut insérer une bandelette dans le bon sens en suivant les flèches. Il faut insérer la bandelette jusqu'à la butée. A l'aide de l'autopiqueur piqué sur le côté du doigt (pulpe) pour avoir une goutte de sang (8 microlitres suffisent). Il faut déposer la goutte de sang dans la zone prévue à cet effet. Le délai entre la piqure et le dépôt de la goutte ne doit pas excéder 15 secondes, sinon la coagulation a déjà lieu. Une fois le dépôt effectué, l'appareil réalise un contrôle électronique automatique et rend un résultat (exprimé au choix en INR, TP, TQ) en une minute à peu près(60). La procédure est illustrée sur la **Figure 6** avec le Coagucheck® XS qui ne diffère pas du Coagucheck® INRange.

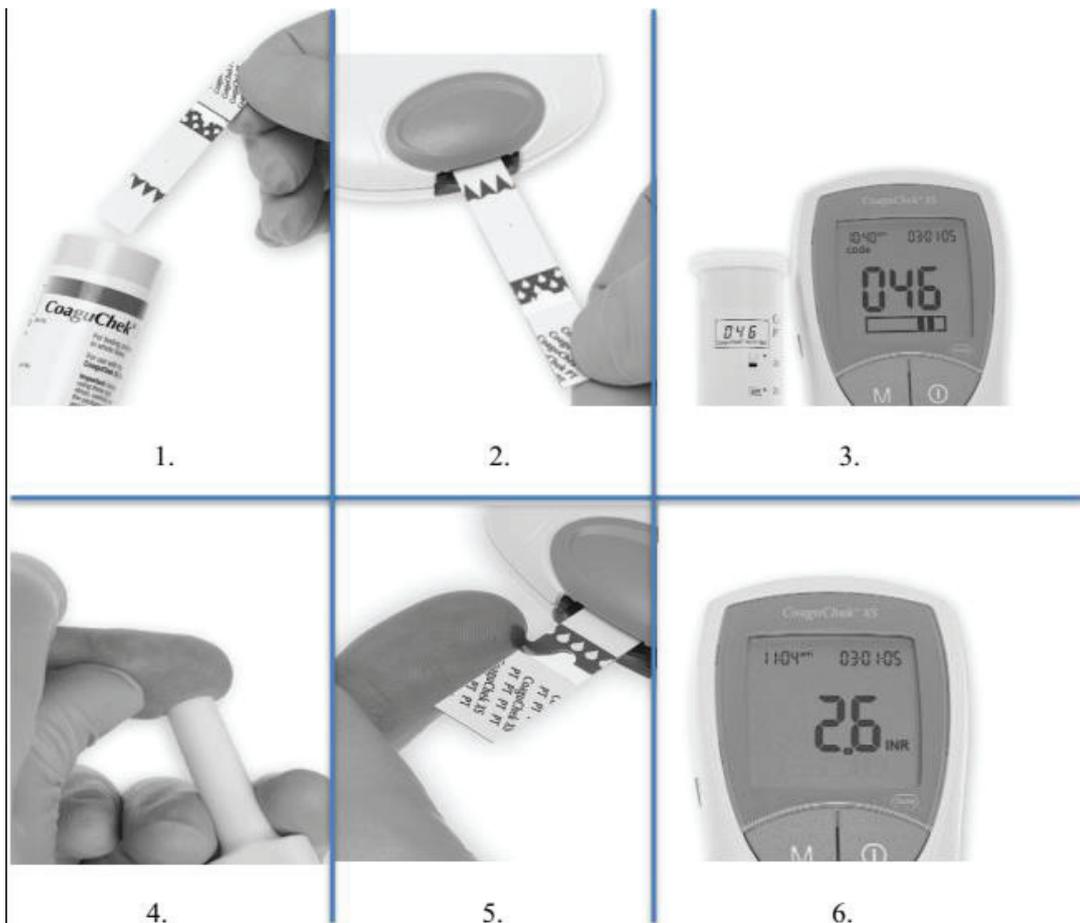


Figure 6 : Illustration de la réalisation d'un test avec le Coagucheck® XS(61)

A la fin du test il est important d'éliminer la lancette dans un collecteur Dasri® distribué en pharmacie.

Classiquement, on contrôle un traitement par AVK en réalisant un INR par mois analysé au laboratoire. Le rythme des tests est différent avec un dispositif d'automesure. A l'initiation du traitement par AVK (38):

- Un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure réalisés de façon concomitante (prélèvements à intervalle inférieur à 3 heures), pour évaluer la concordance des deux mesures.

- Puis au moins 1 INR par automesure par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR pour les adultes contre 1 tous les 2 jours pour les enfants.

En période d'INR stabilisé dans la zone cible :

- Un INR par automesure toutes les deux semaines pour les adultes, intervalle défini par le cardiopédiatre pour les enfants.

- Un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure sont réalisés de façon concomitante tous les 6 mois pour réévaluer la concordance des deux mesures.

Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.

En cas de discordance entre la mesure du laboratoire et celle du Coagucheck® INRange au début du traitement ou après un changement de dose récent, il faut se renseigner sur la thromboplastine utilisée par le laboratoire. Les thromboplastines animales font réagir moins vite l'INR alors que les thromboplastines recombinantes sont plus sensibles. Si le laboratoire a utilisé une thromboplastine animale il faut tenir compte de la mesure du Coagucheck® INRange(62). Si le laboratoire n'a pas utilisé de thromboplastine animale on appliquera les dispositions résumées dans la **figure 7**.

Si l'on observe une discordance apparue au cours d'un traitement bien équilibré, on suivra les

mesures décrites dans la **figure 7**.

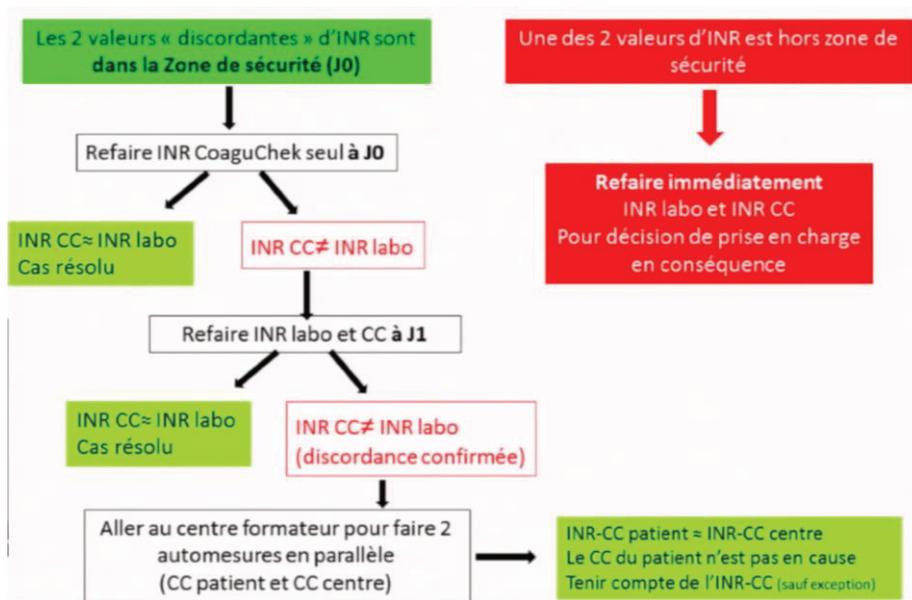


Figure 7 : Arbre décisionnelle des conduites à tenir en cas de discordance de l'INR laboratoire (INR labo) et l'INR du Coagucheck® (INR CC)(62)

1-6 Encadrer la délivrance de ces dispositifs par la qualité

1-6-1 Pourquoi mettre en place une démarche qualité ?

La qualité fait partie de manière inhérente au travail de pharmacien d'officine. L'ensemble des pharmaciens d'officine doit aujourd'hui respecter les bonnes pratiques de dispensation des médicaments applicables depuis le 1er février 2017(63). Les pharmaciens sont des professionnels de santé ayant la responsabilité de la chaîne du médicament ainsi que la santé de leurs patients. Or, cette activité comporte de nombreux risques qui peuvent être des interactions médicamenteuses, contre-indications, réactions d'hypersensibilités, risques iatrogènes, pharmacovigilance, matériovigilance, ... L'ordre nationale des pharmaciens soutient cette démarche, et souhaite à plus long terme que toutes les officines soient engagées dans la démarche qualité d'ici 2023(64). A titre d'exemple, en Australie, en Suisse, aux Pays-Bas et au Danemark, l'établissement d'une démarche qualité est largement adopté(65).

La mise en place d'une démarche qualité à l'officine a pour but de renforcer la pratique professionnelle courante ainsi que les nouvelles missions du pharmacien (vaccination, téléconsultation, bilan partagé de médication, ...). Les nouvelles missions notamment intègrent directement la démarche qualité. Par exemple, la réalisation des tests rapide d'orientation diagnostique (TROD) de l'angine à l'officine peuvent être faits que si les pharmaciens ont rédigés une procédure d'assurance qualité(66,67). On cherche par cette démarche à améliorer les pratiques afin de sécuriser les actes pharmaceutiques, les homogénéiser, prévenir les accidents iatrogènes, avoir une meilleure organisation du travail, accroître les connaissances de l'équipe(68).

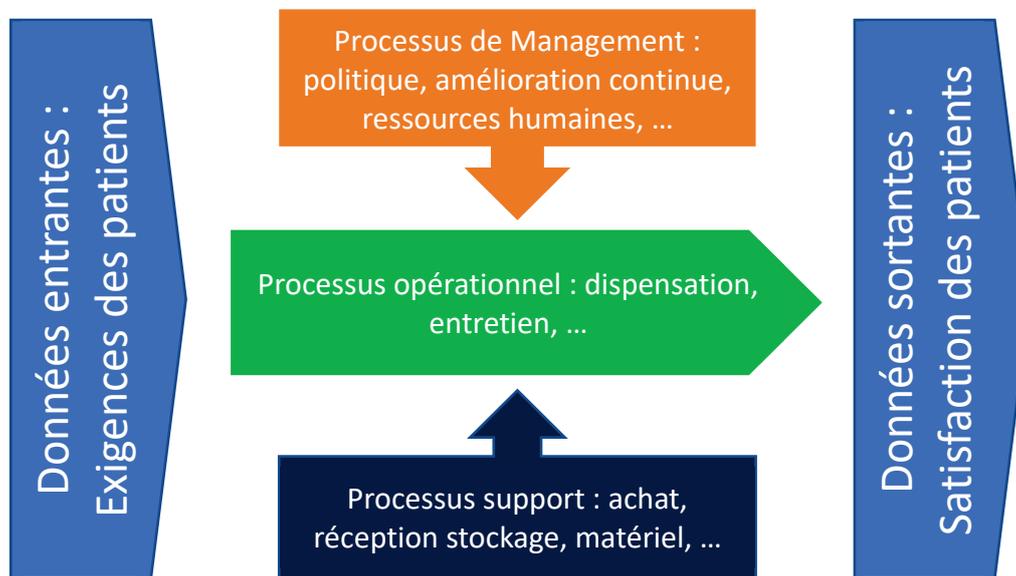


Figure 8 : Illustration générale des processus de l'officine(69)

Ces enjeux de la gestion des risques sont les attentes des parties intéressées(69). Les parties intéressées, comme définit dans la Norme ISO 9001 : 2015 appliquée à l'officine, sont notamment les clients ou bien patients. Les besoins des patients correspondent à l'éviction au maximum des risques qu'ils pourraient encourir et avoir une qualité de service optimale. Le processus de la démarche qualité à l'officine est résumé dans la **figure 8**.

1-6-2 Les principes de la démarche qualité

Dans le domaine de la santé, l'Organisation Mondiale de la Santé décrit la qualité comme le fait de « délivrer à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en termes de santé, conformément à l'état

actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins »(70).

La démarche qualité introduit également la notion d'amélioration continue. La qualité est une démarche évolutive. Les moyens mis en place pour satisfaire les exigences sont constamment évalués afin de les améliorer. Dans les années 1950, William Deming, un statisticien américain, a popularisé l'amélioration continue en représentant sous forme d'une roue le cycle Plan Do Check Act (PDCA) : c'est la roue de Deming. La roue de Deming permet de repérer avec simplicité les étapes à suivre pour l'amélioration continue via un cycle vertueux de quatre étapes.

- Plan : planifier les actions et les résultats attendus ;
- Do : les mettre en œuvre ;
- Check : vérifier les résultats ;
- Act (ou Adjust) : prendre des mesures correctives si besoin.

L'objectif de ce cycle est d'améliorer les résultats en mettant en œuvre une démarche d'optimisation des performances de l'entreprise, par l'intermédiaire des processus et des modes d'organisation(70).

1-6-3 La procédure : outil de la démarche qualité

La qualité s'exprime pour une part par l'introduction d'un système documentaire(69) ou plus simplement de l'écrit. L'écrit permet de faciliter la traçabilité des informations et des communications échangées entre les membres d'une équipe. L'écrit se traduit par la réalisation de procédures simples, permettant de sécuriser les actes, rationaliser les activités et homogénéiser les pratiques(68).

Une procédure est une manière spécifiée d'exercer une activité ou un processus, c'est-à-dire une suite d'activités qui ajoutent de la valeur en produisant les résultats exigés à partir d'une grande variété d'entrants(71).

La norme ISO 9000 : 2015 établit un certains nombres d'exigences pour structurer la rédaction des documents qualité (72,73):

- le titre de la procédure ou du document
- l'identification du document (code propre à chaque document du système qualité)
- la date et l'indice de révision
- la pagination et l'indication du nombre total de pages
- le personnel concerné par son application
- les signatures des personnes qui les ont approuvés
- la mise en évidence des différentes modifications précédemment effectuées

L'annexe 2 représente un exemple type de procédure de dispensation des produits thermosensibles rédigé par la Commission Qualité Aquitaine pour la Pharmacie d'Officine(68).

La littérature ne permet pas de retrouver de démarche qualité développée pour accompagner la dispensation des dispositifs d'auto mesure de l'INR, alors qu'il y a des risques en lien avec leur dispensation (mésusage et donc impact iatrogénique) ; aussi nous proposons dans la partie suivante de la thèse une enquête sur les connaissances et pratiques des officinaux et une proposition d'outils qualité d'accompagnement des dispensations.

Partie 2 : Etude de l'état des connaissances et des modalités de dispensation des dispositifs d'automesure de l'INR, avec en perspective la production de documents qualité

2-1 Contexte

Comme vu plus haut, les patients traités par Antivitamine K (AVK) sont exposés à un fort risque iatrogène du fait des propriétés hémorragiques de ces traitements et de leur marge thérapeutique étroite. Le traitement est ainsi contrôlé par la mesure de l'INR. Cette INR est classiquement réalisée par un laboratoire. Or, l'automesure de l'INR existe depuis plus de 25 ans dans de nombreux pays avec des résultats satisfaisants quant à l'équilibre des INR et la satisfaction des patients(74). Mais ces dispositifs onéreux sont peu diffusés(74).

Depuis 2008 chez les enfants et aout 2018 chez les adultes porteurs de valves mécaniques, les dispositifs Coagucheck® XS et INRange sont pris en charge par l'assurance maladie(40). Ces mesures étendent les moyens d'accès à ces appareils pour les patients. La HAS estime par exemple entre 2400 et 2700 nouveaux patients par an qui recevront une valve cardiaque mécanique(38).

À la suite de l'ajout récent du Cogucheck® INRange au répertoire des produits remboursés, sa dispensation par le pharmacien d'officine est encadrée autour de l'éducation thérapeutique.

On ne retrouve pas dans la littérature d'étude sur l'implication du pharmacien sur l'accompagnement de la dispensation aux patients des dispositifs d'automesures. Il paraît donc intéressant d'étudier leurs connaissances de ces dispositifs et de savoir si une démarche qualité serait pertinente dans ce domaine, dans un contexte où les nouvelles missions du pharmacien sont de plus en plus encadrées par la démarche qualité (exemple des TROD angine).

2-2 Objectif

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les connaissances et pratiques des pharmaciens sur la dispensation de ces dispositifs.

Le second objectif est de produire des documents qualité pour accompagner les pratiques de dispensation.

2-3 Matériel et méthode

2-3-1 Schéma de l'étude

L'étude est basée sur l'utilisation d'un questionnaire avec des choix de réponses prédéfinies pour permettre un traitement quantitatif et plus simple des données obtenues.

2-3-2 Elaboration et validation du questionnaire de l'enquête

Le questionnaire a été réalisé à l'aide des données retrouvées dans l'avis du 10 janvier 2017 de la CNEDiMTS(38).

Le questionnaire est composé de treize questions. Il comporte trois sections. La première section permet d'identifier l'environnement médical de la pharmacie en lien avec le sujet (Soins de suite et de réadaptation, hôpital spécialisé en cardiologie, ...). La seconde partie permet d'évaluer le niveau de connaissance de ces dispositifs par les pharmaciens d'officine. La dernière partie a pour but de savoir si une démarche qualité a été mise en place dans l'officine.

A la fin du questionnaire, il est proposé aux pharmaciens d'officine les documents qualité et remis patient. De plus, un lien hypertexte permet aux professionnels de santé d'accéder aux documents de la Haute Autorité de Santé (HAS) et du journal officiel.

Des questions à réponse binaire (oui/non) et des questions à réponses multiples étaient proposées. La question 3 faisait appel à une échelle de cotation allant de 0 à 5 (0 : pas de connaissance, 1 : connaissance minimum, 2 : faible connaissance, 3 : connaissance modéré, 4 : connaissance suffisante, 5 : connaissance complète). Pour la question 10 une échelle de notation de 1 à 5 était proposée (1 : peu qualitative, 2 : légèrement qualitative, 3 : modérément qualitative, 4 : très qualitative, 5 : complètement qualitative).

Le questionnaire a été mis en ligne via la plateforme Claroline Connect de la faculté de pharmacie de Lyon. Les données du questionnaire sont hébergées sur les serveurs de l'ISPB, protégées et non accessibles aux personnes non autorisées.

Le questionnaire a été validé par trois pharmaciens d'officine avant diffusion.

Vous trouverez ci-dessous le questionnaire :

1. Quel est votre code postal d'exercice ?
2. Votre officine se trouve-t-elle proche de (rayon de 20km) :
 - un hôpital spécialisé en cardiologie
 - d'une clinique des Anticoagulants (CAC)
 - Soins de Suites et de Réadaptation (SSR)
 - Un Centre de Rééducation Cardiovasculaire (CRCV)
 - Aucune de ces réponsesA quelle fréquence recevez-vous des prescriptions d'anticoagulant oraux de ces établissements (citée ci-dessus) ?
 - Plus d'une fois par mois
 - Moins d'une fois par mois
 - Plus d'une fois par semaine
 - Moins d'une fois par semaine
3. Sur une échelle de 0 à 5 comment noteriez-vous votre niveau de connaissances sur ces dispositifs ?
4. Avez-vous eu une formation sur ces dispositifs ? (OUI/NON)
5. Votre équipe a-t-elle été formée également ? (OUI/NON)
6. Savez-vous dans quelles indications ces dispositifs sont-ils remboursés ?
7. Si oui lesquelles ?
 - Adultes porteurs de bioprothèse cardiaque
 - Enfants de moins de 18 ans traités par AntiVitamine K
 - Adultes porteurs de valve mécanique aortique
 - Adultes porteurs de valve mécanique mitral
 - Adultes porteurs de valve mécanique tricuspide
 - Adultes traités par Antivitamine K non porteurs de prothèse cardiaque
8. Quelles sont les modalités de dispensation des dispositifs d'automesure de l'INR chez les patients ayant un valve mécanique cardiaque ?
 - Education thérapeutique sur le traitement par AVK
 - Formation à l'automesure
 - certificat de contrôle des connaissances théoriques et pratiques
 - prescription initiale par un médecin spécialiste en chirurgie cardiaque ou cardiologie
 - prescription accompagnée d'un courrier adressé aux intervenants autour du patient
 - coordonnées d'un référent à contacter en cas de difficultés
9. Avez-vous déjà dispensé ce type de dispositifs à l'officine ? (OUI/NON)
10. Si oui, sur une échelle de 1 à 5 comment évalueriez-vous la qualité de la délivrance de ces dispositifs dans votre officine ? (Conseil patient, vérifications réglementaires, ...)
(1 étant la cotation la plus faible et 5 la plus haute)
11. Avez-vous mis en place une démarche qualité pour la dispensation de ces dispositifs dans votre officine ? (OUI/NON)
12. Avez-vous mis en place des procédures pour la dispensation de ces dispositifs dans votre officine ? (OUI/NON)
13. Avez-vous mis en place des fiches d'aides permettant la dispensation de ces dispositifs ? (OUI/NON)

2-3-3 Modalités de diffusion

Le questionnaire a été envoyé par mail aux pharmaciens d'officine agréés Maître de stage des départements du Rhône, Loire et Ain avec une lettre de présentation et d'information quant à son objectif. Vous trouverez ci-dessous la lettre :

Bonjour,

Je me permets de vous solliciter dans le contexte de ma thèse de pharmacie (filière officine) intitulée « Les dispositifs d'autosurveillance de l'International Normalized Ratio (INR) des patients ayant une valve mécanique cardiaque traités par AntiVitamine K (AVK) : mettre en place la dispensation et l'accompagnement du patient à l'officine ».

L'objectif est de mieux appréhender ces dispositifs afin de permettre une délivrance et un conseil qualitatif auprès des patients.

Je suis encadrée dans ce travail par Audrey Janoly-Dumenil (pharmacien MCU-PH, département qualité/santé publique de l'Institut des sciences pharmacologiques et biologiques de LYON).

Je vous remercie de bien vouloir répondre à un court questionnaire que j'ai réalisé dans cette fin disponible à l'adresse suivante :

https://clarolineconnect.univ-lyon1.fr/resource/open/ujm_exercise/2074605#/overview

N'hésitez pas à diffuser ce questionnaire aux pharmaciens de votre équipe qui seraient intéressés.

Le questionnaire sera disponible jusqu'au 18 mai 2019.

Je vous témoigne toute ma reconnaissance par avance

Très cordialement

BOUTIN Hugo (hugo.boutin@etu.univ-lyon1.fr)

Étudiant 6^{ème} année de pharmacie filière Officine, faculté de pharmacie de Lyon (ISPB)

Il a été également diffusé par le biais des étudiants en pharmacie réalisant leur stage de sixième année d'officine chez des maitres de stage agréés.

Le questionnaire a été diffusé du 15/04/2019 au 31/05/2019 auprès des pharmaciens d'officine du Rhône, de la Loire et de l'AIN.

2-3-4 Analyse des données

Les réponses aux questions ont été analysées dans l'ordre chronologique.

2-3-5 Résultats attendus

Selon les résultats du questionnaire concernant l'état des connaissances et la mise en place ou pas d'une démarche qualité au sein de l'officine, nous pourrions proposer des outils qualité autour de ces dispositifs.

2-4 Résultats

Au total, 78 participants ont répondu au questionnaire.

2-4-1 Données démographiques

La plupart des répondants se trouve dans la région Rhône-Alpes Auvergne, cinq répondants sont en dehors de cette région et situés à Marseille, Mulhouse, Thaon-les-Vosges, Arras et Treupe (en lien avec la diffusion par les étudiants à des maitres de stages agréés parfois hors académie). La répartition géographique des officines répondantes est présentée ci-dessous (**figure 8**).



Figure 8 : Localisation géographique des officines répondantes

Parmi les pharmaciens d'officine ayant répondu, 68% étaient proches (rayon de 20 kilomètres) d'au moins un hôpital spécialisé en cardiologie, d'une clinique des Anticoagulants (CAC), de Soins de Suites et de Réadaptation (SSR) ou d'un centre de rééducation cardiovasculaire (CRCV). Les autres pharmaciens interrogés se trouvaient à plus de 20 kilomètres de ces structures.

Les officines questionnées recevaient de ces établissements, dans 44% des cas une prescription d'anticoagulants oraux plus d'une fois par semaine, dans 19% des cas moins d'une fois par semaine, dans 6% des cas plus d'une fois par mois et dans 31% des réponses moins d'une fois par mois, (cf **figure 9**).

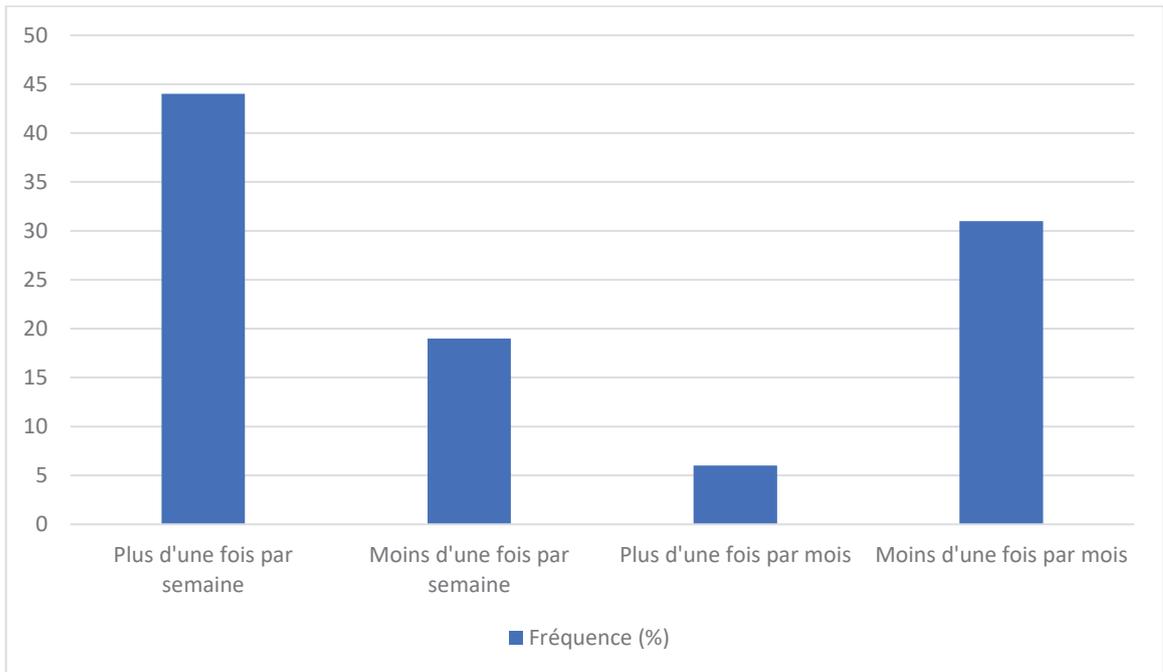


Figure 9 : Fréquence des prescriptions d'anticoagulant oraux des hôpitaux de cardiologie, CAC, SSR, CRCV.

Si l'on additionne les résultats, 69% des répondants recevaient au moins une fois par mois une prescription d'anticoagulant de ces établissements (Hôpital de cardiologie, CAC, SSR, CRCV) mais seulement quatre officines avaient déjà dispensé des dispositifs d'automesure de l'INR.

2-4-2 Etats des connaissances

Les officines interrogées estimaient ne pas connaître (0 sur 5) ces dispositifs dans 30% des cas.

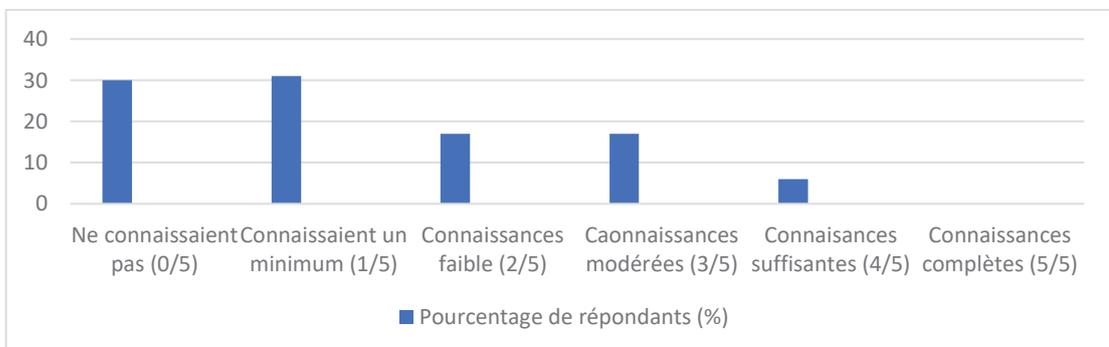


Figure 10 : Histogramme représentant le nombre de réponses (en %) à la question : Sur une échelle de 0 à 5 comment noteriez-vous votre niveau de connaissances sur ces dispositifs ?

La majorité des pharmaciens (76 réponses, 97%) questionnés n'était pas formée sur les dispositifs d'automesure de l'INR. Parmi les deux pharmaciens interrogés formés, le personnel d'une seule de leur équipe officinale était formée sur les dispositifs d'automesure de l'INR.

Les pharmaciens interrogés étaient 88% à ne pas connaître les indications de ces dispositifs. Sur les 12% restant, un tiers connaissait toutes les indications remboursées et les deux autres tiers connaissaient au moins une indication remboursée, le détail est présenté dans la **figure 11**.

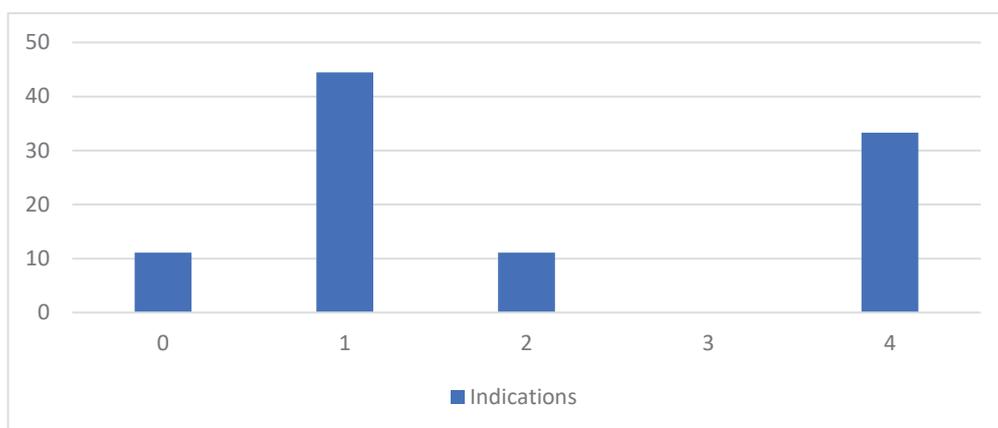


Figure 11 : Graphique détaillant le nombre d'indication remboursé connue par les pharmaciens interrogés ; Dans le questionnaire il y a 4 réponses justes.

Concernant les prérequis à la dispensation de ces dispositifs, 29% des personnes interrogées les connaissaient entièrement (Education thérapeutique sur le traitement par AVK, formation à l'automesure, certificat de contrôle des connaissances théoriques et pratiques, prescription initiale par un médecin spécialiste en chirurgie cardiaque ou cardiologie, prescription accompagnée d'un courrier adressé aux intervenants autour du patient, coordonnées d'un référent à contacter en cas de difficultés), 40% avaient au moins une bonne réponse parmi celles citées ci-dessus et 31% n'avaient aucune bonne réponse.

2-4-3 Démarche qualité liée à la dispensation de ce dispositif

Parmi les officinaux interrogés 4 seulement avaient déjà dispensé ces dispositifs. Trois pharmaciens sur les 4 considéraient la qualité de leur dispensation moyenne (3 sur 5). Une personne sur quatre évaluait la qualité de sa dispensation comme étant parfaite (5 sur 5).

Une démarche qualité a été mise en place pour la dispensation de ces dispositifs dans 6% des officines (5 sur 78), 1% (1 sur 78) ont mis en place des procédures pour la dispensation de ces dispositifs et 3% (2 sur 78) ont mis en place des fiches d'aide à la dispensation.

2-5 Discussion

Le questionnaire diffusé aux officines a permis d'apprécier quel était la connaissance de ces dispositifs, et si une démarche qualité avait été mise en place sur ce thème.

Les résultats de cette enquête montrent que ces dispositifs d'automesure sont encore peu connus des officinaux.

2-5-1 Données démographiques

La majeure partie des répondants se trouve dans la région Rhône-Alpes Auvergne, ce qui est à corrélé à la diffusion du questionnaire par mail aux maitres de stage agréés Loire Rhône Ain et par les étudiants d'officine faisant leurs stages dans cette région. Le mail a été envoyé à environ 350 maitres de stage agréé du Rhône, de l'Ain et de la Loire. Les autres répondants sont dus aux étudiants effectuant leurs stages hors de l'académie. Les résultats se concentrent donc dans ces régions et de manière éparse sur l'Est du territoire Français. Le nombre total de réponses représente environ 25% du panel interrogées. Le thème des dispositifs d'automesure de l'INR a suscité moins d'intérêt que par exemple une étude récente de la perception des génériques par les officinaux (213 réponses des maitres de stage agréés du Rhône, de l'Ain et de la Loire)(75).

À la suite des résultats de l'enquête, on peut dire que la dispensation des dispositifs d'automesures est faible. Cependant, plusieurs facteurs peuvent expliquer ce faible taux de dispensation. Premièrement, l'échantillon de pharmaciens interrogés est petit et ne reflète pas l'ensemble des officines de la zone géographique étudiée. La deuxième hypothèse est qu'il y ait peu de prescription de dispositifs d'automesures car les structures aptes à prescrire ces appareils ne sont pas encore formées. La dernière hypothèse est qu'il y ait peu de patient éligible à cet appareil. Pourtant, l'HAS estime le nombre de patients prêts à utiliser le système d'automesure de l'INR COAGUCHECK INRANGE au maximum à 76 700 (estimation basée sur les codes LPP du COAGUCHECK XS remboursé)(76). Cependant, l'HAS cible prioritairement les nouveaux patients qui recevront une valve mécanique, ce qui représenterait entre 2400 et

2700 patients par an(38).

2-5-2 Etat des connaissances

L'état de connaissance des dispositifs d'automesure de l'INR est assez faible auprès des personnes interrogées. Les répondants estiment leurs connaissances comme étant modérées ou moins pour 78% d'entre eux et aucun n'estime ses connaissances comme étant complètes sur ces dispositifs. Ces résultats peuvent être nuancés dans le sens où les personnes interrogées ont pu surestimer ou au contraire sous-évaluer leurs connaissances. Néanmoins, au vu des résultats, le panel questionné possède peu de connaissance sur ces dispositifs. Or, une dispensation qualitative nécessite une connaissance approfondie du produit. Pour cela il faut se former sur ces dispositifs. On pourrait envisager d'inclure cette formation avec la formation aux entretiens officinaux sur les AVK(77). On ne retrouve pas d'enquête dans la littérature évaluant les pratiques des officinaux dans la délivrance des dispositifs d'automesure de l'INR. On relève néanmoins qu'il y a eu un besoin de formation pour réaliser les entretiens AVK lorsque ceux-ci ont été mise en place(78). Des formations à l'automesure de l'INR sont nécessaire et complémentaire avec celles réalisées pour les entretiens AVK.

Parmi les deux pharmaciens formés sur le dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHECK® INRange l'un estime son niveau de connaissance comme suffisant (4 sur 5) tandis que l'autre estime son niveau de connaissance faible (2 sur 5). Le questionnaire ne permet pas de savoir si la formation était la même pour les deux pharmaciens. Il y a cependant une assez grande disparité de connaissance à la suite de la formation. Cela peut aussi s'expliquer par une autoévaluation plus ou moins sévère. L'autoévaluation étant également un point de vue propre à l'affectivité de chacun.

On peut supposer que ce genre de dispositif est encore peu vu à l'officine ce qui explique qu'il soit peu connu. Notamment en ce qui concerne les modalités de dispensation. Or, ces dispositifs sont très répandus et utilisés dans d'autre pays. En 2010 sur 160 000 personnes utilisant des dispositifs d'automesure dans le monde 125 000 étaient Allemands(79).

Dans ces pays (Allemagne, Danemark, ...), l'éducation des patients est plus

développée(80). C'est ce qui fait défaut au système français. Ainsi, la HAS insiste sur l'éducation thérapeutique des patients dans la prise en charge de l'automesure(38).

Ces résultats soulèvent tout de même la question d'une dispensation optimale pour le patient. La mauvaise interprétation des constantes biologiques fournies par ces dispositifs est à même de déclencher des accidents iatrogènes(57).

2-5-3 Démarche qualité liée à la dispensation de ce dispositif

La démarche qualité à l'officine permet d'harmoniser les pratiques, de réduire les risques liés aux médicaments et de respecter un niveau d'exigence constant par l'amélioration continue(81), ceci afin de satisfaire les attentes de sécurité que les patients sont en droit d'exiger. La démarche qualité est d'autant plus importante en officine depuis 2018 car l'ordre des pharmaciens souhaite 100% des officines du territoire français inscrits dans cette démarche d'ici 2023(82). Parmi les officinaux interrogés seulement cinq officines ont mis en place une démarche qualité. D'ailleurs, l'officine ayant mis en place une procédure pour la dispensation de ces dispositifs et ayant délivré ce dispositif estime sa délivrance comme qualitative. Ainsi, On peut suggérer, en lien avec les résultats de la présente enquête, que la mise en place d'une démarche qualité peut aider à sécuriser la dispensation de ces dispositifs.

2-5-4 Limites du questionnaire

Le nombre de répondant au questionnaire (78 réponses) ne permet pas d'extrapoler et interpréter les résultats sur l'ensemble de la profession. De plus, les modalités de diffusion du questionnaire fait qu'une population très précise a été ciblée (biais de diffusion) : les pharmaciens agréés maitres de stages.

Néanmoins le sujet des coagulomètres COAGUCHECK® INRANGE est assez peu connu, on peut considérer que 78 réponses constituent déjà une première approche intéressante.

La zone géographique des résultats est assez limitée, et n'est pas homogène sur tout le territoire Français. Là aussi, il est difficile d'extrapoler ces résultats pour qu'ils reflètent ceux de la profession en métropole.

L'analyse des résultats a fait ressortir d'autres questions qui auraient pu être posées : par quels moyens les officinaux avaient été formés sur ces dispositifs ; l'officine était-elle

certifiée ISO 9001 ?

2-6 Elaboration d'une démarche qualité

Afin de faciliter l'élaboration d'une démarche qualité autour du COAGUCHECK INRANGE, une procédure et un remis patient ont été réalisés.

2-6-1 Procédure de dispensation du Coagucheck® INRange

Elle a été réalisée en suivant les exigences de la norme ISO® 9001(69). Elle est identifiable grâce au cartouche (tableau en en-tête du document) en haut du document. Le cartouche permet d'identifier à quelle structure la procédure appartient, de voir aisément le code du document ainsi que sa version. Il est pleinement adaptable aux différents systèmes de management de la qualité des officines. La première page contient également le tableau de suivi des améliorations de la procédure. Enfin, on trouve à la fin de la procédure, un tableau permettant le suivi de lecture et de formation du personnel concerné.

La procédure est divisée en quatre parties. La première partie décrit l'attitude à adopter comme elle a pour objectif d'aider à l'entretien avec le patient. La seconde partie constitue l'analyse réglementaire des pièces à fournir par le patient pour la dispensation et la prise en charge du COAGUCHECK INRANGE. La troisième partie décrit les points à aborder pour vérifier l'état des connaissances du patient sur son traitement par AVK. Elle a été construite en s'appuyant sur la trame d'entretien AVK de l'assurance maladie(83). D'ailleurs, la dispensation du COAGUCHECK INRANGE peut très bien être couplée à un entretien individualisé sur les AVK. La dernière partie de la procédure décrit le mode de fonctionnement du dispositif d'automesure ainsi que les étapes à suivre, et le matériel nécessaire pour réaliser un contrôle de l'INR.

La procédure de dispensation pour les patients ayant une valve mécanique cardiaque est retrouvée en **ANNEXE 4**.

2-6-2 Remis patient pour l'automesure de l'INR

Le remis patient pour l'autosurveillance de l'INR est retrouvé en **ANNEXE 5**.

Le remis patient a été réalisé au format d'un dépliant en trois volets (« trifold »). La forme est inspirée des fiches du Groupe d'Étude Multidisciplinaire en Maladies Thrombotiques (GEMMAT)(84,85). Elle récapitule les conseils liés à la prise d'AVK, au contrôle de l'INR, la fréquence des mesures de l'INR en autocontrôle et au laboratoire. De plus, il y a une partie illustrée afin de montrer comment réaliser une mesure de l'INR avec le COAGUCHECK INRANGE.

Le remis patient n'a pas été encore validé par des experts (groupe GEMMAT) ni testé auprès des patients. Il faudrait réaliser ces 2 étapes dans un prochain travail.

2.7 Conclusion de l'étude

Cette étude a permis de constituer une première approche abordant ces dispositifs, le niveau de connaissance des officinaux et les pratiques de dispensation à l'officine. C'est une solution encore peu connue dans les officines en France. Le développement de ces techniques portatives est amené à croître. L'encadrement de la délivrance de ces dispositifs par la qualité peut constituer un plus pour la sécurité du patient, ainsi qu'une harmonisation des pratiques.

Conclusion

THESE SOUTENUE PAR: Mr Boutin Hugo

Le cœur est un organe creux qui assure la circulation sanguine dans le corps en pompant le sang vers les vaisseaux, et ce, dans un sens unique. Pour cela, il est constitué de plusieurs valves qui empêchent le reflux sanguin. Ces valves peuvent être atteintes de pathologies : rétrécissement, insuffisance. Le traitement de ces valvulopathies peut se faire par le remplacement de la valve grâce à une prothèse mécanique ou bien une bioprothèse. L'inconvénient des prothèses mécaniques est leur thrombogénicité élevée. De ce fait, un traitement par Antivitamine K (AVK) est indispensable pour permettre une bonne anticoagulation. Par contre, de par leur risque hémorragique important, les médicaments AVK sont responsables de la majorité des hospitalisations par accidents iatrogènes. Afin de contrôler que le traitement soit dans la cible thérapeutique, il faut suivre l'International Normalized Ratio (INR) qui est un paramètre permettant de mesurer le niveau d'anticoagulation. Les mesures de l'INR sont généralement réalisées au laboratoire d'analyse. Depuis une vingtaine d'année, les patients peuvent réaliser cette mesure eux-mêmes à l'aide de dispositifs portatifs. Ils permettent de réaliser une auto-mesure de l'INR grâce à un prélèvement de sang capillaire. Les dispositifs d'automesure sont pris en charge chez les enfants ayant un traitement par antivitamine K au long cours depuis 2008. Depuis Août 2017, le Coagucheck® INRange est remboursé par l'assurance maladie pour les patients adulte ayant une valve mécanique cardiaque.

Ainsi le pharmacien d'officine doit participer au bon usage au travers de l'acte de dispensation de ce dispositif. Cette dispensation doit s'appuyer sur une démarche qualité, démarche de plus en plus encouragée par les instances professionnelles comme l'ordre national des pharmaciens.

A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée aux connaissances et pratiques des pharmaciens d'officine sur ces dispositifs.

Ainsi, l'objectif de l'enquête est donc d'une part d'étudier les connaissances des pharmaciens sur ces dispositifs et d'autre part de savoir si une démarche qualité a été développée pour accompagner la dispensation.

Le questionnaire a été élaboré en s'appuyant sur l'avis du 10 janvier 2017 de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

(CNEDiMTS), puis validé par un panel de pharmaciens d'officine. Le questionnaire a ensuite été diffusé par mail aux pharmaciens d'officine agréés Maître de stage des départements du Rhône, Loire et Ain avec une lettre d'information quant à son objectif.

Au total, 68 pharmaciens ont répondu au questionnaire. Parmi les répondants 68% étaient à moins de vingt kilomètres d'une structure de soins susceptible de prescrire le dispositif d'automesure. Seulement quatre officines interrogées avaient déjà dispensé un dispositif d'automesure de l'INR. Sur une échelle de 0 à 5, seulement 6% des pharmaciens interrogés estimaient leurs connaissances suffisantes (4 /5). Le questionnaire a montré que la quasi-totalité (97%) des répondants n'étaient pas formés sur les dispositifs d'automesure de l'INR. Les indications remboursées de ces dispositifs étaient connues par seulement 12% des répondants. Les pharmaciens étaient 29% à connaître les modalités nécessaires à la dispensation de ces dispositifs (l'éducation thérapeutique préalable des patients sur le traitement par AVK et formation à l'automesure, prescription initiale par un médecin spécialiste en chirurgie cardiaque ou cardiologie, accompagnée d'un courrier, coordonnées d'un référent à contacter en cas de difficultés). Une démarche qualité a été mise en place pour la dispensation de ces dispositifs dans 6% des officines (5 sur 78), une seule officine a mis en place des procédures pour la dispensation de ces dispositifs et deux officines ont mis en place des fiches d'aide à la dispensation.

Les résultats de l'enquête montrent que ces dispositifs sont peu connus des pharmaciens d'officine interrogés. Un nombre restreint d'entre eux a déjà mis en place des documents qualité pour encadrer la dispensation. Aussi nous proposons à la fin de ce travail une procédure de dispensation et un remis patient afin de sécuriser cet acte, et d'homogénéiser les pratiques.

Le Président de la thèse,

Nom : *C. Vinciguerra*

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA



Bibliographie

1. Visible body [En ligne]. Atlas d'anatomie humaine; [cité le 18 mars 2019]. Disponible: http://ovid.visiblebody.com.docelec.univ-lyon1.fr/atlas_17/app_gl/index.php?osptok=3a55779b28d0f1d20aa9e8942cdef073b2312d7b14a525573d57577d32ed2a575b08aa24dfac910b2341bc3096984d4668af433690e7af08f2089a82ea462f8249d09941d0dc457a8de236b3a9c3015c2cc89c51e7638f25ace4f85912d8308de83db8e261bad92114dd40a7d231ca6c57292147fdfa5a2b2af250efb832d993c11f6daf97edf0dc34b77fb23697a203f69104da0d997c2f8e6e6ddaf310bf0fe28ef117907d6086d0b1e0f9c23c6fdfd1d4507e6b6ec29bcd76a225f3e36869c01d41fc273849762c2b16b18e81de389739543d7158ec0d4e37a1525b1d8a37ffd85251e3f2bd79
2. Cormier B, Lansac EJML, Obadia J-F, Tribouilloy C, Enriquez-Sarano M, rédacteurs. Cardiopathies valvulaires de l'adulte. Paris : Lavoisier-Médecine Sciences; 2014. 1 p. (Traités).
3. Acar J, Michel P, Dorent R, Luxereau P, Vahanian A, Cormier B, et al. Évolution des étiologies des valvulopathies opérées en France sur une période de 20 ans. Arch Mal Coeur Vaiss. 1992;85(4):411-5.
4. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. Heart. 2000;83(6):721-5.
5. C. Tribouilloy, G. De Gevigney, C. Acar, J.F. Chassignolle, B. Cormier, G. Habib, et al. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Dans: ARCHIVES DES MALADIES DU CŒUR ET DES VAISSEAUX. 2005.
6. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol. 1993;21(5):1220-5.
7. Delahaye F, Artigou J-Y, Daubert J-C, Milon H. Cardiologie pour le praticien. 3e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson; 2008. 1 p. (Pour le praticien).
8. Ambrosi P. Traité de thérapeutique cardiovasculaire. Paris : Flammarion médecine-sciences; 2009.
9. Tribouilloy C, Lévy F, Szymanski C, Singuim AN, Quéré J-P, Goissen T, et al. Sténose aortique : de l'histoire naturelle aux indications thérapeutiques. MT Cardio. 1 nov 2007;3(6):453-8.
10. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 1 oct 2012;33(19):2451-96.
11. Vahanian A, lung B, Piérard L, Dion R, Pepper J. Valvular Heart Disease [En ligne]. Oxford University Press; [cité le 9 nov 2019]. Disponible: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199566990.001.0001/med-9780199566990-chapter-21>
12. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med. 31 août 2000;343(9):611-7.
13. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. J Thorac Cardiovasc Surg. janv

2009;137(1):82-90.

14. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 9 juin 2011;364(23):2187-98.
15. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 1 juill 2003;24(13):1231-43.
16. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol*. 10 nov 2009;54(20):1862-8.
17. Laflamme D. Précis de cardiologie Cardiomedik. Editions Frison-Roche; 2015. 398 p.
18. [En ligne]. Rivaroxaban (Xarelto): Essai clinique arrêté prématurément chez des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique percutané - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; [cité le 19 nov 2019]. Disponible: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rivaroxaban-Xarelto-Essai-clinique-arrete-prematurement-chez-des-patients-ayant-beneficie-d-un-remplacement-valvulaire-aortique-percutane-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
19. Revel T de, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. Datatraitess122-35633 [En ligne]. [cité le 12 déc 2019]; Disponible: <https://www.em-consulte.com/en/article/23662>
20. Bourdon O, Roquier-Charles D. Les anticoagulants oraux. UTIP; 2013.
21. de Moerloose P, Reber G, Pugin J. Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ? *Réanimation*. 1 déc 2002;11(8):584-90.
22. Gupta A, Udayakumar DS, Saxena R. Laboratory Monitoring of Anticoagulant therapy. Dans: Saxena R, Pati HP, rédacteurs. *Hematopathology: Advances in Understanding* [En ligne]. Singapore : Springer Singapore; 2019. p. 377-88. Disponible: https://doi.org/10.1007/978-981-13-7713-6_22
23. Le Bonniec B. La cible de la warfarine identifiée. *MS Médecine Sci*. 2004;20(5):512-4.
24. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood*. 15 mars 1999;93(6):1798-808.
25. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 2 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments; [cité le 24 nov 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64631925&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
26. Jean-Pierre Cambus, Violaine Simonnet, Bernard Boneu, Philippe Léger. Antivitamines K : utilisation pratique. *Hématologie* [En ligne]. 2003; Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155198403000505>
27. E. Lesteven, C. Cavalié, V. Siguret. Antagonistes de la vitamine K : utilisation pratique. *Hématologie* [En ligne]. 2017; Disponible: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155-1984\(17\)74892-3](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155-1984(17)74892-3)

28. [En ligne]. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; [cité le 5 févr 2019]. Disponible: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-antivitamines-K-AVK-nouvelles-informations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
29. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments; [cité le 25 nov 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R>
30. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments; [cité le 25 nov 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61510352&typedoc=R>
31. Revue Médicale Suisse [En ligne]. Netgen. Le temps de prothrombine revisité 70 ans après; [cité le 28 nov 2019]. Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-143/Le-temps-de-prothrombine-revisite-70-ans-apres>
32. 2000-Bioforma-20a-Hémostase et Thrombose.pdf [En ligne]. [cité le 16 déc 2019]. Disponible: <https://sjbm.fr/images/cahiers/2000-Bioforma-20a-H%C3%A9mostase%20et%20Thrombose.pdf>
33. synthese_inr_1437.pdf [En ligne]. [cité le 16 déc 2019]. Disponible: http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese_inr_1437.pdf
34. surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf [En ligne]. [cité le 17 déc 2019]. Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
35. C. Moreau, V. Siguret, M.-A. Lorient. Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique. Biol Médicale [En ligne]. 2011; Disponible: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0000-0000\(11\)55107-1](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0000-0000(11)55107-1)
36. van Geest-Daalderop JHH, Mulder AB, Boonman-de Winter LJM, Hoekstra MMCL, van den Besselaar AMHP. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. Clin Chem. mars 2005;51(3):561-8.
37. Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. J Thromb Haemost. 2012;10(2):251-60.
38. CEPP-5222_COAGUCHEK INRANGE_10_janvier_2017_(5222)_avis.pdf [En ligne]. [cité le 1 août 2018]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5222_COAGUCHEK%20INRANGE_10_janvier_2017_\(5222\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5222_COAGUCHEK%20INRANGE_10_janvier_2017_(5222)_avis.pdf)
39. cepp-1295.pdf [En ligne]. [cité le 23 déc 2019]. Disponible: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cepp-1295.pdf>
40. [En ligne]. Arrêté du 28 juillet 2017 portant inscription dispositif d'auto-mesure de l'INR COAGUCHEK INRANGE de la société ROCHE DIAGNOSTICS au titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale | Legifrance;

[cité le 22 juill 2018]. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/7/28/SSAS1722382A/jo/texte>

41. Avis relatif à la tarification de COAGUCHEK INRANGE visé à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
42. VIDAL [En ligne]. COAGUCHEK INRange : nouveau dispositif pour l'automesure de l'INR; [cité le 1 août 2018]. Disponible:
https://www.vidal.fr/actualites/22059/coaguchek_inrange_nouveau_dispositif_pour_l_automesure_de_l_inr/
43. [En ligne]. CoaguChek® INRange system; [cité le 6 août 2018]. Disponible:
http://www.coaguchek.com/content/internet/product/coaguchek/coaguchek_patient/en/home/products/inrange.html
44. Nagler M, Raddatz-Müller P, Schmid P, Bachmann LM, Willemin WA. Accuracy of the point-of-care coagulometer CoaguChek XS in the hands of patients. *J Thromb Haemost JTH.* janv 2013;11(1):197-9.
45. van den Besselaar AM. Accuracy, precision, and quality control for point-of-care testing of oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis.* sept 2001;12(1):35-40.
46. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res.* 2008;123(2):381-9.
47. Nam M-H, Roh KH, Pak H-N, Lee CK, Kim Y-H, Lee KN, et al. Evaluation of the Roche CoaguChek XS handheld coagulation analyzer in a cardiac outpatient clinic. *Ann Clin Lab Sci.* 2008;38(1):37-40.
48. Christensen TD, Larsen TB, Jensen C, Maegaard M, Sørensen B. International normalised ratio (INR) measured on the CoaguChek S and XS compared with the laboratory for determination of precision and accuracy. *Thromb Haemost.* mars 2009;101(3):563-9.
49. Taborski U, Braun SL, Völler H. Analytical performance of the new coagulation monitoring system INRatio for the determination of INR compared with the coagulation monitor CoaguChek S and an established laboratory method. *J Thromb Thrombolysis.* oct 2004;18(2):103-7.
50. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. Prothrombin measurement using a patient self-testing system. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. *Am J Clin Pathol.* févr 2001;115(2):280-7.
51. Gardiner C, Longair I, Hills J, Cohen H, Mackie IJ, Machin SJ. Performance evaluation of a new small-volume coagulation monitor: the SmartCheck INR system. *Am J Clin Pathol.* mars 2008;129(3):500-4.
52. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 16 mai 2007;118(1):54-61.
53. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest.* mai 2006;129(5):1155-66.
54. Gardiner C, Longair I, Pescott MA, Erwin H, Hills J, Machin SJ, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: does it work outside trial conditions? *J Clin Pathol.* févr 2009;62(2):168-71.

55. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Éducation thérapeutique du patient (ETP); [cité le 26 déc 2019]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
56. D'Ivernois J, Gagnayre R. Apprendre à éduquer le patient. 5ème. 2016. 168 p. (Education du patient).
57. Programme_ETP_AVK.pdf [En ligne]. [cité le 26 déc 2019]. Disponible: http://ipcem.org/img/articles/Programme_ETP_AVK.pdf
58. Léger S, Allenet B, Calop J, Bosson JL. Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse : description du programme Educ'AVK. J Mal Vasc. 1 juill 2004;29(3):145-51.
59. Benhamou Y, Cam-Duchez VL, Schneller J-M, Cailleux N, Magne J-C, Soubrane J-C, et al. Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans. /data/revues/02488663/v30i7/S0248866309000794/ [En ligne]. 18 juin 2009 [cité le 26 déc 2019]; Disponible: <https://www.em-consulte.com/en/article/219248>
60. [En ligne]. VIDAL - COAGUCHEK INRANGE kit mesure INR; [cité le 6 août 2018]. Disponible: https://www.vidal.fr/parapharmacie/183236/coaguchek_inrange_kit_mesure_inr/coaguchek_inrange_kit_mesure_inr/
61. 201405_Coag_XS_brochure_FR.pdf [En ligne]. [cité le 6 févr 2019]. Disponible: https://www.coaguchek.ca/content/dam/internet/dia/coaguchek/coaguchek_ca/coaguchek_patient/pdf/201405_Coag_XS%20brochure_FR.pdf
62. France RD. Roche_AVK-3-Lasne2 [En ligne]. 2018. PT00H26M56S. Disponible: <https://vimeo.com/255046782/5323af8bd1>
63. [En ligne]. Programme qualité - Nos missions - Ordre National des Pharmaciens; [cité le 29 déc 2019]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Assurer-le-respect-des-devoirs-professionnels/Programme-qualite>
64. Feuille+de+route+Ministre_d%C3%A9cembre+2018+vF2+(1).pdf [En ligne]. [cité le 29 déc 2019]. Disponible: [http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/438124/2049429/version/1/file/Feuille+de+route+Ministre_d%C3%A9cembre+2018+vF2+\(1\).pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/438124/2049429/version/1/file/Feuille+de+route+Ministre_d%C3%A9cembre+2018+vF2+(1).pdf)
65. qualite-a-l_officine-quels-modeles-a-l_etranger-revue-8.pdf [En ligne]. [cité le 29 déc 2019]. Disponible: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/450099/2086834/version/1/file/qualite-a-l_officine-quels-modeles-a-l_etranger-revue-8.pdf
66. Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques - Article 1.
67. [En ligne]. Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques | Legifrance; [cité le 29 déc 2019]. Disponible:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000032977700&dateTexte=20190515>

68. [En ligne]. Qualité en officine; [cité le 29 déc 2019]. Disponible: <https://www.cqapo.fr/qualite-en-officine>
69. ISO/TC 176/SC 2. ISO 9001:2015 Systèmes de management de la qualité - Exigences. 2015.
70. PITET L. La qualité à l'officine. Le Moniteur des Pharmacies; 2008. 199 p. (Les essentiels du pharmacien).
71. admin. Les mots des normes [En ligne]. AFNOR Normalisation. [cité le 30 déc 2019]. Disponible: <https://normalisation.afnor.org/les-mots-des-normes/>
72. ISO [En ligne]. 14:00-17:00. ISO 9000:2015; [cité le 30 déc 2019]. Disponible: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/04/54/45481.html>
73. HAMM B. MISE EN PLACE D'UNE DÉMARCHE QUALITÉ À L'OFFICINE, EXEMPLE DE LA PHARMACIE CARPENTIER À SAINT-NICOLAS-DE-PORT. UNIVERSITÉ DE LORRAINE; 2015.
74. Yver J, Satger B, Pernod G. L'éducation à l'utilisation des dispositifs d'auto-mesure de l'INR. L'expérience du réseau CREPVAL-GRANTED. J Mal Vasc. 1 sept 2015;40(5):310.
75. Brochud L. PERCEPTION DES MEDICAMENTS GENERIQUES : POINT DE VUE DE L'EQUIPE OFFICINALE ET DES MEDECINS GENERALISTES. Université Claude Bernard; 2018.
76. [En ligne]. Ameli - Les données rapportent notamment le nombre de dispositifs remboursés (au travers du régime général de l'Assurance Maladie- hors sections locales mutualistes - métropole au cours des années 2006 à 2015. (codes LPPR de COAGUCHEK XS lecteur 1117129 et bandelettes 1162147); [cité le 14 nov 2019]. Disponible: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/liste-des-produits-et-prestations-lpp.php>
77. Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux.
78. POHU MELIANI M. Rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du traitement par antivitamines K. Université Angers; 2013.
79. HYEULLE C. IATROGENIE ET DISPENSATION DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K A L'OFFICINE. UNIVERSITE HENRI POINCARE; 2010.
80. Raynaud J, Constant H. Suivi de l'utilisation des dispositifs d'automesure de l'International Normalized Ratio (INR) chez les patients sous traitement antivitamine K (AVK) en France. 2016.
81. [En ligne]. [cité le 14 nov 2019]. Disponible: <http://www.eqo.fr/A-propos-d-eQo>
82. Feuille+de+route+Ministre_décembre+2018+vF2+(1).pdf [En ligne]. [cité le 14 nov 2019]. Disponible: [http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/438124/2049429/version/1/file/Feuille+de+route+Ministre_d%C3%A9cembre+2018+vF2+\(1\).pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/438124/2049429/version/1/file/Feuille+de+route+Ministre_d%C3%A9cembre+2018+vF2+(1).pdf)

83. 2016203_EntretiensPharmaceutiques_AVK_GuideAccompagnement.pdf [En ligne]. [cité le 20 oct 2019]. Disponible: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2016203_EntretiensPharmaceutiques_AVK_GuideAccompagnement.pdf
84. gemmat-plaquette-avk.pdf [En ligne]. [cité le 8 janv 2019]. Disponible: <http://www.gemmat-thrombose.fr/wp-content/uploads/2017/07/gemmat-plaquette-avk.pdf>
85. gemmat-plaquette-inr.pdf [En ligne]. [cité le 8 janv 2019]. Disponible: <http://www.gemmat-thrombose.fr/wp-content/uploads/2017/07/gemmat-plaquette-inr.pdf>
86. [En ligne]. CLIA-Waived Coagulation Testing: The Prothrombin Time/International Normalized Ratio | Labcompare.com; [cité le 3 déc 2019]. Disponible: <https://www.labcompare.com/10-Featured-Articles/135979-CLIA-Waived-Coagulation-Testing-The-Prothrombin-Time-International-Normalized-Ratio/?arev=true>

Annexe

Annexe 1 : Photos des dispositifs d'automesures commercialisés.(86)



| Photo de L'INRatio® 2



| Photo du Coagucheck® INRange



| Photo du ProTime®



| Photo du SmartCheck® INR

Annexe 2 : Exemple de procédure

Pharmacie Adresse	Code	N°	Version	Nom de la procédure	Nbre de pages :
		1	a	Procédure dispensation PST	
				Références : Recommandations ordinales 2009	
Création le:	Validé le:		Date d'application:		
Par:	Par:		Par:		
			Date de réévaluation:		

Domaine d'application :

Cette procédure concerne la dispensation des produits thermosensibles (PST).

Responsable :

La ou les personnes habilitées sous la responsabilité du ou des pharmaciens.

Fait quoi :

Collecte le plus tard possible le ou les produits concernés et prépare l'emballage isotherme adéquat.

Quand :

A la demande du patient, lors de la délivrance d'une ordonnance, lors de la présentation du bon (vaccin antigrippal)...

Comment :

- a) procède à la délivrance de tous les autres produits si nécessaire sans terminer la facturation,
- b) explique au patient le mode de conservation du ou des PST: sortir le produit de la pochette, le placer isolé au centre du réfrigérateur (ne pas le mettre dans le bac à légumes, dans la porte, contre les parois, dans le freezer, dans le congélateur) et réutiliser la pochette pour le transport lors de la vaccination (attention au cas des médicaments pour lesquels le produit ne doit pas être remis au froid : nuvaring®, innovair®, lynparza®...noter sur l'emballage les dates limites d'utilisation),
- c) dans le cas où le produit n'est pas en stock, lui délivre un bon de promis (mention enceinte réfrigérée inscrit dessus) et le commande,
- d) demande au patient s'il rentre directement chez lui ou lui conseille de revenir chercher le produit juste avant de rentrer chez lui,
- e) lui présente l'emballage isotherme adapté et la fiche explicative de son utilisation,
- f) vérifie l'emplacement du ou des produits concernés à travers la porte vitrée et/ou sur le schéma de répartition,
- g) collecte rapidement le ou les PST dans l'enceinte,
- h) vérifie que la température de l'enceinte est correcte (comprise entre +2°C et +8°C),
- i) prévient le pharmacien responsable si l'écart de température de conservation n'a pas été respecté à un moment donné (réception, stockage). Le pharmacien prendra une décision en interrogeant le laboratoire fabricant ou le site de l'[ADIPH](#).
- j) termine la facturation,
- k) délivre dans la ou les pochettes dédiées,
- l) précise que les PST ne sont ni repris ni échangés mais doivent être rapportés à l'officine pour destruction.

Où :

Au comptoir et dans le local où se trouve l'enceinte.

Traces à garder

Les documents spécifiques à certains PST.

Exemple de fiche à remettre au patient avec le médicament

Pharmacie

Votre pharmacien vient de vous délivrer un médicament à conserver au froid.

Pendant son transport, ne pas l'exposer au soleil ou à la chaleur.

Il est impératif de remettre votre médicament le plus rapidement possible dans un réfrigérateur :

1. Stockez-le au centre du réfrigérateur : jamais dans le bac à légumes ni dans la porte,
2. Ne le mettez pas dans le freezer ni au congélateur,
3. Evitez qu'il soit en contact avec les parois du réfrigérateur et les aliments présents.
4. Assurez-vous que la température de votre réfrigérateur à cet endroit est comprise entre +2°C et +8°C.

Ce médicament thermosensible, comme tout médicament, ne pourra en aucun cas être repris par votre pharmacien.

Annexe 3 : Procédure de dispensation du COAGUCHECK INRANGE chez les patients ayants une valve mécanique cardiaque.

	Procédure Opérationnelle	Identification	POX
	Dispensation des dispositifs d'automesure de l'INR – Patient ayant une valve mécanique cardiaque	Indice	
		Date d'application	

PILOTE DU PROCESSUS :

Rédacteur :	Vérificateur :	Approbateur :

Evolution du document :

Indice :	Date :	Nature des modifications :	Page concernée :

Tables des matières :

OBJET ET DOMAINE D'APPLICATION :	2
ATTITUDE A ADOPTER :	2
MODALITE DE DISPENSATION : ANALYSE REGLEMENTAIRE	2
MODALITE DE DISPENSATION : EVALUATION DES COMPETENCES DU PATIENT	2
1 QUESTIONNER ET INFORMER LE PATIENT SUR LES RISQUES, L'OBSERVANCE ET LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT	2
2 LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE	2
3 QUESTIONNER ET INFORMER LE PATIENT SUR LA SURVEILLANCE DE SIGNES DE SURDOSAGE AVK	3
4 QUESTIONNER ET INFORMER LE PATIENT SUR LA SURVEILLANCE DE SIGNES DE SOUS-DOSAGE	3
5 QUESTIONNER ET INFORMER LE PATIENT SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	3
6 QUESTIONNER ET INFORMER LE PATIENT SUR L'ALIMENTATION	3
7 QUESTIONNER ET INFORMER LE PATIENT SUR LA NECESSITE DE SIGNALER LA PRISE D'AVK A TOUS LES PROFESSIONNELS DE SANTE	4
DELIVRANCE DU COAGUCHECK INRANGE :	4
CONCLUSION : REFORMULATION ET REMIS PATIENT	5
BIBLIOGRAPHIE :	6
TABLEAU DE SUIVI DU PERSONNEL :	6

Cette procédure peut compléter celles déjà existantes concernant les entretiens pharmaceutiques sur les Antivitamines K.

	Procédure Opérationnelle	Identification	POX
	Dispensation des dispositifs d'automesure de l'INR – Patient ayant une valve mécanique cardiaque	Indice	
		Date d'application	

Objet et domaine d'application :

Cette procédure a pour objectif d'évaluer les connaissances des patients afin de pouvoir s'assurer de leur savoir-faire et délivrer les conseils appropriés à la dispensation des dispositifs d'automesure de l'INR.

Cette procédure s'adresse aux pharmaciens et préparateurs(rices) amenés à dispenser ces dispositifs.

Attitude à adopter :

Au cours de la dispensation il faut :

- Être bienveillant
- Être à l'écoute
- Reformuler
- Informer le patient des risques iatrogènes des AVK
- Insister sur l'observance du traitement
- Adapter l'information en fonction de la compétence et la compréhension du patient

Modalité de dispensation : analyse réglementaire

Un seul dispositif est pour l'instant inscrit au journal officiel et remboursé pour les patients ayant une valve mécanique cardiaque, le COAGUCHEK¹ INRANGE.

Le COAGUCHEK INRANGE doit être réservé aux patients porteurs de valve **mécanique**.

Pour pouvoir être délivré le patient doit :

- Avoir une prescription d'un médecin hospitalier spécialiste en cardiologie ou chirurgie cardiaque
- Avoir le certificat attestant de la réussite du contrôle de connaissances théoriques et pratiques de l'éducation sur les AVK et de la formation à l'automesure
- Avoir une lettre adressée aux professionnels de santé impliqués dans le suivi anticoagulant du patient
- S'assurer que les coordonnées d'un référent professionnel de santé ont été données au patient en cas de problèmes

Modalité de dispensation : évaluation des compétences du patient

1 Questionner et Informer le patient sur les risques, l'observance et la surveillance du traitement

- Rappeler l'intérêt du traitement, bénéfices/risques.
- Rappeler les risques de sous-dosage (thrombose) et surdosage (hémorragie).
- Rappeler l'effet progressif des AVK et la diminution de leur action en quelques jours après l'arrêt du traitement.
- Insister sur l'observance, rappeler qu'en cas d'oubli, la dose omise peut être prise dans un délai de 8 heures et **qu'après ce délai il est préférable de sauter cette prise. Ne pas prendre de double dose** pour compenser. Signaler l'oubli lors du contrôle de l'INR et le notifier dans le carnet de suivi.

2 La surveillance biologique

- Rappeler la définition de l'INR : mesure du temps de coagulation d'un patient en le comparant à celui d'un sujet qui ne reçoit pas d'AVK.
- Rappeler la définition de l'INR cible : valeur à rechercher pour obtenir un traitement équilibré, fixé par le médecin (sans risque d'hémorragie, ni de thrombose).

¹ COAGUCHEK® est une marque déposée de Roche Diagnostics

	Procédure Opérationnelle	Identification	POX
	Dispensation des dispositifs d'automesure de l'INR – Patient ayant une valve mécanique cardiaque	Indice	
		Date d'application	

- **A l'initiation du traitement par AVK :**
 - Un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure réalisés de façon concomitante (prélèvements à intervalle < 3 heures), pour évaluer la concordance des deux mesures.
 - Puis au moins 1 INR par automesure par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR.
 - **En période d'INR stabilisé dans la zone-cible :**
 - Un INR par automesure toutes les deux semaines.
 - Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.
 - **Tous les six mois :**
 - Un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure sont réalisés de façon concomitante pour réévaluer la concordance des deux mesures.
- 3 Questionner et Informer le patient sur la surveillance de signes de surdosage AVK
- Signes banals : gingivorragie, épistaxis, hématomes, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes.
 - Signes plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles (selles noires et nauséabondes), crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant.
 - Signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicé.
 - Rappeler au patient qu'il doit informer le médecin traitant de la survenue de ces signes.
- 4 Questionner et informer le patient sur la surveillance de signes de sous-dosage
- Signes cliniques évocateurs de phlébite : œdème (gonflement) unilatéral de la cuisse, de la jambe ou seulement du mollet. Douleur unilatérale avec ou sans œdème, notamment au niveau d'un des deux mollets.
 - Signes cliniques évocateurs d'embolie pulmonaire : essoufflement soudain, douleur thoracique, crachat sanglant.
 - Signes cliniques évocateurs d'AVC : Violent mal de tête, déformation de la bouche, faiblesse d'un côté du corps, bras ou jambe, troubles de la parole ou de la vision.
 - Informer le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants, un avis médical urgent est nécessaire
- 5 Questionner et Informer le patient sur les interactions médicamenteuses
- Rappeler au patient que de nombreux médicaments interagissent avec les AVK et peuvent modifier l'INR.
 - Le patient doit éviter l'automédication et se demander le conseil d'un professionnel de santé.
 - La modification du traitement du patient doit entraîner un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après son introduction.
- 6 Questionner et Informer le patient sur l'alimentation
- Les aliments riches en vitamine K ne sont pas interdits à condition de les répartir régulièrement dans l'alimentation et de les consommer sans excès (cf. tableau des aliments pouvant perturber l'action des anticoagulants).
 - Une alimentation riche en vitamine K entraîne une « résistance » apparente aux AVK, c'est-à-dire, une moindre efficacité pour une posologie d'AVK donnée.
 - Un jeûne ou une carence alimentaire augmente la sensibilité aux AVK.

	Procédure Opérationnelle	Identification	POX
	Dispensation des dispositifs d'automesure de l'INR – Patient ayant une valve mécanique cardiaque	Indice	
		Date d'application	

- Attention à l'alcool :
 - o En cas de consommation régulière élevée, l'effet anticoagulant est diminué (dû à l'effet inducteur enzymatique de l'alcool).
 - o Au contraire, en cas d'intoxication alcoolique aigue, l'effet anticoagulant est augmenté.

7 Questionner et Informer le patient sur la nécessité de signaler la prise d'AVK à tous les professionnels de santé

Délivrance du COAGUCHECK INRANGE :

Le COAGUCHECK INRANGE détermine de manière ampérométrique le temps de prothrombine (Temps de Quick) après activation de la coagulation avec de la thromboplastine humaine recombinante (ISI environ à 1,0). Cette technique calcule le nombre d'électrons produits par l'oxydation lors de la conversion de la prothrombine en thrombine et en substrats de dégradation.

Composition du kit COAGUCHECK INRANGE (EAN : 4015630942268 / DM CE 0123 / LPPR 11127712) :

- Le coagulomètre COAGUCHECK INRange
- Le stylo piqueur COAGUCHECK XS Softclix
- 20 Lancettes COAGUCHECK Softclix
- Une sacoche de transport
- Guide de l'utilisateur
- Cable USB
- 4 piles AAA
 - ⇒ Remboursement à 60% par l'AMO² pour les adultes porteurs de valves mécanique cardiaque traités par AVK, enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours
 - ⇒ Base de remboursement = prix public = 650€ Au 1^{er} juillet 2019

Bandelette du kit COAGUCHECK INRANGE (EAN : 4015630943050 / DM CE 0123 / LPPR 1171689) :

- Bandelette COAGUCHECK XS PT Test PST (boite de 24)
- Puce d'étalonnage fourni avec la boite de bandelette
 - ⇒ Remboursement à 60%
 - ⇒ Base de remboursement = prix public = 100€ Au 1^{er} juillet 2019

Autres matériels à fournir :

- Bac collecteur DASRI®
- Compresse, coton, ...

Démonstration du test :

Le COAGUCHECK doit être préalablement paramétré suivant le manuel d'utilisation, et l'unité réglé sur INR

- Avant chaque test, le patient doit se laver les mains à l'eau tiède avec du savon, puis bien les sécher.
- La puce d'étalonnage de la boite de bandelette doit être inséré dans l'appareil.

² AMO : Assurance Maladie Obligatoire

	Procédure Opérationnelle	Identification	POX
	Dispensation des dispositifs d'automesure de l'INR – Patient ayant une valve mécanique cardiaque	Indice	
		Date d'application	

- L'appareil doit être allumé en appuyant sur le bouton marche.
- Insérer une bandelette en suivant le sens, jusqu'à la butée.
- A l'aide de l'autopiqueur piqué sur le côté du doigt pour avoir une goutte de sang.
- Déposer la goutte de sang dans la zone prévue, dans un délai de 15 secondes après la piqure (sinon la coagulation a déjà lieu).
- Lire le résultat et le communiqué au professionnel de santé gérant l'adaptation posologique.
- Ranger le matériel et éliminer la bandelette et la lancette de manière adéquate.

Conclusion : reformulation et remis patient

A la fin de l'entretien, il faut éclaircir les dernières interrogations du patient ainsi que reformuler rapidement les points importants. Le remis patient « l'autosurveillance de mon INR » peut lui être remis.

	Procédure Opérationnelle	Identification	POX
	Dispensation des dispositifs d'automesure de l'INR – Patient ayant une valve mécanique cardiaque	Indice	
		Date d'application	

Bibliographie :

- CEPP-5222_COAGUCHEK INRANGE_10_janvier_2017_(5222)_avis.pdf [En ligne]. [cité le 1 août 2018]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5222_COAGUCHEK%20INRANGE_10_janvier_2017_\(5222\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5222_COAGUCHEK%20INRANGE_10_janvier_2017_(5222)_avis.pdf)
- [En ligne]. Système CoaguChek® INRange; [cité le 8 août 2019]. Disponible: <https://diagnostics.roche.com/ch/fr/products/instruments/coaguheck-inrange.html>
- [En ligne]. VIDAL - COAGUCHEK INRANGE kit mesure INR; [cité le 16 août 2019]. Disponible: https://www.vidal.fr/parapharmacie/183236/coaguheck_inrange_kit_mesure_inr/
- [En ligne]. Arrêté du 28 juillet 2017 portant inscription dispositif d'auto-mesure de l'INR COAGUCHEK INRANGE de la société ROCHE DIAGNOSTICS au titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale | Legifrance; [cité le 22 juill 2018]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/7/28/SSAS1722382A/jo/texte>
- Avis relatif à la tarification de COAGUCHEK INRANGE visé à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Tableau de suivi du personnel :

Nom :	Paraphe de lecture :	Paraphe de formation :	Date :

Annexe 4 : Remis patient

Fréquences des mesures

1

A l'initiation du traitement par AVK :
- Un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure réalisés de façon concomitante (prélèvements à intervalle < 3 heures), pour évaluer la concordance des deux mesures.
- Puis au moins 1 INR par automesure / semaine jusqu'à stabilisation de l'INR pour les adultes contre 1 tous les 2 jours pour les enfants.

2

En période d'INR stabilisé dans la zone-cible ?
- Un INR par automesure toutes les deux semaines, uniquement sur l'avis du cardiopédiatre pour les enfants.
- Un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure sont réalisés de façon concomitante tout les 6 mois pour réévaluer la concordance des deux mesures.

!

Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.

DATE DE L'ENTRETIEN

TAMPON



INFORMATIONS UTILES

Plaquette anti-vitamine K
www.gemmat-thrombose.fr

La surveillance de mon INR
www.gemmat-thrombose.fr

Pour en savoir plus
www.gemmat-thrombose.fr

Demandez conseils à votre médecin ou à votre pharmacien

Fiche Patient

VOUS ET VOTRE TRAITEMENT

CONSEILS & INFOS PRATIQUES

L'AUTOSURVEILLANCE DE MON INR

(International Normalized Ratio)

Mon traitement par anticoagulant Antivitamine K (AVK) :

- Fludione / PREVISCAN®
- Warfarine / COUMADINE®
- Acénocoumarol / SINTROM® / MINISINTROM®

NOM

PRÉNOM



A QUOI SERT L'AUTOSURVEILLANCE ?

- L'autosurveillance consiste à mesurer soi même son INR.
- L'autosurveillance de l'INR permet de suivre plus régulièrement et plus efficacement l'équilibre du traitement anticoagulant afin d'adapter le traitement si nécessaire, en cas de variation de l'INR : trop élevée, risque hémorragique et trop faible, risque de coagulation.



POURQUOI L'INR EST IMPORTANT ?

- La dose efficace du traitement varie selon les personnes.
- En fonction des résultats de l'INR, la posologie de votre AVK sera adaptée ou non avec l'accord de votre médecin. Assurez-vous que vos résultats lui ont été transmis.



Si vous présentez un saignement anormal, abondant ou prolongé, contactez immédiatement votre médecin, SOS médecins ou le SAMU (15)



COMMENT RÉALISER VOTRE MESURE ?

- A votre domicile :

1 - Sortir le matériel nécessaire à la mesure



2 - Se laver les mains à l'eau tiède et au savon puis les sécher.



3 - Insérer la puce présente dans la boîte de bandelette dans le lecteur.



4 - Insérer la bandelette, le lecteur démarre automatiquement. La bandelette peut également être insérée après avoir allumé le lecteur.



COMMENT RÉALISER VOTRE MESURE ?

5 - Masser le doigt.

6 - Piquer la pulpe du doigt sur le coté et masser vers l'extrémité, sans le comprimer ni l'écraser.



7 - Déposer la goutte de sang dans la zone dans un délai de 15 secondes suite à la piqûre. Un "bip" indique que la goutte de sang est en quantité suffisante.



8 - Appliquer une compresse sur la piqûre pour arrêter le saignement

9 - Lire le résultat

10 - Jeter la lancette de l'auto-piqueur dans un collecteur Dasri®. Jeter la bandelette à la poubelle.

Serment de Galien

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant et du Président du jury

ISPB FACULTE DE PHARMACIE



L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

BOUTIN Hugo

Les dispositifs d'autosurveillance de l'International Normalized Ratio (INR) des patients ayant une valve mécanique cardiaque traités par AntiVitamine K (AVK) : réalisation d'une enquête auprès des pharmaciens d'officine.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2020, 90 p environ.

RESUME

Depuis Août 2017, un dispositif d'auto-surveillance de l'INR (international normalized ratio) est remboursé pour contrôler l'INR des patients adulte ayant une valve mécanique cardiaque.

Aussi les pharmaciens peuvent le dispenser dans cette nouvelle indication. La littérature actuelle ne permet pas de savoir quelles sont les connaissances des pharmaciens à propos de ces dispositifs. L'objectif de l'enquête était donc d'une part d'étudier les connaissances des pharmaciens sur ces dispositifs et d'autre part de savoir si une démarche qualité avait été développée pour accompagner la dispensation. Le questionnaire a été réalisé à l'aide des données retrouvées dans l'avis du 10 janvier 2017 de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, puis validé par un panel de pharmaciens d'officine. Le questionnaire a ensuite été diffusé par mail aux pharmaciens d'officine agréés Maître de stage des départements du Rhône, Loire et Ain avec une lettre de présentation et d'information quant à son objectif.

Au total, 68 pharmaciens ont répondu au questionnaire. Parmi les répondants 68% étaient à moins de vingt kilomètres d'une structure de soins susceptible de prescrire le dispositif d'automesure. Seulement quatre officines interrogées avaient déjà dispensé un dispositif d'automesure de l'International Normalized Ratio. Sur une échelle de 0 à 5, 6% des pharmaciens interrogés estimaient leurs connaissances suffisantes (4 /5). Le questionnaire a montré que la quasi-totalité (97%) des répondants n'étaient pas formés sur les dispositifs d'automesure de l'International Normalized Ratio. Les indications remboursées de ces dispositifs étaient connues par seulement 12% des répondants. Les pharmaciens étaient 29% à connaître toutes les modalités de dispensation de ces dispositifs (l'éducation thérapeutique préalable des patients sur le traitement par AVK et formation à l'automesure, prescription initiale par un médecin spécialiste en chirurgie cardiaque ou cardiologie, accompagnée d'un courrier, coordonnées d'un référent à contacter en cas de difficultés). Une démarche qualité a été mise en place pour la dispensation de ces dispositifs dans 6% des officines (5 sur 78), 1 officine a mis en place des procédures pour la dispensation de ces dispositifs et 2 officines ont mis en place des fiches d'aide à la dispensation.

Les résultats de l'enquête montrent que ces dispositifs sont peu connus des pharmaciens d'officine interrogés. Un nombre restreint d'entre eux a déjà mis en place des documents qualité pour encadrer la dispensation. Aussi nous proposons à la fin de ce travail une procédure de dispensation et un remis patient afin de sécuriser cet acte, et d'homogénéiser les pratiques.

MOTS CLES

Valve mécanique cardiaque
Antivitamine K
Automesure
Coagulomètre portatif
Qualité

JURY

Mme VINCIGUERRA Christine, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Mme JANOLY-DUMENIL Audrey, MCU-PH
Mme GANDON Florence, Pharmacien assistant spécialiste
Mme CHAMOUARD Valérie, Praticien Hospitalier
Mme CHOMETTE Marie-Hélène, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Mardi 11 février 2020

ADRESSE DE L'AUTEUR

14 Rue Jean Moulin, Roche-la-Molière 42230